

**Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und
Kinderchirurgie der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Christoph-Thomas Germer

**Untersuchung früh-postoperativer Effekte bariatrischer Chirurgie auf
Diabetes mellitus Typ 2 – Identifizierung von Non-Respondern**

Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Dorothea Regina Hartmann
aus München**

Würzburg, März 2017

Referent: Priv.-Doz. Dr. Christian Jurowich

Koreferent: Prof. Dr. Martin Fassnacht

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Januar 2018

Die Promovendin ist Ärztin.

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
1. Einleitung	6
1.1 Adipositas und bariatrische Chirurgie	7
1.1.1 Definition und Klassifikation	7
1.1.2 Ätiologie	8
1.1.2.1 Genetik und Umwelt	8
1.1.2.2 Ernährung und Metabolismus bei Adipositas	9
1.1.3 Assoziierte Folgen	9
1.1.3.1 Komorbidität	10
1.1.3.2 Mortalität	12
1.1.4 Therapeutische Optionen	13
1.1.4.1 Konservative Therapie	13
1.1.4.2 Bariatrische Chirurgie	13
1.1.4.2.1 Chirurgische Therapieprinzipien	14
1.1.4.2.2 Pathophysiologie bariatrischer Operationen	17
1.2. Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM)	18
1.2.1 Definition und Klassifikation	18
1.2.2 Pathogenese des T2DM	19
1.2.3 Assoziierte Folgen	19
1.2.3.1 Komorbidität	19
1.2.3.2 Mortalität	20
1.2.4 Therapeutische Optionen	20
1.2.4.1 Konservative Therapieoptionen	20
1.2.4.2 Operative Therapie	22
1.3 Zusammenhang zwischen T2DM und Adipositas	23
1.4 Zusammenfassung und Fragestellung	24
2. Material und Methoden	26
2.1 Patientenselektion	26

2.1.1	Einschlusskriterien	26
2.1.2	Ausschlusskriterien	27
2.1.3	Selektionsprozess	27
2.1.4	Einverständnis	28
2.2	Operationsverfahren	28
2.2.1	Magenbypass (RYGB)	28
2.2.2	Magenschlauch (Sleeve Gastrectomy)	29
2.2.3	Magenband (Gastric Banding)	30
2.3	Datenerhebung	31
2.3.1	Präoperativ	31
2.3.2	Postoperativ	31
2.4	Datenverarbeitung und statistische Auswertung	32
3.	Ergebnisse	33
3.1	Patientenkollektiv	33
3.1.1	Präoperative Patientencharakteristika	33
3.1.1.1	Demographie	33
3.1.1.2	BMI und Übergewicht (EBW)	35
3.1.2	Präoperative Komorbidität Diabetes mellitus Typ 2	38
3.2	Follow up	38
3.3	Untersuchte Parameter	39
3.3.1	Demographie, Operationsmethode und –zugang	39
3.3.2	Parameter Gewichtsverlauf	39
3.3.3	Parameter Diabetes mellitus Typ 2	40
3.3.4	Parameter Lebensgewohnheiten	40
3.3.5	Zielvariable Verbesserung des Diabetes mellitus Typ 2	41
3.4	Postoperativer Gewichtsverlauf	42
3.5	Postoperative Entwicklung des Diabetes	43
3.6	Zusammenhänge mit Diabetes-Non-Response	43
3.6.1	Demographie	43

3.6.2 Operationsmethode	44
3.6.3 Antidiabetische Medikation	45
3.6.4 HbA1c	46
3.6.5 Präoperative Diabetesdauer	48
3.6.6 Lebensführung	48
3.6.7 Gewichts-Non-Response	48
3.7 Multivariate Einflusswerte	49
3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse	50
3.8.1 Ermittelte Faktoren aus der univariaten Analyse	50
3.8.2 Ermittelte Faktoren aus der multivariaten Analyse	51
4. Diskussion	53
4.1 Hintergrund	53
4.2 Diskussion der ermittelten prädiktiven Faktoren	57
4.3 Ausblick	62
5. Zusammenfassung	64
6. Literaturverzeichnis	67
7. Abkürzungsverzeichnis	82
8. Danksagung	
9. Lebenslauf	

1. Einleitung

Die Adipositas (= Fettleibigkeit) sowie ihre assoziierten Begleiterkrankungen stellen mit ihren schwerwiegenden gesundheitlichen und ökonomischen Folgen eine zunehmende Herausforderung für die Volksgesundheit und die Gesundheitssysteme dar (1). Weltweit leiden laut World Health Organisation (WHO) derzeit 1,9 Milliarden Menschen an Übergewicht (= Präadipositas) ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) und 600 Millionen Männer und Frauen an einer manifesten Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) (siehe Tabelle 1: Einteilung der Adipositas). Die weltweite Mortalität von Adipositas hat die Sterberate von Untergewicht mittlerweile sogar überholt (2, 3). Auch in Deutschland ist die Inzidenz des Übergewichts steigend, aktuell sind 63% aller männlichen und 47% aller weiblichen Bürger davon betroffen. 22% aller Männer und 19% aller Frauen sind adipös (4).

Eine der wichtigsten Begleiterkrankungen der Adipositas (siehe Tabelle 2) ist mit bis zu 53% aller betroffenen Patienten der Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) (5). Insgesamt leiden weltweit etwa 366 Mio. Menschen an Diabetes mellitus und Bezug nehmend auf die Adipositas weisen nur ca. 15% der Typ-2-Diabetiker ein normales Körpergewicht auf (6).

In den USA wurden 2006 bis zu 10% aller Kosten von 1,4 Billionen US-Dollar im Gesundheitssystem durch die Behandlung der Adipositas oder assoziierter Komorbiditäten verursacht (1). Auch die Kosten zur Behandlung von T2DM lagen im Jahr 2007 weltweit bei über 170 Mrd. US-Dollar (7).

Zur Behandlung der Adipositas werden neben vielfältigen konservativen auch zunehmend chirurgische Therapiemaßnahmen eingesetzt. Für die bariatrische Chirurgie wurde neben dem dauerhaft reduzierten Körpergewicht zudem ein beeindruckender Effekt auf die assoziierten Begleiterkrankungen und im Besonderen auf die Kontrolle von T2DM gezeigt (8). Buchwald et al. beschreiben eine partielle oder sogar komplette Langzeitremission des T2DM in bis zu 84% der Fälle nach Interventionen wie dem Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) (9). Noch vor dem Eintreten eines relevanten Gewichtsverlustes kommt es bereits direkt postoperativ zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle, die im

Langzeitverlauf zumeist persistent ist (10, 11). In diesem Zusammenhang wird die bariatrische Chirurgie auch als „metabolische Chirurgie“ bezeichnet. Die 2008 von Rubino aufgestellte Hypothese T2DM sei eine chirurgisch therapierbare Erkrankung (12) wurde inzwischen durch zahlreiche Studien substantiiert. 2011 konstatierte die International Diabetes Federation (IDF), dass die chirurgische Intervention als Therapieoption für T2DM zu sehen ist (3).

Nachfolgend soll zunächst auf die Grundlagen der beiden Erkrankungen Adipositas und T2DM eingegangen und anschließend die Fragestellung der Studie erläutert werden.

1.1 Adipositas und bariatrische Chirurgie

1.1.1 Definition und Klassifikation

Gemäß ihrer Definition ist die Adipositas eine abnormale oder exzessive Akkumulation von Fettgewebe, die sich auf die Gesundheit des Patienten auswirkt (2). Sie beschreibt damit die krankhafte Form des Übergewichts. Beim Erwachsenen erfolgt die Klassifikation über den Body Mass Index (BMI). Dieser ist eine geschlechts- und altersunabhängige Größe.

$$\text{BMI} = (\text{Körpermasse in kg} / \text{Körperlänge in m}^2)$$

Tabelle 1. Klassifikation des Körpergewichts. BMI = Body Mass Index (13).

Körpergewicht	BMI [kg/m²]
Untergewicht	< 18.5
Normalgewicht	18.5 – 24.9
Übergewicht (= Präadipositas)	25 – 29.9
Adipositas	
Grad I	30 – 34.9
Grad II	35 – 39.9
Grad III	> 40

1.1.2 Ätiologie

Bei den Ursachen der Adipositas muss die primäre von der sekundären Form unterschieden werden, die durch eine andere Erkrankung (z.B. Hypothyreose, M. Cushing oder Insulinom) hervorgerufen wird.

Im Folgenden soll vor allem auf die Faktoren zur Entstehung und Erhaltung der primären Adipositas eingegangen werden. Eine wesentliche Rolle spielen dabei die Interaktionen aus Genetik und Umweltfaktoren, sowie Ernährung und körperliche Aktivität.

1.1.2.1 Genetik und Umwelt

Der genetische Einfluss auf die Entstehung von Adipositas wird auf 30 - 70% geschätzt (14). In einer Zwillingsstudie zeigten Dubois et al., dass eineiige Zwillinge von Geburt bis zum Erwachsenenalter bezüglich ihres Körpergewichts mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.8 oder höher zusammenhängen. Der genetische Einfluss auf die Gewichtsentwicklung scheint dabei bei männlichen Individuen signifikanter ausgeprägt als bei weiblichen (15).

Für die Entstehung von Übergewicht wurden mehrere genetische Faktoren identifiziert. Hierzu zählen beispielsweise die Mutation im Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) (16), ein genetisch bedingter Leptin-Mangel, Mutationen im Leptin-Rezeptor (17) und verschiedene Allel-Kombinationen des fat-mass and obesity associated (FTO)-Gens (18, 19). Diese monogenetischen Ursachen sind jedoch nur für einen geringen Anteil der Adipositas-Erkrankungen ursächlich. Vielmehr wird in der überwiegenden Zahl der Fälle von einer polygenen Vererbung ausgegangen, die die Prädisposition zur Fettleibigkeit erhöht (20).

Die exponentiell steigende Prävalenz der Adipositas kann jedoch nicht als Folge von Genmutationen oder veränderten Allel-Frequenzen gesehen werden. Hingegen konnte belegt werden, dass die starke Zunahme der Fettleibigkeit vielmehr auf das gesteigerte Nahrungsangebot und den Verzehr hochkalori-

scher Lebensmittel bei gleichzeitiger Verminderung der körperlichen Aktivität zurückzuführen ist (21). Auch ein Zusammenhang zwischen elterlichem, Übergewicht förderndem Verhalten, und kindlichem obesogenen Fehlverhalten konnte gezeigt werden (22).

1.1.2.2 Ernährung und Metabolismus bei Adipositas

Der Kalorienverbrauch des Körpers nimmt mit steigendem Gewicht zu, da sich auch die stoffwechselaktive Magermasse vermehrt. Zusätzlich geben Fettleibige in der Anamnese meist eine normale, häufig sogar verminderte Nahrungsaufnahme an. Beide Fakten erklären zunächst keine Gewichtszunahme. Park et al. zeigten jedoch in einer Studie, dass adipöse Patienten die Menge ihrer Nahrungsaufnahme im Vergleich zu ihrer physischen Aktivität deutlich unterschätzen (23).

Auch die Zusammensetzung der Nahrung spielt aufgrund der unterschiedlichen Energiedichte der Nahrungsstoffe eine erhebliche Rolle. So liegt der physikalische Brennwert von Fett bei ca. 39 kJ/g und ist somit mehr als doppelt so hoch wie der von Kohlenhydraten und Eiweiß (jeweils 17.2 kJ/g). In der Nationalen Verzehrstudie II wurde 2006 in Deutschland eine eindeutige Abweichung der tatsächlichen Nahrungszusammensetzung von den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) festgestellt. So lag der verzehrte Anteil von Fetten und vor allem von gesättigten Fettsäuren deutlich über der empfohlenen Menge. Ebenso wurden zu viele schlecht sättigende Mono- und Disaccharide in Form von Weißmehlprodukten und im Gegensatz dazu zu wenig ballaststoffreiches Obst und Gemüse verzehrt (24).

1.1.3 Assoziierte Folgen

Durch eine langjährig bestehende Adipositas kommt es zu einer großen Anzahl medizinischer, psychischer sowie gesellschaftlicher und gesundheitsökonomischer Folgen.

1.1.3.1 Komorbidität

Aufgrund des pathologisch erhöhten Körpergewichts ergibt sich eine Vielzahl relevanter Begleiterkrankungen, die nicht nur den Stoffwechsel, sondern den gesamten Organismus betreffen. Min. 97.1% der adipösen Patienten leiden an einer mit Fettleibigkeit assoziierten Folgeerkrankung (5). Dabei besteht eine Korrelation zwischen Schweregrad und Dauer der bestehenden Adipositas und der Schwere der assoziierten Komorbiditäten (13). Außerdem nimmt mit steigendem BMI auch die Anzahl der Begleiterkrankungen zu (25, 26).

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Komorbiditäten der Adipositas:

Tabelle 2. Mit Adipositas assoziierte Komorbiditäten (5, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34)

Organsystem	Komorbidität
Kardiovaskuläres System	<ul style="list-style-type: none"> - arterielle Hypertonie (56.7%) (5) - koronare Herzkrankheit (10.4%) (27) - Herzinsuffizienz (4.5%) (27) - Chronisch venöse Insuffizienz (41.0 %) (28)
Respirationssystem	<ul style="list-style-type: none"> - (Belastungs-)Dyspnoe (85.0 %) (28) - Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (50.9%) (5) - Asthma (15.2%) (27)
Stoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus/ Gestörte Glukosetoleranz (52.5 %) (5) - Dyslipidämie (35.7%) (27) - Hyperurikämie (30.3 %) (5)
Muskuloskelettales System	<ul style="list-style-type: none"> - Rückenschmerzen (76.0 %) (5) - Degenerative Gelenkerkrankungen (72.3%) (5)
Gastrointestinaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> - Gastroösophageale Refluxkrankheit (55.4%) (5) - Hepatosteatois (88.0 %) (29)
Urologie	<ul style="list-style-type: none"> - Stressinkontinenz (26.0 %) (27)
Hormon- und Reproduktionssystem	<ul style="list-style-type: none"> - Polyzystisches-Ovar-Syndrom (47.0 %) (30) - Schwangerschaftskomplikationen und Infertilität (22.0 %) (28)
Haut	<ul style="list-style-type: none"> - Intertriginöse Dermatitis (54.0 %) (28)
Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> - zerebrovaskulärer Insult (8.8 %) (31, 32)
Psychiatrie	<ul style="list-style-type: none"> - Depression (22.9%) (27) - Angststörungen (23.4 %) (33)
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> - Maligne Neoplasien (z.B. Mamma-, Endometriums- od. Kolon-Karzinom) (5.0 %) (28) - Metabolisches Syndrom (39.2 %) (34)

1.1.3.2 Mortalität

Die Adipositas stellt ein unabhängiges Risiko für eine erhöhte Mortalität dar. Lin et al. wiesen nach, dass bei Männern und Frauen auch ohne weitere Folgeerkrankungen oder Nikotinabusus mit steigendem BMI ein erhöhtes relatives Sterberisiko besteht (35).

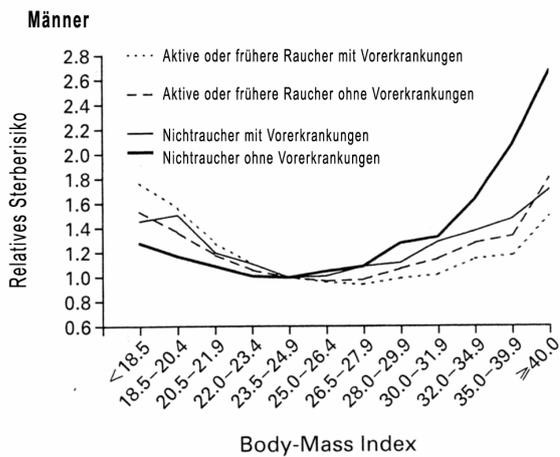


Abbildung 1. Multivariables Sterberisiko in Bezug auf alle Todesursachen bei Männern nach Body-Mass-Index, Rauchverhalten und Vorerkrankungen (36).

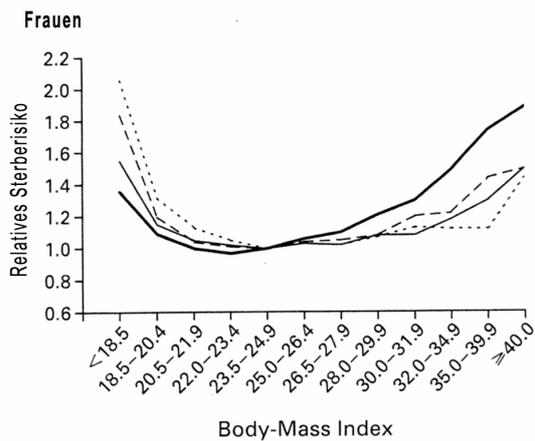


Abbildung 2. Multivariables Sterberisiko in Bezug auf alle Todesursachen bei Frauen nach Body-Mass-Index, Rauchverhalten und Vorerkrankungen (36).

Es besteht also eine direkte Korrelation zwischen pathologisch erhöhtem Body-Mass-Index und erhöhter Mortalität bzw. verminderter Lebenserwartung. Je nach Alter kann diese Verminderung der Lebenszeiterwartung bis zu 20 Jahren betragen (25, 26).

1.1.4 Therapeutische Optionen

1.1.4.1 Konservative Therapie

Gemäß den Richtlinien des National Institutes of Health ist die Indikation zur Therapie gegeben, wenn der BMI 30 kg/m^2 überschreitet oder wenn bei einem BMI von $25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ ein erheblicher psychosozialer Leidensdruck und/oder zwei Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonus oder koronare Herzkrankheit bestehen. Dabei werden primär konservative Maßnahmen zur Gewichtsreduktion in Form von selbständig oder ärztlich geführten Diäten angewandt. Ergänzt werden diese durch Verhaltens-, Psycho- und Bewegungstherapie.

Bei Patienten mit einem BMI von $25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ und einer oder mehrerer Komorbiditäten kann nach sechs Monaten erfolgloser kombinierter Veränderung des Lebensstils eine pharmakologische Therapie supportiv eingesetzt werden. Dagegen wird bei Patienten mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ die Gewichtsreduktion primär medikamentös unterstützt. Dabei werden insbesondere die Medikamente Orlistat®, Sibutramin® oder Metformin® eingesetzt, letzteres bei dieser Indikation in der Höchstdosis von $3 \times 1000 \text{ mg}$.

1.1.4.2 Bariatrische Chirurgie

Der oft ausbleibende Therapieerfolg und eine hohe Rezidivrate bei der Behandlung der Adipositas mit konservativen Maßnahmen führte seit den 1960er Jahren zur Entwicklung chirurgischer Therapieoptionen.

1.1.4.2.1 Chirurgische Therapieprinzipien

a) **Magenballon**

Gastroskopisch wird bei diesem Verfahren ein Ballon in den Magen eingeführt und mit Flüssigkeit gefüllt. Das Magenvolumen wird so zu einem erheblichen Teil bereits vor Nahrungsaufnahme ausgefüllt. Dieses Verfahren kommt im Adipositaszentrum der Universitätsklinik Würzburg ausschließlich bei Patienten mit Adipositas Grad III im Rahmen der Operationsvorbereitung zum Einsatz. Durch die präoperative Gewichtsabnahme, die bis zu 30 kg Körpergewicht beträgt, können die perioperativen Risiken vermindert werden. Primär nicht operable Patienten werden so operabel.

b) **Magenband (Gastric Banding, GB)**

Das Magenband ist eine reversible Methode um das Magenvolumen zu begrenzen. Durch ein laparoskopisch eingebrachtes Plastikband wird ein ca. 30-50 ml fassender Vormagen (pouch) abgeteilt (siehe Abbildung 3). Die weitere Passage der Nahrung in den restlichen Magen wird erheblich verzögert. Durch eine mit dem Band verbundene Portkammer kann die Weite des Magenbandes und damit die Verzögerung eingestellt werden. Der genaue Ablauf der Operation wird unter 2.2.3 beschrieben.

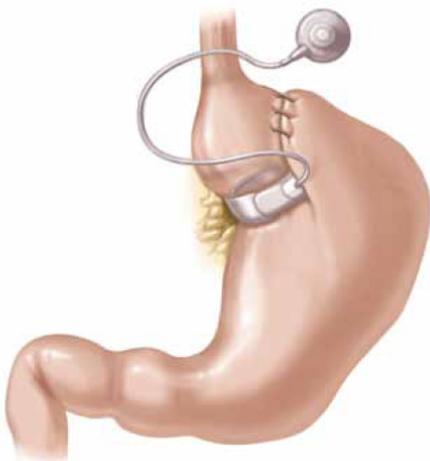


Abbildung 3. Verstellbares Magenband (37).

c) Schlauchmagen (Sleeve Gastrectomy, SG)

Bei der Schlauchmagenbildung wird die gesamte große Kurvatur des Magens reseziert (siehe Abbildung 4). Damit wird zum Einen das Magenvolumen erheblich verkleinert, zum Anderen wird die Produktion des Hormons Ghrelin, das im Magenfundus gebildet wird, vermindert. Ghrelin steuert das Hungergefühl und wirkt appetitsteigernd. Die einzelnen Schritte der Sleeve Gastrectomy werden unter 2.2.1 erläutert.

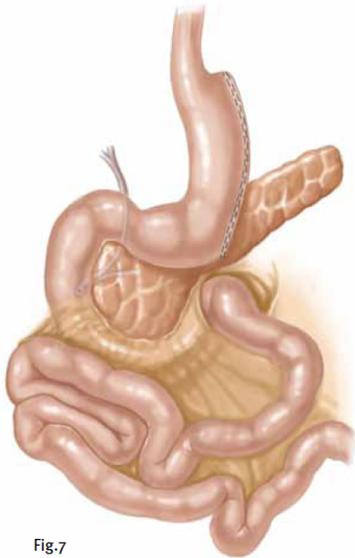


Fig.7

Abbildung 4. Schlauchmagenbildung (Sleeve) (37).

d) Biliopankreatische Diversion (BDP)

Bei der Biliopankreatischen Diversion findet eine Trennung der Passagewege der aufgenommenen Nahrung (alimentärer Schenkel) und der biliopankreatischen Verdauungsenzyme (biliärer Schenkel) statt. Der Magen wird teilreseziert und mit einer hochgezogenen Ileumschlinge anastomosiert. Durch eine weitere Anastomose wird das Ileum mit dem Jejunum verbunden, wodurch ein ca. 90 cm langer, gemeinsamer Rest-Passageweg von Verdauungsenzymen und Nahrung (Common Channel) entsteht (siehe Abbildung 5). Dies führt zur gewünschten Malabsorption vor allem von fettreicher Nahrung. Allerdings wird die Lebensqualität durch Flatulenz und Diarrhöen eingeschränkt (38) (39).

Da bei der Magenteilresektion der Magenfundus erhalten wird, bleibt die Sekretion des Hormons Ghrelin unverändert.

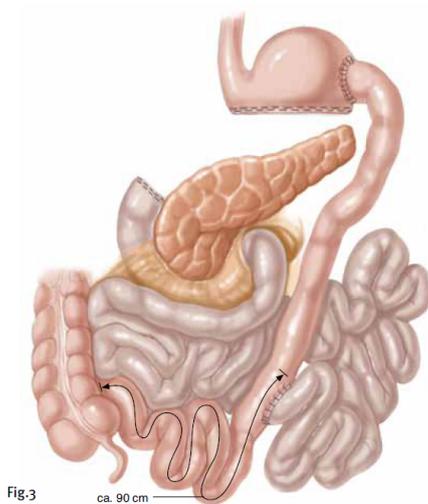


Abbildung 5. Biliopancreatische Diversion nach Scopinaro (37).

e) Magenbypass (RYGB)

Beim proximalen Magenbypass wird ein Magenpouch von ca. 25 ml End-zu-Seit mit dem Ileum anastomosiert (alimentärer Schenkel). Der Restmagen wird belassen. Über eine Roux-Y-Anastomose wird der biliäre Schenkel (Magen-Duodenum-Jejunum) mit dem alimentären Schenkel zu einem Common Channel verbunden (siehe Abbildung 6). Der distale Magenbypass unterscheidet sich in der Länge des Common Channels (40). Der exakte Ablauf der Magenbypassoperation wird unter 2.2.2 erläutert.

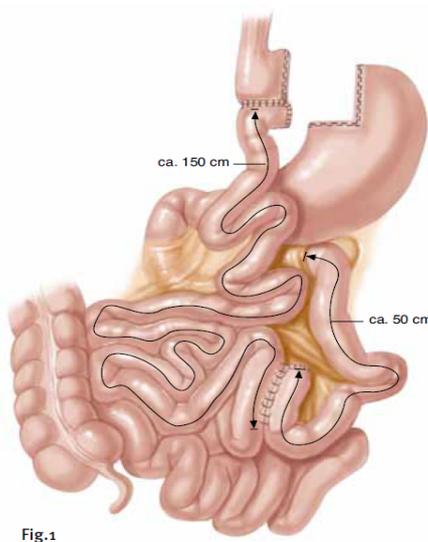


Abbildung 6. Proximaler Magenbypass mit Roux-Y-Anastomose (37).

1.1.4.2.2 Pathophysiologie bariatrischer Operationen

Folgende Aspekte spielen bei der Veränderung der Physiologie im Gastrointestinaltrakt nach bariatrischen Operationen eine Rolle:

a) Nahrungsrestriktion

Eine Reduktion des Magenvolumens verlangsamt die Nahrungsaufnahme und reduziert die konsumierbare Nahrungsmenge (41). Sowohl klinische, als auch tierexperimentelle Daten weisen jedoch auf eine untergeordnete Rolle der mechanischen Restriktion hin (42, 43, 44). Auch der fehlende Zusammenhang zwischen Pouchgröße und Gewichtsverlust beim RYGB gibt Hinweise auf den geringeren Stellenwert der Nahrungsrestriktion (45).

b) Modulation der gastrointestinalen Hormonsekretion

Die Arbeitsgruppen um Ashrafian und le Roux, sowie um Bueter und Seyfried konnten eindeutig eine Modulation der entero-insulinären, entero-renalen, entero-cardialen und der „gut-brain“ Hormonachse nach bariatrischen Operationen zeigen (46, 47, 48, 49).

Die exakten Mechanismen sind jedoch noch Gegenstand aktueller klinischer und experimenteller Untersuchungen. Die Applikation von Hormonanaloga bei nicht operierten Patienten gemäß dem veränderten Hormonstatus nach bariatrischen Eingriffen führte bislang zu keinen äquivalenten Ergebnissen.

c) Veränderung von Hunger, Sättigung und Essverhalten

Ebenso konnte gezeigt werden, dass Patienten nach bariatrischen Eingriffen ein verändertes Hunger- und Sättigungsgefühl aufwiesen. Auch Essverhalten und Nahrungspräferenz veränderten sich zu einer insgesamt gesünderen und geringeren Nahrungsaufnahme (47, 50, 51). Bislang konnte gezeigt werden, dass postoperativ das Geruchs- und Geschmacksempfindens verändert sein kann (52, 53). Ob diese Geruchs- und Geschmacksmodulation die Nahrungsaufnahme beeinflusst, wird derzeit untersucht.

d) Beeinflussung der Intestinalflora

Ein verändertes intestinales Keimspektrum bei Ratten nach RYGB legt einen Zusammenhang von Bakterienstämmen und Körpergewicht nahe (54). Bakterien, die mit Gewichtszunahme assoziiert sind, waren nach RYGB deutlich seltener vertreten. Es gibt somit Hinweise auf eine biochemische Modulation der Kommunikation zwischen Darmflora und Wirtsorganismus durch bariatrische Eingriffe (54, 55).

e) Vagale Manipulation

Die Innervation des Magens durch den Nervus vagus beeinflusst nachweislich die Freisetzung gastrointestinaler Hormone (z. B. Gastrin, Sekretin) während und nach Nahrungsaufnahme (56). Die magennahe Präparation im Rahmen einer bariatrischen Operation kann über eine veränderte nervale Versorgung von Magenpouch und Restmagen zu einer Modulation von Appetitsignalen führen (57).

1.2. Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM)

1.2.1 Definition und Klassifikation

Diabetes mellitus ist eine Gruppe metabolischer Erkrankungen, die charakterisiert sind durch eine Hyperglykämie, entstanden durch eine defizitäre Insulinsekretion und/oder –wirkung (58). Eine Diabetes-Erkrankung liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. Symptome des Diabetes mellitus (z. B. Polyurie, Polydipsie, ungeplante Gewichtsabnahme) bei gleichzeitig erhöhter Plasmaglukose > 200 mg/dl zu einem beliebigen Zeitpunkt des Tages
2. Nüchternplasmaglukose > 126 mg/dl (nüchtern länger als acht Stunden)
3. Plasmaglukose > 200 mg/dl im Zwei-Stunden-Wert des Oralen Glukose Toleranz Test (OGTT)

Die Einteilung erfolgt nach pathogenetischen Gesichtspunkten in zwei Gruppen, Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) und Typ 2. Während es sich beim T1DM um einen autoimmun-bedingten absoluten Insulinmangel handelt, liegt die Ursache beim T2DM in einer Kombination aus Insulinresistenz der Rezeptoren und einer inadäquaten, kompensatorischen Insulinsekretion. Schon lange vor einer klinischen Manifestation des T2DM können Stoffwechselveränderungen im Sinne einer gestörten Glukosetoleranz durch erhöhte Nüchternwerte oder im OGTT nachgewiesen werden (58). Seltene Formen sind genetisch determinierte Diabetes-Erkrankungen und Gestationsdiabetes. Im Folgenden wird jedoch ausschließlich auf den T2DM Bezug genommen.

1.2.2 Pathogenese des T2DM

Der Pathogenese des T2DM liegen zwei Dysfunktionen zu Grunde. Zum einen findet sich eine gestörte Insulinsekretion, die zu einer postprandialen Hyperglykämie führt. Zum anderen kann durch einen Defekt der Insulinrezeptoren eine Insulinresistenz entstehen, die die Hyperglykämie verstärkt und somit über Jahre zum Sekundärversagen des Pankreas führen kann. Als Vorstufen des T2DM oder als Prädiabetes gelten die gestörte Nüchternglukose, die gestörte Glukosetoleranz (IGT) und die alleinige gestörte Insulinsekretion (59, 60, 61).

1.2.3 Assoziierte Folgen

1.2.3.1 Komorbidität

Die chronische Hyperglykämie des Diabetes mellitus ist assoziiert mit Langzeitschäden verschiedener Organsysteme, vor allem der Augen, Nieren, Nerven, des Herzens und der Blutgefäße (58).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die wesentlichen Begleiterkrankungen:

Tabelle 3. Mit Diabetes mellitus assoziierte Begleiterkrankungen (62, 63).

Organsystem	Begleiterkrankungen
Kardiovaskuläres System	<ul style="list-style-type: none">- Akuter Myokardinfarkt- Angina pectoris- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Zerebrovaskuläres System	<ul style="list-style-type: none">- Ischämischer Insult- Transitorische ischämische Attacke
Nephropathie	<ul style="list-style-type: none">- Mikroalbuminurie- Proteinurie- Niereninsuffizienz bis zum Nierenversagen
Retinopathie	<ul style="list-style-type: none">- Makulaödem- Proliferative diabetische Retinopathie- Blindheit
Neuropathie	<ul style="list-style-type: none">- Sensible und motorische Polyneuropathie- Amputation

1.2.3.2 Mortalität

Die Mortalität von Diabetes mellitus wird in Statistiken, die basierend auf der Auswertung von Todesbescheinigungen erstellt wurden, unterbewertet (64). Diabetiker versterben häufiger an kardiovaskulären oder renalen Folgeerkrankungen, als an einer direkt mit Diabetes assoziierten Todesursache wie Ketoazidose oder Hypoglykämie (65, 66).

Basierend auf Routinestatistiken schätzt die WHO die Mortalität für Diabetes mellitus weltweit auf 1.7% für das Jahr 2002 (66, 67).

1.2.4 Therapeutische Optionen

1.2.4.1 Konservative Therapieoptionen

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) empfiehlt in ihrer Nationalen Versorgungsleitlinie (S3) den im folgenden Absatz erläuterten Algorithmus zur Be-

handlung des T2DM (siehe Abbildung 7). Der Therapieerfolg wird dabei am HbA1c-Wert gemessen. Der HbA1c-Wert gibt den Anteil an glykiertem Hämoglobin an. Die nicht in Leber-, Fett- oder Muskelzellen aufgenommene Glukose wird hierbei nicht-enzymatisch an die β -Kette des Hämoglobins gebunden. Damit gilt der HbA1c-Wert als Maß für den mittleren Plasmaglukosewert der letzten acht Wochen. Der Normalwert liegt bei 4.0 - 6.0% (68).

- Bei Erstdiagnose eines T2DM empfiehlt sich zunächst eine Basistherapie durch Veränderungen des Lebensstils (Bewegungs- und Ernährungstherapie, Schulung). Das Therapieziel ist ein HbA1c-Wert zwischen 6.5% und 7.5%.
- Liegt nach drei bis sechs Monaten Therapie der HbA1c-Wert über dem Zielwert, so wird eine medikamentöse Monotherapie mittels oraler Antidiabetika (OAD) empfohlen. Hierbei wird Metformin ebenso wie andere OAD (α -Glukosidasehemmer, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4)-Inhibitoren, Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten), eingesetzt.
- Die dritte Stufe des Algorithmus sieht nach weiteren drei bis sechs Monaten und einem persistenten HbA1c-Wert von über 7.5% eine Kombinationstherapie aus zwei OAD oder eine Insulintherapie vor. Dabei werden sowohl langwirksame Basalinsuline, als auch kurzwirksame prandiale Insuline eingesetzt.
- Falls der HbA1c-Wert wiederum drei bis sechs Monate später weiterhin über 7.5% liegt, empfiehlt die DDG eine Intensivierung der Insulintherapie. Hierzu zählt beispielsweise die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) mittels Basis-Bolus-Prinzip. Des Weiteren kann die Therapie durch eine Kombination aus Insulin und OAD eskaliert werden (69, 70).

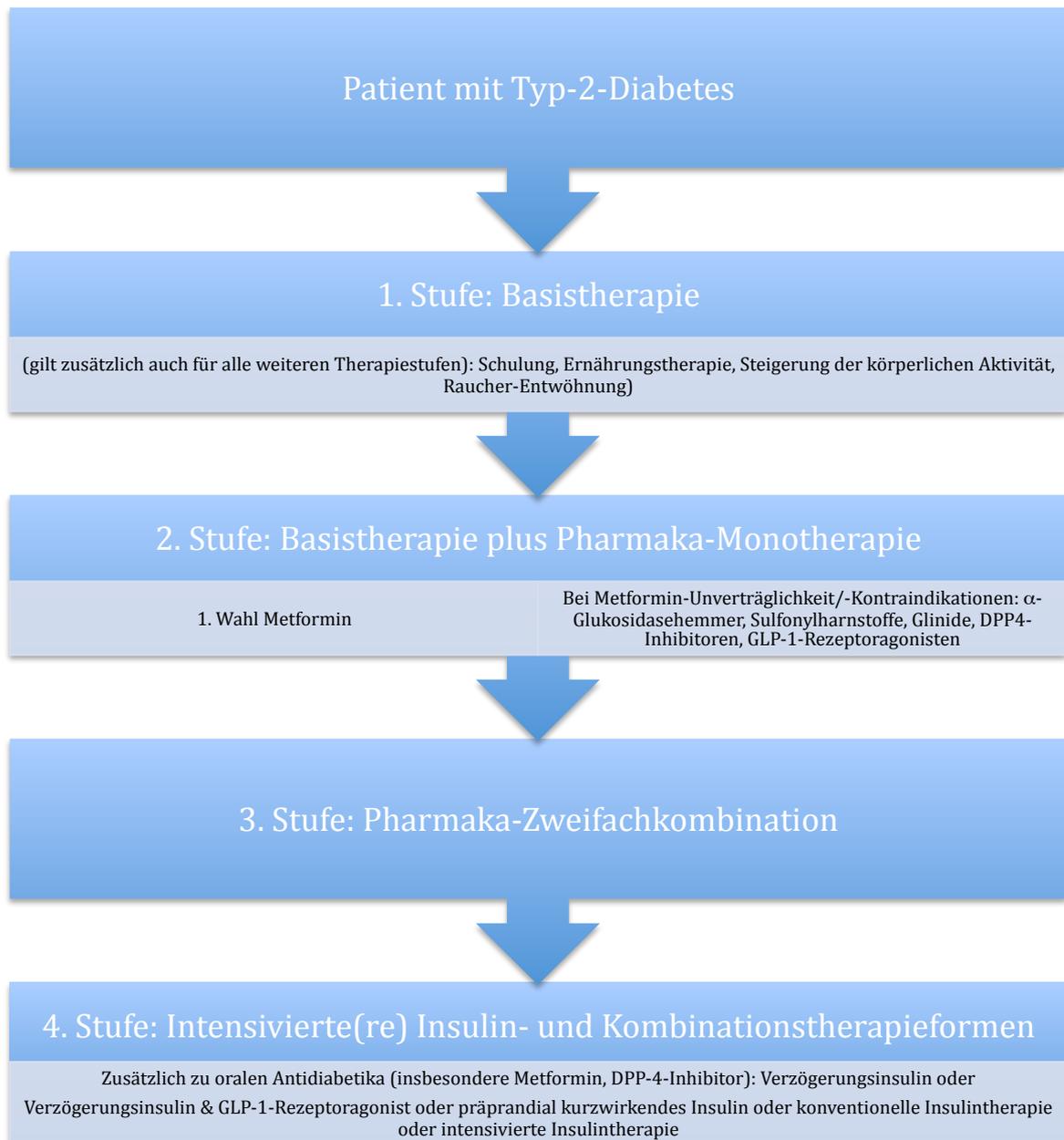


Abbildung 7: Therapie-Algorithmus der Deutschen Diabetes Gesellschaft (69).

1.2.4.2 Operative Therapie

Laut der American Diabetes Association (ADA) und der International Diabetes Federation (IDF) kann für Adipöse mit BMI > 35 kg/m², die an T2DM leiden, eine bariatrische Operation als therapeutische Option in Betracht gezogen werden. Diese Empfehlung gilt insbesondere für Patienten, bei denen der T2DM oder die assoziierten Komorbiditäten konservativ nicht therapiert werden können.

ten (3). Für Übergewichtige mit einem BMI 30-35 kg/m² ist die Studienlage aktuell noch nicht ausreichend, so dass bislang keine bariatrisch-chirurgische Therapie außerhalb von Studienprotokollen empfohlen wird (71).

1.3 Zusammenhang zwischen T2DM und Adipositas

Diabetes mellitus Typ 2 ist ein heterogenes Krankheitsbild mit nicht abschließend geklärter Pathogenese. Adipositas wird als wichtigster Risikofaktor betrachtet (72). Es wird angenommen, dass adipöse Frauen 93 mal und adipöse Männer 42 mal häufiger T2DM entwickeln als Normalgewichtige (73, 74). Nur etwa 15% der Europäer mit T2DM sind nicht übergewichtig (75).

Im Kurzzeitverlauf zeigt sich, dass sogar ein geringer Gewichtsverlust bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine verbesserte glykämische Stoffwechsellage und eine Remission anderer assoziierter Komorbiditäten wie Hypertonie und Dyslipidämie bewirken kann (76). Evident ist, dass ein signifikanter Gewichtsverlust durch Veränderungen des Lebensstils und konservative Therapie bei übergewichtigen, besonders bei adipösen Patienten kaum anhaltend ist (3, 77, 78, 79).

Gewichtszunahme bis zur Adipositas geht mit einer dauerhaften Hyperglykämie einher und führt im Verlauf zur Manifestation vieler Erkrankungen. Die viszerale Fettmasse selbst und die Sekretion metabolisch aktiver Substanzen aus den vergrößerten Fettzellen führen zu einer Hyperinsulinämie mit Überstimulation der Insulinrezeptoren, sowie durch die Hyperglykämie, zu einer Resistenz. Die Speicherung der sezernierten Fettsäuren erfolgt vorrangig in der Muskulatur und in der Leber. In der Folge können sich sowohl eine Fettleber, als auch eine Dyslipidämie entwickeln. Die Kapazität des Pankreas zur Insulinproduktion wird durch dieses Übermaß an Fettsäuren überschritten, was zu einer Erschöpfung der Funktion der β -Zellen in den Langerhansschen Inseln und damit zu einer weiteren Verschlechterung der Stoffwechsellage führt (80).

Der Zustand der Hyperglykämie und der Insulinresistenz sind im weiteren Ver-

lauf Triggerfaktoren für viele Erkrankungen, in erster Linie den Diabetes mellitus Typ 2. Auch die Progression von kardiovaskulären Krankheiten und Dyslipidämie wird durch diese prädiabetische bzw. diabetische Stoffwechsellage gefördert (81). Sowohl die prädiabetischen Vorstufen, als auch der manifeste T2DM werden zusammen mit der Adipositas bzw. dem Hypertonus und der Dyslipidämie zu einem eigenen Krankheitsbild, dem Metabolischen Syndrom, zusammengefasst (82).

1.4 Zusammenfassung und Fragestellung

Bariatrische sowie technisch ähnliche onkologische Operationen haben einen ausgeprägt positiven Effekt auf die diabetische Stoffwechsellage bei Patienten, die an T2DM erkrankt sind (83). Diese Ergebnisse haben dazu geführt, dass Diabetes mellitus Typ 2 in einigen Fällen eine Operationsindikation geworden ist. Unabhängig von der Gewichtsreduktion werden zunehmend auch präadipöse oder normgewichtige Diabetiker operiert um gezielt die diabetische Stoffwechsellage zu verbessern (84, 85). Diese metabolischen Operationen sind vor allem indiziert, wenn die konservativen Therapie-Algorithmen versagen oder keinen suffizienten Erfolg zeigen (86). Um Patienten nicht unnötig den Risiken einer Operation auszusetzen, ist eine genaue Patientenselektion wünschenswert. Im Langzeitverlauf zeigen die existierenden Studienergebnisse bei 15-20% der bariatrischen Patienten postoperativ nicht die erwartete Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage (27). Ein vorübergehender Profit von der bariatrischen Operation wurde dabei jedoch nicht erfasst, weshalb diese Studien nicht hinreichend zur Patientenselektion für die metabolische Chirurgie herangezogen werden können. Vielmehr muss bei den 15-20% der Patienten, bei denen kein langfristiger positiver Effekt nachzuweisen war, zwischen einem nur vorübergehenden und einem gänzlich ausbleibendem Erfolg unterschieden werden. Ein temporärer Erfolg kann eine Reduktion der medikamentösen Therapie oder eine Verzögerung des Auftretens assoziierter Komorbiditäten sein. Patienten ohne initiale Verbesserung des T2DM würden ohne metabolischen

Benefit dem Operationsrisiko ausgesetzt.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, anhand einer retrospektiven Datenanalyse des Patientenkollektivs des Adipositaszentrums der Universitätsklinik Würzburg die Patienten mit früh postoperativ unzureichender Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage zu identifizieren. Zusätzlich gilt es, präoperativ auf die Non-Response des T2DM auf bariatrische Operationen hinweisende Faktoren zu erheben und zu evaluieren. Schließlich stellt sich die Frage, ob der ausbleibende Erfolg im Zusammenhang mit einer insuffizienten Gewichtsreduktion steht.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektiven Datenerhebung aller 243 Patienten mit morbidem Adipositas, die sich in den Jahren 2005 bis 2011 an der Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Kinder- und Gefäßchirurgie der Universität Würzburg einer bariatrischen Operation unterzogen. Die Patienten wurden entweder mit einem Magenschlauch (Sleeve gastrectomy), einem Magenbypass oder einem Magenband (Gastric banding) versorgt. Nach ausführlicher prä- und postoperativer Datenerhebung wurden univariate Datenanalysen und eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Diese Analysen vergleichen Erfolge und vor allem Misserfolge bariatrischer Operationen hinsichtlich einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage und des Gewichtsverlaufes.

2.1 Patientenselektion

2.1.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten, die im genannten Zeitraum an der Universitätsklinik Würzburg eine bariatrische Operation erhielten, wurden auf Grundlage der Europäischen Richtlinien zur Chirurgie der morbidem Adipositas vom Februar 2007 ausgewählt (87) (88). Das Patientenalter muss zwischen 18 und 60 Jahren liegen. Die Indikation zur Operation bei Patienten über 60 Jahren bedarf einer Einzelfallentscheidung (89). Bezüglich der Obesität fordern die Richtlinien, dass entweder eine Adipositas Grad III (BMI > 40 kg/m²) oder eine Adipositas Grad II (BMI 35.0-39.9 kg/m²) mit ein oder mehreren assoziierten Komorbiditäten (z.B. Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, degenerative Gelenkerkrankungen oder Schlafapnoe) vorliegen muss. Des Weiteren wird eine mindestens sechsmonatige, nicht erfolgreiche, konservative Therapie des Übergewichts vor dem operativen Eingriff unter fachkundiger Anleitung und Kontrolle gefordert. Zuletzt muss auch eine ausrei-

chende Patientencompliance zur Einhaltung der postoperativen Einschränkungen des Lebensstils und Teilnahme an Langzeituntersuchungen vorhanden sein.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Dagegen ist ein bariatrischer Eingriff bei Vorliegen einer endokrinologischen Ursache (z.B. Hypothyreose oder Hyperkortisolismus) des krankhaften Übergewichts primär kontraindiziert. Ebenso werden Patienten mit schweren Hepatopathien oder chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (z.B. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, rezidivierende Ulcera duodeni oder ventriculi) von diesen Eingriffen ausgeschlossen (90). Psychiatrische Erkrankungen, insbesondere endogene Psychosen und Suchterkrankungen jeglicher Art (Drogen- und/oder Alkoholabusus) und Essstörungen wie Binge Eating Disorder, sind als Kontraindikationen zur bariatrischen Chirurgie anzusehen. Liegt eine Sweet Eating Disorder vor, wird der Einsatz eines Magenbandes nicht empfohlen, wohingegen die beiden anderen Verfahren durchgeführt werden können.

Ebenso sollten Patienten, bei denen eine ausreichende Compliance und ein stabiles familiäres und soziales Umfeld fehlen, nicht operiert werden (89).

2.1.3 Selektionsprozess

Zur Patientenselektion wurden alle Teilnehmer dieser Studie präoperativ einem interdisziplinären Team aus den Bereichen Chirurgie, Innere Medizin (Endokrinologie) und Psychologie vorgestellt. Die verschiedenen Abteilungen erstellten Gutachten bezüglich Operabilität, Operationsrisiken und Empfehlung zu einer bestimmten Operation, Vorliegen von Endokrinopathien und psychopathologischem Status. Als zertifiziertes Adipositaszentrum sind diese Bereiche an der Universitätsklinik Würzburg eng miteinander vernetzt und gewährleisten somit für jeden einzelnen Patienten die optimale Therapie.

2.1.4 Einverständnis

Allen Patienten wurde vor Aufnahme in die Studie eine schriftliche Aufklärung über den Ablauf und die Datenschutzmaßnahmen ausgehändigt. Nach Einverständniserklärung wurden die Daten verschlüsselt und anonymisiert aus dem klinikinternen Datenarchiv übernommen und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Hausärzte und Internisten um Auskunft gebeten.

2.2 Operationsverfahren

Bereits seit den 90er Jahren werden an der Universitätsklinik Würzburg Magenbänder implantiert. Seit 2005 werden auch Operationen zur Anlage von Magenbypässen (RYGB) und zur Schlauchmagenbildung (Sleeve Gastrectomy) durchgeführt. Dabei erfolgte der Zugang zum Operationsgebiet meist primär laparoskopisch, wurde jedoch in seltenen Fällen bei Vorliegen von Adhäsionen oder aufgrund anatomischer Gegebenheiten zum offenen Vorgehen konvertiert. Waren vorangegangene abdominelle Operationen bekannt, so wurde ein primär offener Zugang gewählt.

Im Folgenden sollen die verschiedenen Techniken erläutert werden.

2.2.1 Magenbypass (RYGB)

Während für die Konstruktion eines Magenbypasses mehrere Techniken zur Verfügung stehen, wird im Adipositaszentrum der Universität Würzburg nahezu ausschließlich der proximale Magenbypass nach Roux en Y durchgeführt.

Der operative Zugang erfolgt gemäß standardisierter Richtlinien: Nach der Platzierung von fünf Trokaren erfolgt die Anlage des Pneumoperitoneums. Anschließend wird das Omentum majus präpariert und in Mitte des Colon transversum vollstän-

dig gespalten. Weiterhin wird die erste Jejunalschlinge identifiziert und etwa 50 cm aboral des Treitz'schen Bandes mit einer resorbierbaren Naht am Magen fixiert. Nach Abmessen von ca. 120 cm Jejunum aboral der Fixierung erfolgt hier die Anlage einer Fußpunktanastomose durch laterolaterale Jejunojenunostomie. Anschließend wird der Magen im Bereich des His'schen Winkels präpariert und die Bursa retrogastralis eröffnet. An der kleinen Kurvatur wird eine Pouchlänge von ca. 5-6 cm ausgemessen und mit dem Klammernahtschneideinstrument eine horizontale Klammernaht zur Bildung des Magenpouches gesetzt. Anschließend erfolgt links lateral der Staplernahltreihe die Gastrotomie auf ca. 2 cm Länge. Durch diese wird der Zirkularstaplerkopf in die spätere kaudale Begrenzung des Pouches eingebracht und ein Dorn herausgebracht. Danach wird die Pouchbildung durch weitere Klammernahtreihen vervollständigt und der Fundus ventriculi vollständig abgetrennt. Nach Verschluss der Gastrotomie wird auch die Enterotomie mit einer Klammernaht verschlossen. Anschließend wird im Bereich des vorher fixierten Jejunums eine Jejunotomie durchgeführt und das Zirkularstaplergerät eingeführt. Damit wird eine terminolaterale Gastrojejunostomie durchgeführt und weiterhin der Teil des Jejunums, welcher die Enterotomie trägt, reseziert. Die Fixierungsnaht am Magen wird behoben und das Restmagenresektat geborgen. Durch eine Magensonde wird anschließend intraoperativ eine Blauprobe zur Prüfung der Nahtsuffizienz durchgeführt.

2.2.2 Magenschlauch (Sleeve Gastrectomy)

Nach Einbringen von fünf Trokaren für Optik, Arbeitsgeräte und Leberretractor, sowie Anlage eines Pneumoperitoneums, wird der linke Leberlappen zur Seite luxiert. Anschließend beginnt die Präparation entlang der großen Kurvatur unter Ablösen des Ligamentum gastrocolicum und des Ligamentum gastrolienalis, jedoch unter Erhalt der gastroepiploischen Gefäßarkade. Der Fundus wird vollständig mobilisiert, während kaudal die Dissektionsebene ca. 5 cm präpylorisch endet. Durch

den anästhesiologischen Kollegen wird ein 30 Charriere großer Magenschlauch oral eingeführt, entlang dessen zahlreiche Klammernahtreihen gesetzt werden, sodass der Magen entlang des eingeführten Schlauches abgesetzt wird und ebenfalls eine Schlauchform annimmt. Zur Sicherung der Nahtsuffizienz wird intraoperativ eine Blauprobe durchgeführt. Weiterhin wird dann der Restmagen geborgen und extrakorporal mit Flüssigkeit gefüllt um das Volumen des Resektats zu bestimmen.

2.2.3 Magenband (Gastric Banding)

Im Rahmen der vorliegenden klinischen Studie fand für die Implantation von Magenbändern ausschließlich das Swedish Adjustable Gastric Band (SAGB) Verwendung, das bei allen Patienten laparoskopisch eingesetzt wurde.

Fünf Trokare werden im Halbkreis kranial des Bauchnabels parallel zum unteren Rippenbogen platziert. Anschließend wird ein Pneumoperitoneum angelegt und der linke Leberlappen angehoben. Das Peritoneum wird im Bereich des His'schen Winkels eröffnet und die Präparation beginnt stumpf in Richtung des rechten Zwerchfellschenkels. Nach einer Inzision im His'schen Winkel wird das Magenband durch einen retrogastrischen Tunnel durchgezogen.

Nachdem das Magenband um die Kardie platziert wurde, wird peroral ein Ballon in den Magen eingeführt, mit ca. 30 ml Flüssigkeit gefüllt und damit im Bereich der Kardie fixiert. Anschließend wird das Band an der Magenvorderseite verschlossen und durch eine gastro-gastrische Plicatio der vorderen Magenwand mit dem vorderen Anteil des Magenpouches kranial des Bandes fixiert.

Der Verbindungsschlauch zwischen dem Magenband und dem Portsystem wird über einen Trokar ausgeleitet und mit der Portkammer verbunden. Diese wird im linken Oberbauch auf der Faszie mittels Annaht fixiert (91).

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Präoperativ

Die präoperativen Daten wurden aus den Befunden der Anamnese, körperlichen Untersuchung und Labordiagnostik zur Operationsvorbereitung entnommen. Dies erfolgte entweder durch den Hausarzt bzw. behandelnden Internisten oder durch das interdisziplinäre Team des Adipositaszentrums der Universitätsklinik Würzburg.

2.3.2 Postoperativ

Die Daten zum postoperativen Langzeitverlauf wurden im Rahmen des interdisziplinären Nachsorgeprogramms für Patienten nach bariatrischen Operationen im Adipositaszentrum der Universitätsklinik Würzburg erhoben und durch eine standardisierte, telefonisch durchgeführte Patienten- und Hausarztbefragung ergänzt.

Patienten nach einer Sleeve- oder Magenbypass-Operation werden in der Chirurgischen Poliklinik Würzburg nach sechs und zwölf Wochen zur Schmerz- und Wundkontrolle, zur Beurteilung des Gewichtsverlaufes, Ernährungsanamnese und chirurgischen Befunderhebung visitiert. Dabei werden zur Quantifizierung des Therapieerfolges das Excess Body Weight (EBW) und der Excess Body Weight Loss (EBWL) berechnet. Das EBW beschreibt, wie viele Kilogramm des Gesamtkörpergewichts ein adipöser Patient über dem Normalgewicht ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) liegt. Der EBWL ist definiert durch den Anteil des EBW, den ein Adipöser nach Therapie verloren hat:

$\text{EBWL in \%} = \text{Gewichtsverlust in kg} / \text{EBW in kg}$

Nach den ersten drei Monaten finden chirurgische Kontrollen nur noch bei Bedarf statt. Zu denselben Zeitpunkten finden auch Diätberatungen statt, welche jedoch nach zwölf und 24 Monaten wiederholt werden.

Die internistische Poliklinik kontrolliert nach zwölf Wochen, sechs, zwölf, 18 und 24 Monaten Laborwerte, Gewichtsverlauf, Nahrungs- und Medikamentenverträglichkeit und die Entwicklung der Begleiterkrankungen. Ab dem 2. postoperativen Jahr erfolgen diese Nachuntersuchungen jährlich.

Bei bestehenden oder neu auftretenden psychologischen Komplikationen werden entsprechend den Bedürfnissen des Patienten Beratungsgespräche in der psychosomatischen Ambulanz durchgeführt.

2.4 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Alle Daten wurden mit Hilfe der Programme Microsoft Excel 2008 für Mac und MEDAS (Medical Data Analysis, Fa. Grund, Margetshöchheim) erhoben und ausgewertet. Die Grafiken wurden ebenfalls mit MEDAS erstellt.

In der statistischen Datenanalyse wurden der Chi-Quadrat-Test, sowie parametrische Tests und Verteilungstests wie der Studentische T-Test, der Mann–Whitney-U-Test, die Kendallsche Rangkorrelation und der Kruskal–Wallis-Test angewendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Präoperative Patientencharakteristika

3.1.1.1 Demographie

Im Adipositaszentrum der Universitätsklinik Würzburg wurden zwischen Oktober 2005 und April 2011 243 Patienten operiert. Von diesen waren 160 weiblich und 83 männlich. Im Vergleich zu früheren Studien im Adipositaszentrum Würzburg zeigt sich, dass nun der Anteil männlicher Patienten deutlich zugenommen hat (92).

Nach Ausschluss von acht Personen (siehe 3.2) ergab sich folgende geschlechtsspezifische Verteilung der für die vorliegende Studie untersuchten Patienten: Von insgesamt 235 Patienten waren 155 (66.0%) weiblichen und 80 (34.0%) männlichen Geschlechts.

Das Patientenalter lag im Durchschnitt bei 44.1 ± 11.0 Jahren. Das Alter der Patientinnen betrug im Mittel 42.2 ± 10.5 Jahre (Range 17 - 67 Jahre), während die Patienten durchschnittlich 47.8 ± 11.1 Jahre (Range 18 - 71 Jahre) alt waren. Die männlichen Patienten waren damit signifikant und im Durchschnitt um sechs Jahre älter als die weiblichen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Alter und Geschlecht. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem Student'schen t-Test.

Geschlecht	n	%	Alter		p
			MW	ST	
männlich	80	34.0	47.799	11.127	0.00016
weiblich	155	66.0	42.156	10.458	
gesamt	235	100.0	44.077	10.998	

Unabhängig vom Geschlecht lag das durchschnittliche Alter der Sleeve-Patienten bei 46.0 ± 11.1 Jahren, bei den Magenbypass-Operationen waren die

Patienten 45.0 ± 10.1 Jahre und bei den Magenband-Operationen 38.2 ± 11.8 Jahre alt (siehe Tabelle 5 und Abbildung 7).

Von den Patienten, die mit einem Sleeve versorgt wurden, waren 31 (45.6%) männlich und 37 (54.4%) weiblich. Eine Magenbypass-Operation erhielten 44 (34.9%) Männer und 82 (65.1%) Frauen, während bei der Magenband-Operation 5 (12.2%) männlichen und 36 (87.8%) weiblichen Geschlechts waren.

Die Operationsmethode hing signifikant mit Alter und Geschlecht der Patienten zusammen ($p = 0.00099$ bzw. 0.00081). Gastric Banding wurde am häufigsten bei jungen Frauen durchgeführt, da bei dieser Operation Patientinnen unter 40 Jahren den höchsten Gewichtsverlust zeigen (93). Ältere weibliche Patienten wurden zwar seltener mit einem Magenband versorgt, insgesamt aber immer noch häufiger als männliche (siehe Tabelle 6 und Abbildung 7).

Tabelle 5. Alter und Operationsmethode. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Operationsmethode	n	Alter		p
		MW	ST	
Sleeve	68	45.988	11.141	0.00099
Magenbypass	126	44.959	10.066	
Magenband	41	38.197	11.789	

Tabelle 6. Geschlecht und Operationsmethode. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Operationsmethode	n	Geschlecht				p
		männlich		weiblich		
	n	n	%	n	%	
Sleeve	68	31	45.59	37	54.41	0.00081
Magenbypass	126	44	34.92	82	65.08	
Magenband	41	5	12.20	36	87.80	

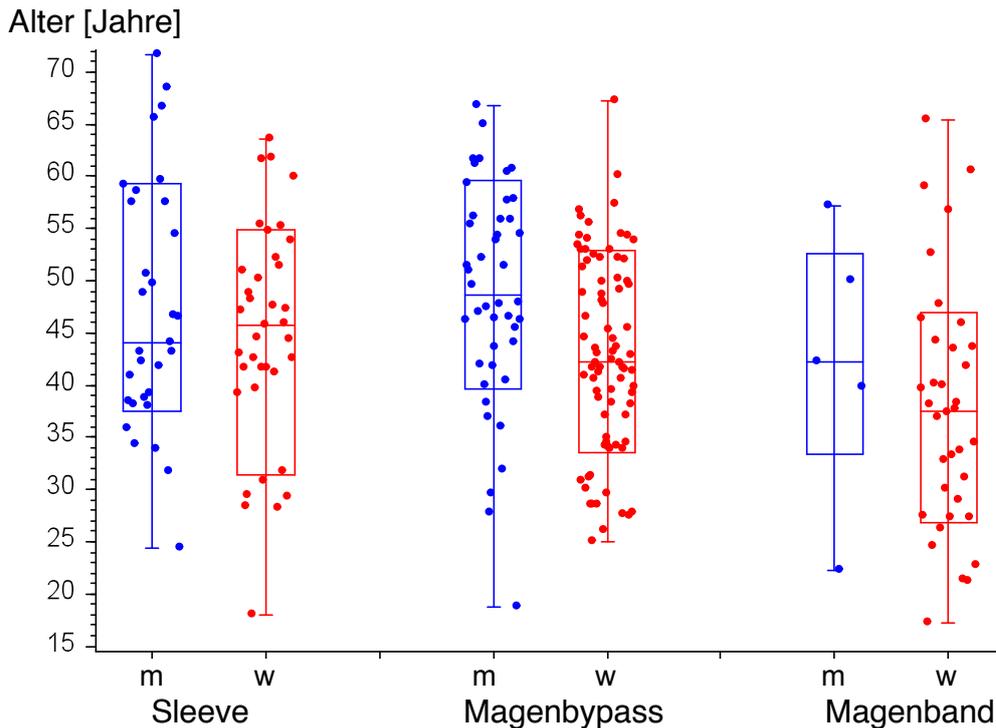


Abbildung 7. Alter der Patienten nach Operationsmethode, getrennt nach Geschlecht. m = männlich, w = weiblich.

3.1.1.2 BMI und Übergewicht (EBW)

Der durchschnittliche Body Mass Index der untersuchten Patienten lag bei $51.0 \pm 8.3 \text{ kg/m}^2$. Dies entsprach einem Übergewicht von $75,2 \pm 24.9 \text{ kg}$ (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7. Body Mass Index (BMI) und Übergewicht (EBW) der Patienten. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall.

	n	MW	ST	Median	68%CI	min.	max.
BMI [$\text{kg} \times \text{m}^{-2}$]	235	50.976	8.277	49.689	42.769 59.985	31.24	80.81
EBW [kg]	235	75.150	24.917	70.790	51.497 101.728	16.39	151.94

Bei den männlichen Patienten war der BMI mit $52.5 \pm 8.1 \text{ kg/m}^2$ signifikant höher als bei den weiblichen mit $50.2 \pm 8.3 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0.035$) (siehe Tabelle 8). Ebenso war das Übergewicht der Patienten mit im Durchschnitt $87.1 \pm 25.7 \text{ kg}$ signifikant höher als das der Patientinnen mit $69.0 \pm 22.2 \text{ kg}$ ($p < 0.000005$).

Tabelle 8. Geschlecht und Body Mass Index (BMI), Übergewicht (EBW). MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

	Geschlecht	n	MW	ST	p
BMI [kg × m ⁻²]	männlich	80	52.510	8.134	0.035
	weiblich	155	50.184	8.265	
EBW [kg]	männlich	80	87.103	25.722	<0.000005
	weiblich	155	68.980	22.168	

Bei Sleeve-Patienten lag der präoperative Body Mass Index im Durchschnitt bei $54.3 \pm 9.8 \text{ kg/m}^2$, was einem mittleren Übergewicht von $85.0 \pm 30.4 \text{ kg}$ entspricht. Patienten, die mit einem Magenbypass versorgt wurden, hatten präoperativ durchschnittlich einen BMI von $51.1 \pm 7.4 \text{ kg/m}^2$ oder $75.5 \pm 21.6 \text{ kg}$ Übergewicht. Ein BMI von $45.0 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ und $57.62 \pm 12.4 \text{ kg}$ Excess Body Weight kennzeichneten dagegen Patienten, die ein Magenband erhielten. Die Magenband-Operation wurde damit signifikant öfter bei weniger übergewichtigen Patienten durchgeführt ($p < 0.000005$) (siehe Tabelle 9 und Abbildung 8 und 9).

Tabelle 9. Body Mass Index (BMI), Übergewicht, Operationsmethode. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

		n	MW	ST	p
BMI [kg × m ⁻²]					
Operationsmethode	Sleeve	68	54.31	9.76	< 0.000005
	Magenbypass	126	51.14	7.39	
	Magenband	41	44.95	3.80	
Übergewicht [kg]					
Operationsmethode	Sleeve	68	85.01	30.35	< 0.000005
	Magenbypass	126	75.52	21.58	
	Magenband	41	57.62	12.44	

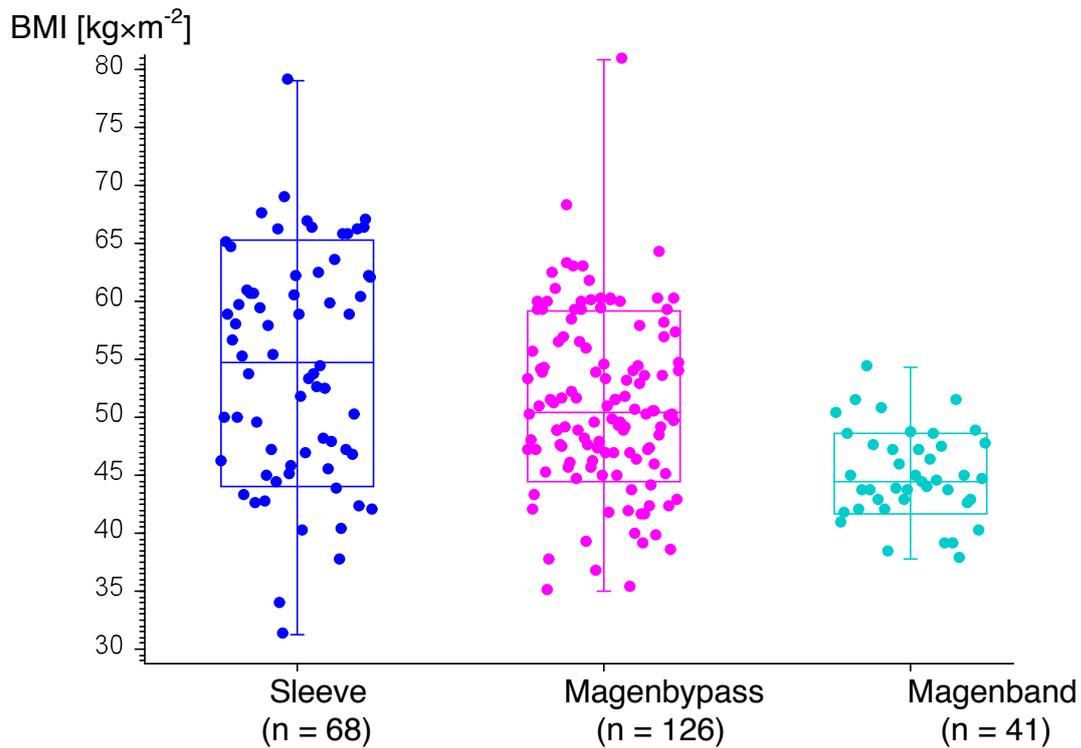


Abbildung 8. Body Mass Index (BMI) getrennt nach Operationsmethode.

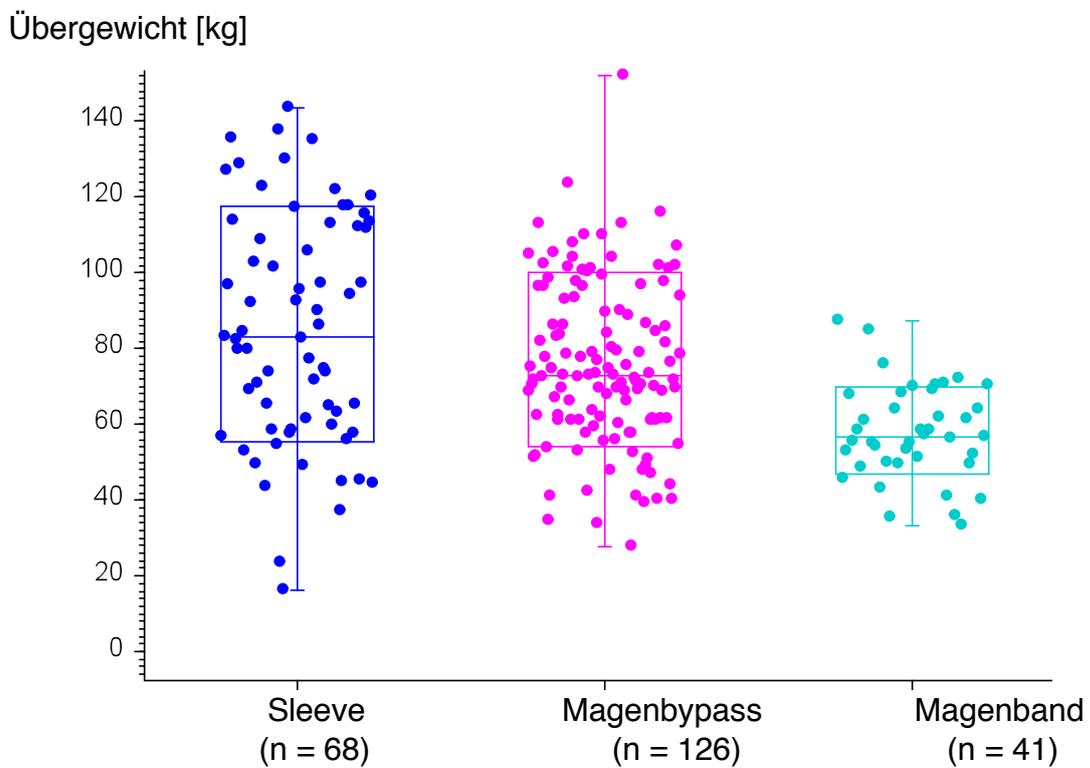


Abbildung 9. Übergewicht getrennt nach Operationsmethode.

3.1.2 Präoperative Komorbidität Diabetes mellitus Typ 2

Neben vielen anderen Komorbiditäten wurde präoperativ bei 83 (35 %) Patienten Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) diagnostiziert. Die Diagnosestellung erfolgte anhand der Leitlinien der DDG (siehe 1.2.1).

Die durchschnittliche Dauer der Diabetes-Erkrankung der Patienten lag bei 6.9 ± 6.6 Jahren (Range 1.5 Monate bis 30 Jahre).

Präoperativ betrug der HbA1c-Wert im Mittel 7.5 % mit einem 68%-Konfidenzintervall von 6.4 % bis 9.7 %. Der niedrigste gemessene Wert war 5.6 %, der höchste 14.8 % und der zweithöchste 11.7 %. Je länger die Erstdiagnose zurücklag, desto höher war der HbA1c ($p = 0.0078$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

Von 83 Diabetikern wurden 37 (45%) mit Insulin und 48 (67%) mit oralen Antidiabetika therapiert.

Elf (13%) Patienten erhielten eine reine Insulintherapie, 26 (31%) Patienten Insulin und orale Antidiabetika, 34 (41%) Patienten nur orale Antidiabetika und zwölf (14%) wurden ausschließlich diätetisch therapiert.

Die tägliche Insulindosis der diabetischen Patienten lag zwischen 12 und 300 I.E.. Im Mittel wurden 101 ± 69 I.E. Insulin verabreicht.

3.2 Follow up

Die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtkollektiv betrug drei Monate bzw. zwölf Wochen. Alle Patienten wurden zwischen 2005 und 2011 operiert und untersucht.

Von 243 Patienten wurden postoperativ acht Personen ausgeschlossen. Von diesen waren sechs Patienten verstorben. Vier verstarben innerhalb der ersten zwölf Wochen im direkten Zusammenhang mit der bariatrischen Operation und zwei Patienten im weiteren Verlauf. Einer der Beiden starb an Herz-Kreislauf-Versagen und der Zweite während einer Herz-Operation aufgrund eines angeborenen Herzfehlers. Da diese beiden Patienten nicht zur Nachsorge

erschienen waren, war retrospektiv keine Datenerhebung mehr möglich.

Eine weitere Patientin war von Diabetes mellitus Typ 1 betroffen und wurde aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie ihrer Erkrankung von der Datenanalyse ausgeschlossen. Zuletzt wurden die Daten einer aus Serbien-Montenegro stammenden Patientin herausgenommen, da sie sich im Heimatland keiner Nachsorge unterzog.

Insgesamt wurden also 235 Patienten in die Studie eingeschlossen.

3.3 Untersuchte Parameter

3.3.1 Demographie, Operationsmethode und -zugang

Zunächst wurden bei allen Patienten das Geschlecht und das Alter zum Zeitpunkt der Operation erfasst.

Des Weiteren wurde der Datensatz sowohl durch die Operationsmethode (Sleeve Gastrectomy, Magenbypass, Magenband), als auch den gewählten Operationszugang (laparoskopisch, offen, konvertiert) vervollständigt.

3.3.2 Parameter Gewichtsverlauf

Das Körpergewicht und der BMI wurden bei allen Patienten präoperativ, sowie zwölf Wochen postoperativ bestimmt. Aus diesen Werten wurde außerdem der Excess Body Weight Loss (EBWL) in % errechnet.

Zusätzlich wurde anhand des EBWL für jede Operationsart eine Mindestgrenze des zu erwarteten Gewichtsverlustes berechnet und der Parameter „Gewichts-Non-Responder“ (0 = nein, 1 = ja) definiert: Nach Annahme einer Normalverteilung wurde für jede Operation der Mittelwert (MW) des EBWL bestimmt und davon eine Standardabweichung (ST) abgezogen. Dies entspricht dem unteren Wert des Konfidenzintervalls (CI) und wurde als Grenze festgelegt. Entsprechend der Definition der unteren Grenze des Konfidenzintervalls liegen 84,635% der normalverteilten Werte darüber und 16,365 % darunter.

Min. zu erwartender EBWL = untere Grenze des CI = MW minus ST

Somit wurde bei Patienten zwölf Wochen nach einer Magenschlauch-Operation ein EBWL von 23% (94), nach Magenbypass von 26% (95) und bei Gastric banding von 9% (98) erwartet (siehe Tabelle 10). Entsprechend dem Gewichtsverlust nach zwölf Wochen nicht den Anforderungen, wurden diese Patienten als „Gewichts-Non-Responder“ definiert.

Tabelle 10. Berechnung des mindestens zu erwartenden Gewichtsverlustes nach 12 Wochen. EBWL = excess body weight loss, MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall.

		Sleeve	Magenbypass	Magenband
EBWL	MW und ST	0.372 (± 0.146)	0.389 (± 0,133)	0.215 (± 0.122)
	Untere Grenze des CI	0.226	0.257	0.094

3.3.3 Parameter Diabetes mellitus Typ 2

Zur Charakterisierung der Komorbidität Diabetes mellitus Typ 2 wurden prä- und postoperativ die Insulinpflichtigkeit und die Höhe der Insulindosis bestimmt. Auch die orale antidiabetische Medikation und deren Dosierung vor und zwölf Wochen nach der Operation gingen in die Studie ein. Ferner wurde der HbA1c während der Operationsvorbereitung und nach drei Monaten bestimmt und die präoperative Dauer der Diabeteserkrankung erhoben.

3.3.4 Parameter Lebensgewohnheiten

Alle Patienten wurden zwölf Wochen postoperativ zu ihren Lebensgewohnheiten (Lifestyle) und speziell zu ihrem Ess- und Trinkverhalten befragt. Die Parameter Anzahl der Mahlzeiten, Trinkmenge in Litern, Kaloriengehalt der Getränke (hochkalorische Getränke: 1= ja oder 0 = nein), Verzehr von Süßigkeiten (0 = nie, 1 = selten, 2 = häufig) und sportliche

Betätigung (0 = nie, 1 = gelegentlich, 2 = 2- 3 mal/ Woche, 3 = jeden Tag) gingen in die statistische Auswertung ein.

3.3.5 Zielvariable Verbesserung des Diabetes mellitus Typ 2

Aktuelle Veröffentlichungen konstatieren, der Begriff „Diabetes-Remission“ sei nach bariatrischen Operationen den Begriffen „Resolution“ und „Heilung“ vorzuziehen, da der erstgenannte die Möglichkeit eines Krankheitsrezidivs impliziere (97), (98). Da drei Monate postoperativ nicht bei allen Patienten eine vollständige Diabetes-Remission erwartet werden kann, wird in der vorliegenden Studie auch der Begriff „Verbesserung“ des T2DM verwendet.

Um einen „Erfolg“ in der Verbesserung des Diabetes mellitus Typ 2 zwölf Wochen postoperativ zu erzielen, mussten per definitionem folgende Parameter zeitgleich erfüllt sein:

- Rückgang des HbA1c um mindestens 0,5 %-Punkte:

Als Orientierung diene dafür eine Studie von Rosenstock et al., bei der Diabetikern zusätzlich zum Standardmedikament Metformin® der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ-1-Inhibitor INCB13739 verabreicht wurde (99). Als Erfolg dieser Kombinationstherapie wurde ein um 0,6% verminderter HbA1c definiert. Analog wurde in der vorliegenden Studie eine Verminderung des HbA1c um weniger als 0,5% drei Monate nach bariatrischer Operation als eine ausbleibende Verbesserung auf den Eingriff gewertet. In einer Studie von Umeda et al. wird der Rückgang des HbA1c von $9.1 \pm 2.3\%$ auf $6.2 \pm 1.3\%$ nach drei Monaten beschrieben. Deshalb ist ein Rückgang des HbA1c um weniger als 0,5% mit Sicherheit als nicht ausreichend zu bewerten (100).

- Verminderung der Insulindosis um mindestens 75% und Reduktion der oralen antidiabetischen Medikation um mindestens 50%:

Da für diesen Parameter bislang weder eine Definition noch Grenzwerte existierten, wurden diese nach klinischen Erfahrungswerten im

interdisziplinären Konsens mit den Kollegen der Endokrinologie der Universitätsklinik Würzburg festgelegt.

Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden als „Diabetes-Non-Responder“ bezeichnet.

3.4 Postoperativer Gewichtsverlauf

Nach drei Monaten hatten die Patienten im Mittel 27.0 (\pm 18.2) kg Körpergewicht verloren. Dies entsprach einem Verlust von durchschnittlich 9.3 (\pm 6.1) kg/m² des präoperativen BMI. Betrachtet man Gewichtsverlust und BMI-Reduktion nach Operationsmethode, ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 11. Gewichtsverlust, BMI-Reduktion, Operationsmethode. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung.

		MW	ST
		Gewichtsverlust [kg]	
Operationsmethode	Sleeve	29.31	19.46
	Magenbypass	30.39	17.86
	Magenband	12.55	7.01
		BMI-Reduktion [kg \times m⁻²]	
Operationsmethode	Sleeve	10.14	6.33
	Magenbypass	10.47	6.07
	Magenband	4.40	2.48

Der durchschnittliche Excess Body Weight Loss (EBWL) wurde bereits in Tabelle 10 dargestellt. Gemäß den damit unter 3.3.3 definierten Grenzwerten konnten 204 Patienten ihr Gewicht suffizient reduzieren („Gewichts-Erfolg“). 28 Patienten wurden als „Gewichts-Non-Responder“ bezeichnet (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12. Gewichts-Erfolg und -Non-Response. Anzahl und Prozentsatz der 235 Patienten.

	Anzahl	%
Gewichts-Erfolg	204	87.93
Gewichts-Non-Response	28	12.07
<i>fehlende Angabe</i>	3	—

3.5 Postoperative Entwicklung des Diabetes

Präoperativ waren 83 Patienten Diabetiker. Davon konnten nach drei Monaten 65 Personen ihre diabetische Stoffwechsellage suffizient verbessern. Dies wird im Folgenden als „Diabetes-Erfolg“ bezeichnet. 17 Patienten, welche die unter 3.3.6 geforderten Kriterien nicht erfüllen konnten, wurden postoperativ identifiziert und als „Diabetes-Non-Responder“ bezeichnet (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13. Diabetes-Erfolg und -Non-Response. Anzahl und Prozentsatz der 235 Patienten.

	Anzahl	%
Diabetes-Erfolg	65	79.27
Diabetes-Non-Response	17	20.73
<i>keine Angabe</i>	1	—

3.6 Zusammenhänge mit Diabetes-Non-Response

Um herauszufinden, welche Faktoren im Zusammenhang mit einer ausbleibenden Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage stehen, wurden die Faktoren Alter, Geschlecht, Operationsart, Insulinpflichtigkeit und -dosis, die orale antidiabetische Medikation und deren Dosierung, der HbA1c, die präoperative Diabetes-Dauer und die Lebensführung untersucht. Ferner wurde evaluiert, ob ein Zusammenhang zwischen Gewichts- und Diabetes-Non-Response existiert. Die Ergebnisse wurden mithilfe univariater Analysen berechnet.

3.6.1 Demographie

Diabetes-Non-Responder waren im Mittel 52.8 (\pm 8.5) Jahre alt. Dagegen lag das Alter der Patienten, die ihre diabetische Stoffwechsellage erfolgreich verbessern konnten, bei 48.5 (\pm 10.6) Jahren (siehe Tabelle 14). Zwischen Alter und Diabetes-Non-Response konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ($p = 0.13$).

Tabelle 14. Alter und Diabetes-Non-Response. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

		n	MW	ST	p
Alter [Jahre]					
Diabetes-Non-Responder	ja	17	52.794	8.516	0.13
	nein	65	48.521	10.597	

Von 17 Diabetes-Non-Respondern waren neun männlichen und acht weiblichen Geschlechts (siehe Tabelle 15). Auch der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Diabetes-Non-Response war damit nicht signifikant ($p = 0.23$).

Tabelle 15. Geschlecht und Diabetes-Non-Response. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem Chi-Quadrat-Test. n = 82

		Geschlecht				p
		männlich		weiblich		
		n	%	n	%	
Diabetes-Non-Responder	ja	9	27.27	8	16.33	0.23
	nein	24	72.73	41	83.67	

3.6.2 Operationsmethode

Von 23 Diabetikern, die operativ mit einem Sleeve versorgt wurden, waren acht (32.0%) Diabetes-Non-Responder und 17 (68.0%) konnten ihre metabolische Situation suffizient verbessern. Die 49 diabetischen Magenbypass-Patienten teilten sich postoperativ in sieben (14.3%) Patienten, die nicht erfolgreich waren bezüglich der Verbesserung des Diabetes, und 42 (85.7%), die einen Erfolg verzeichnen konnten. Beim Magenband waren von acht Patienten schließlich zwei (25.0%) Diabetes-Non-Responder und sechs (75.0%) wiesen einen suffizienten Erfolg bezüglich ihres T2DM auf (siehe Tabelle 16). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Operationsmethode und der Diabetes-Non-Response konnte damit nicht gezeigt werden.

Tabelle 16. Operationsmethode und Diabetes-Non-Response. Anzahl und Prozentsatz der 82 Diabetiker bzw. von 232 Patienten. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

	Operationsmethode							p
	Sleeve		Magenbypass		Magenband			
	n	%	n	%	n	%		
Diabetes-Non-Responder ja	8	32.00	7	14.29	2	25.00	0.20	
nein	17	68.00	42	85.71	6	75.00		

3.6.3 Antidiabetische Medikation

In der Gruppe der präoperativ insulinpflichtigen Diabetiker kam es bei elf von 37 Patienten (29.7%) zu einer Non-Response bzgl. des Diabetes. In der Gruppe der mit oralen Antidiabetika oder diätetisch behandelten Patienten erzielten sechs von 45 (13.3%) keinen Erfolg, was mit $p = 0.068$ im Chi-Quadrat-Test knapp nicht signifikant ist (siehe Tabelle 17).

Betrachtet man die präoperative Therapie des T2DM differenzierter, so ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang. In der Gruppe der mit Insulin und zusätzlich oralen Antidiabetika behandelten Patienten gab es neun von 26 (34.6%) Diabetes-Non-Responder, während bei den ausschließlich mit Insulin behandelten Patienten zwei von elf (18.2%) nicht mit einer verbesserten Stoffwechsellage reagierten. Bei den Patienten, die nur mit oralen Antidiabetika therapiert wurden, waren sechs von 34 (17.6%) Non-Responder und bei den 11 Patienten mit diätetischer Behandlung gab es keine Diabetes-Non-Responder ($p = 0.045$ im Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 17. Insulinpflichtigkeit, differenzierte Diabetes-Therapie und Diabetes-Non-Response. OAD = orale Antidiabetika, p aus dem Chi-Quadrat-Test.

		Diabetes-Non-Responder				p
		ja		nein		
		n	%	n	%	
Insulinpflichtigkeit	ja	11	29.73	26	70.27	0.068
	nein	6	13.33	39	86.67	
Diabetes-Therapie	Insulin	2	18.18	9	81.82	0.045
	Insulin + OAD	9	34.62	17	65.38	
	OAD	6	17.65	28	82.35	
	Diät	0	0.00	11	100.00	

Die 26 Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Insulin und oralen Antidiabetika erhielten, wurden neben Kurz- und Langzeitinsulin mit Metformin, Glimepirid, Pioglitazone, Exenatide und Liraglutid behandelt. 23 (88.5 %) erhielten Biguanide (Metformin), vier (15.4 %) Sulfonylharnstoffe (Glimepirid), drei (11.5 %) Insulin-Sensitizer (Pioglitazone) und drei (11.5 %) Inkretin-Mimetika (Exenatide, Liraglutid).

3.6.4 HbA1c

Der mittlere HbA1c-Wert lag präoperativ bei den Diabetes-Non-Respondern bei 8.34%. Dagegen lag er bei den Patienten, die postoperativ ihre diabetische Stoffwechsellage verbessern konnten, bei 7.78% (siehe Tabelle 18 und Abbildung 10). Somit bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0.033$) zwischen präoperativem HbA1c-Wert und Diabetes-Non-Response.

Tabelle 18. HbA1c-Wert und Diabetes-Non-Response. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

		n	MW	ST	p(U)
		HbA_{1c} [%]			
Diabetes-Non-Responder	ja	17	8.341	1.217	0.033
	nein	63	7.781	1.781	

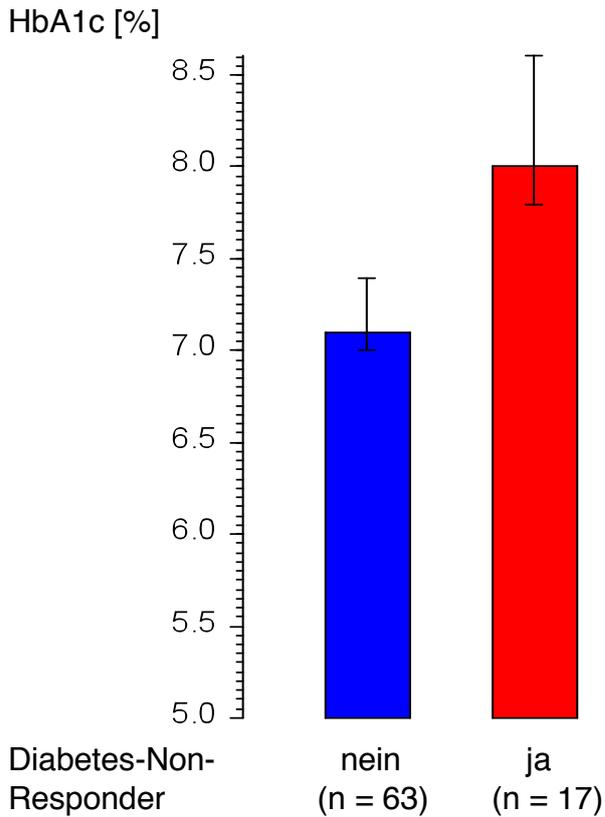


Abbildung 10. HbA1c je Diabetes-Erfolg/-Non-Response.

Teilt man die Diabetiker nach HbA1c in drei Gruppen ein, dann zeigt sich, dass in der Gruppe von 5.4% – 6% kein Diabetes-Non-Responder war, in der Gruppe von 6.1% – 9% waren 13 von 59 (22.0%) Non-Responder und in der Gruppe von 9.1% - 14.8% vier von 16 (25.0%) ($p = 0.28$ im Chi-Quadrat-Test) (siehe Abbildung 11).

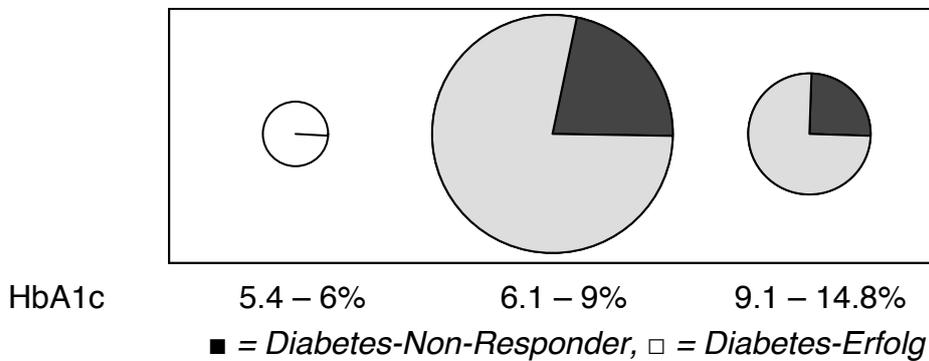


Abbildung 11. HbA1c nach Gruppen und Diabetes-Erfolg/-Non-Response.

3.6.5 Präoperative Diabetesdauer

Die mittlere Diabetesdauer vor dem bariatrischen Eingriff lag bei den Diabetes-Non-Respondern bei 9.15 (\pm 5.64) Jahren. Dagegen lag bei den Patienten mit Diabetes-Erfolg die Diagnosestellung im Durchschnitt 6.27 (\pm 6.75) Jahre zurück (siehe Tabelle 19). Dies stellt einen signifikanten Unterschied dar ($p = 0.016$).

Tabelle 19. Diabetesdauer und Diabetes-Non-Response. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

		n	MW	ST	p
		Diabetesdauer [Jahre]			
Diabetes-Non-Responder	ja	17	9.146	5.639	0.016
	nein	59	6.270	6.747	

3.6.6 Lebensführung

Für die Lifestyle-Faktoren und eine Diabetes-Non-Response auf die bariatrischen Operationen konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Sowohl die postoperative Anzahl der Mahlzeiten, die Trinkmenge, der Konsum von hochkalorischen Getränken und Süßigkeiten und die körperliche Bewegung hatten keinen Einfluss auf die Non-Response bzgl. des Diabetes.

3.6.7 Gewichts-Non-Response

Für einen zu geringen Gewichtsverlust (Gewichts-Non-Response) konnte kein signifikanter Zusammenhang mit einer Diabetes-Non-Response gezeigt werden ($p = 0.57$) (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20. Diabetes- und Gewichts-Non-Response. Anzahl und Prozentsatz der 235 Patienten. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates.

		n	%	p
Diabetiker (n = 83)	Diabetes- und Gewichts-Non-Responder	3	3.61	0.57
	nur Diabetes-Non-Responder	14	16.87	
	nur Gewichts-Non-Responder	4	4.82	
	Diabetes-Erfolg	61	73.49	
	<i>fehlende Angabe</i>	1	—	
Nichtdiabetiker (n = 152)	Gewichts-Non-Responder	21	13.82	
	kein Non-Responder, Nichtdiabetiker	128	84.21	
	<i>fehlende Angabe</i>	3	—	

3.7 Multivariate Einflusswerte

In einer logistischen Regression mit dem Kriterium Diabetes-Non-Response in der Patientengruppe der präoperativen Diabetiker wurden folgende Parameter verwendet: Alter, Geschlecht, präoperativer BMI, Operationsmethode (Magenschlauch, -bypass, -band), Diabetesdauer, präoperative Insulintherapie, präoperative Medikation mit oralen Antidiabetika, HbA1c, Anzahl der Mahlzeiten, Trinkmenge, Verzehr hochkalorischer Getränke, Verzehr von Süßigkeiten und Bewegung.

Das endgültige Ergebnis, bei dem alle Einflusswerte signifikant waren, ist in Tabelle 21 zusammengestellt:

Tabelle 21. Prognostische Variablen, die Patienten mit und ohne Diabetes-Non-Response voneinander abgrenzen. AD = Antidiabetika; Koeffizienten beta mit Standardabweichung (ST), Odds-Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) und p-Wert aus der logistischen Regression.

Einflusswert	n	beta	ST(β)	OR	95%-CI		p
Basis	82	-6.772	2.321	—	—	—	—
Alter	82	0.074	0.036	1.0772	1.0035	1.1562	0.040*
Magenbypass	82	-1.839	0.691	0.1590	0.0411	0.6157	0.008**
Insulin präoperativ	82	1.600	0.694	4.9515	1.2694	19.3139	0.021*
Orale AD präoperativ	82	2.207	0.960	9.0888	1.3860	59.6020	0.021*

Es zeigt sich also, dass das Patientenalter mit einer Odds Ratio von 1.08 signifikant Einfluss hatte auf den postoperativen metabolischen Erfolg ($p =$

0.040). Zudem erhöht unter Berücksichtigung der anderen Einflussfaktoren eine präoperative Insulintherapie das Risiko für eine Non-Response bezüglich der diabetischen Stoffwechsellage um das 4.95-fache ($p = 0.021$). Orale Antidiabetika steigerten diese Wahrscheinlichkeit sogar um den 9.09-fachen Satz ($p = 0.021$).

Ein negativer Einflusswert für den postoperativen Misserfolg hinsichtlich der Verbesserung des Diabetes ist dagegen die Wahl der Operationsmethode Magenbypass (OR = 0.16, $p = 0.008$). Damit führt der Magenbypass unter allen Operationsmethoden am häufigsten zu einer verbesserten Stoffwechsellage.

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.8.1 Ermittelte Faktoren aus der univariaten Analyse

Laut univariater Analyse gibt es drei präoperative Einflussfaktoren für eine Diabetes-Non-Response im früh postoperativen Verlauf nach bariatrischen Operationen (siehe 3.6).

Der erste unabhängige Faktor ist eine lange Erkrankungsdauer. In der Gruppe der Diabetes-Non-Responder lag die durchschnittliche Dauer des T2DM präoperativ bei 9.1 ± 5.6 Jahren, wohingegen das Patientenkollektiv mit deutlicher Verbesserung des Diabetes mellitus erst seit 6.3 ± 6.7 Jahren erkrankt war.

Ein zweiter Faktor ist die präoperative antidiabetische Kombinationstherapie aus oralen Antidiabetika und Insulin, wie sie im Therapie-Algorithmus der DDG der 4. und letzten Stufe entspricht. Patienten mit Insulin-Monotherapie (18.2%) oder ausschließlich oralen Antidiabetika (17.7%) waren knapp nicht signifikant häufiger Diabetes-Non-Responder. Betrachtete man dagegen die Subgruppe der Patienten mit Insulin und OAD, so führte eine Kombinationstherapie aus beidem (34.2%) signifikant seltener zur Verbesserung des Diabetes.

Der HbA1c-Wert als sensitiver Marker für das Ausmaß einer Glukosämie ist in der univariaten Analyse der dritte signifikante Faktor. Diabetes-Non-Responder hatten präoperativ mit $8.34 \pm 1.217\%$ einen signifikant höheren HbA1c als erfolgreich therapierte Patienten (7.78 ± 1.781). Der erhöhte Anteil an glykiertem Hämoglobin spiegelt einen dauerhaft erhöhten Blutzuckerwert wieder, wie er bei einem nicht suffizient eingestellten T2DM vorliegt.

Zusammengefasst kann also konstatiert werden, dass die Remissionsrate des T2DM nach einem bariatrischen Eingriff sinkt, je länger die Dauer der Erkrankung ist und je schlechter die Diabetestherapie präoperativ gelang.

3.8.2 Ermittelte Faktoren aus der multivariaten Analyse

Bei Betrachtung nicht nur einzelner Faktoren, sondern der Faktoren in Abhängigkeit untereinander und der ausbleibenden postoperativen Verbesserung des T2DM, zeigt sich, dass es bei vier Faktoren einen signifikanten Zusammenhang gab mit einer Diabetes-Non-Response nach bariatrischem Eingriff (siehe 3.7).

Ein höheres Patientenalter erwies sich als signifikanter Prädiktionsfaktor für eine ausbleibende Verbesserung des T2DM postoperativ. Mit jedem Jahr, das ein Patient zum Zeitpunkt der Operation älter war, nahm das Risiko für einen metabolischen Misserfolg nach drei Monaten um das 1.08-fache zu (Odds Ratio, OR).

Eine präoperative Insulintherapie steigerte die Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Diabetes-Non-Response um das 4.95-fache (OR). Noch deutlicher stieg das Risiko durch eine präoperative Behandlung mit oralen Antidiabetika. Hier lag die Odds Ratio bei 9.09. Die Wahrscheinlichkeit für eine ausbleibende Verbesserung des metabolischen Status früh postoperativ war also mehr als 9 mal so hoch wie bei Patienten, die keine orale antidiabetische Medikation erhielten. Im Gegensatz zur univariaten Analyse konnte also schon für beide Medikamente einzeln ein signifikanter Zusammenhang mit der

ausbleibenden Diabetesremission gezeigt werden. Noch höher wären die metabolischen Versagensraten wiederum durch eine Kombinationstherapie.

Dagegen zeigte sich ein inverser signifikanter Zusammenhang mit Magenbypass-Operationen als Operationsmethode. Mit einer OR von 0.16 wurde ein Misserfolg durch die Tatsache, dass ein Patient mit einer Magenbypass-Operation behandelt wurde, unwahrscheinlicher.

Zusammengefasst wird eine Diabetes-Non-Response durch die Faktoren Patientenalter, Insulin- und OAD-Therapie in der multivariaten Regressionsanalyse wahrscheinlicher. Eine Therapie mittels Magenbypass senkt das Risiko, dass keine Diabetesremission eintritt.

4. Diskussion

Im Adipositaszentrum der Universitätsklinik Würzburg wurden weltweit erstmalig zum Zeitpunkt der Erhebung die Daten von Patienten untersucht, die nach bariatrischen Operationen nicht die erwartete Verbesserung einer diabetischen Stoffwechsellage zeigten.

Dazu wurden im Rahmen einer klinischen Studie an 235 morbid adipösen Patienten die Verlaufsergebnisse bezüglich der Komorbidität Diabetes mellitus Typ 2 nach verschiedenen bariatrischen Operationen innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von drei Monaten retrospektiv erfasst. Als Ergebnis konnten präoperative Faktoren ermittelt werden, die auf einen früh postoperativen Misserfolg des chirurgischen Eingriffs zur Verbesserung eines assoziierten T2DM hinweisen.

4.1 Hintergrund

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine häufige und durch seine Folgeerkrankungen potentiell letale Komorbidität adipöser Patienten. Zu den Folgen von T2DM zählen koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz, zerebraler Insult, diabetisches Fuß-Syndrom, Wundheilungsstörungen, diabetische Retinopathie, Neuropathie und viele weitere (101). Zusätzlich ist die exponentiell steigende Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 ein enormer Kostenfaktor für das öffentliche Gesundheitssystem (102, 103). Der Effekt der bariatrischen Chirurgie auf diese Komorbidität ist in multiplen Studien beschrieben. Buchwald et al. beschrieben im Jahr 2009 in einer Metaanalyse, dass in bis zu 83% aller Fälle eine Langzeitremission des T2DM nach Magenbypass erwartet werden kann (27). Auch Schauer et al. zeigten, dass bei Patienten mit weit fortgeschrittener und nicht beherrschbarer T2DM-Erkrankung durch die Kombination von medikamentöser Therapie mit bariatrischer Chirurgie bei signifikant mehr Patienten eine glykämische Kontrolle bis hin zur Remission des T2DM erreicht werden kann, als nur durch konservative

Therapie alleine. Allerdings waren die Remissionraten mit 37 % (SG) und 42% (RYGB) deutlich niedriger (86). Im 3-Jahres-Verlauf war die Anzahl der Patienten, die die Kriterien für eine Diabetes-Remission erfüllte, rückläufig. Jedoch konnten immer noch signifikant mehr Patienten die glykämische Kontrolle nach bariatrischen Operationen aufrecht erhalten (RYGB 38%, SG 24%) als nach konservativer Therapie (5%) (104). Die genauen physiologischen Mechanismen, die diese Verbesserung des T2DM bedingen, sind Gegenstand aktueller klinischer und experimenteller Studien.

Uneinigkeit herrscht über den Begriff und die Definition, mit denen der positive Effekt bariatrischer Operationen auf die Komorbidität T2DM zutreffend bezeichnet werden kann. Trotz der 2009 von der American Diabetes Association (ADA) herausgegebenen Definitionen zur Diabetes-Remission (siehe Tabelle 22) (72), ziehen die meisten Autoren für ihre Arbeiten unterschiedliche Parameter und Werte heran, mit denen sie die „Verbesserung“, „Remission“ oder „Heilung“ von Diabetes festlegen. Noch gibt es keine Langzeitstudien, die zeigen, wie sich T2DM nach postoperativer Verbesserung oder Normalisierung nach Jahrzehnten entwickelt. Mit diesen Langzeitbeobachtungen werden eine abschließende Definition und eine Aussage zur Remission dieser chronischen Erkrankung formuliert werden können (72). Auch eine differenzierte Beurteilung des patientenbezogenen Benefits durch die Operation wird erst in einigen Jahren möglich sein.

Tabelle 22. Zusammenfassung des Konsens über Definitionen der Heilung von Diabetes (72).

Begriff	Definition
Partielle Remission	Hyperglykämie unter der diagnostischen Grenze für Diabetes - für mindestens ein Jahr - ohne pharmakologische/ andere antidiabetische Therapie
Komplettremission	Normoglykämie - für mindestens einem Jahr - ohne pharmakologische/ andere antidiabetische Therapie
Prolongierte Remission	- Fünf Jahre andauernde Komplettremission

Die in großen Fallstudien bestätigte Verbesserung der glykämischen Kontrolle (5, 27), und der Ausblick auf anhaltende Langzeiteffekte (104) führen zu einer neuen Indikation für bariatrische Operationen. Shukla bezeichnet dies als „Paradigmenwechsel“ (102): Neben dem Ziel des Gewichtsverlusts bei morbid adipösen Patienten rückt immer mehr die Verbesserung des metabolischen Status durch bariatrische Eingriffe in den Vordergrund. Aus der „bariatrischen Chirurgie“ entwickelt sich die „metabolische Chirurgie“, wobei die Grenzen fließend sind. Im Gegensatz zur früheren Indikation werden nun auch Patienten mit T2DM und Adipositas Grad I (BMI 30 - 34,9 kg/m²) oder Präadipositas (BMI 25 - 29,9 kg/m²) mit bariatrischen bzw. metabolischen Operationen versorgt (105, 106, 107, 108). In einer Metaanalyse von Li et al. wurden 13 Studien mit 357 an T2DM erkrankten Patienten mit einem BMI < 35 kg/m² eingeschlossen. 80.0 % von diesen Patienten erreichten postoperativ eine adäquate glykämische Kontrolle (HbA1c < 7 %) ohne weiterhin mit antidiabetischen Medikamenten behandelt zu werden (109). Auch die oben genannte Arbeit von Schauer et al. schließt ein Patientenkollektiv mit einem deutlich niedrigeren BMI (27-43 kg/m²) ein (86). Der Erfolg der metabolischen Chirurgie als Behandlungsstrategie für T2DM führte 2011 durch die International Diabetes Federation (IDF) zur Festlegung, dass die metabolische Chirurgie eine

akzeptierte Behandlungsoption für morbid adipöse Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sei. Außerdem stelle sie eine alternative Behandlungsmethode für Patienten mit T2DM mit einem BMI 35 - 39 kg/m² dar, wenn der Diabetes nicht mit konservativer medikamentöser Therapie eingestellt werden kann und bereits zum Auftreten von Folgeerkrankungen (z. B. Koronare Herzkrankheit) geführt hat (3). 2013 integrierte auch die ADA die operative Therapie in ihre Empfehlungen (siehe 1.2.4.2) (71, 72).

Diese erweiterten Indikationen für bariatrische Operationen, die auch normgewichtige Patienten einschließen, erfordern eine genaue präoperative Patientenselektion. Auch Risikoabwägung, Aufklärung und Nachsorgeschemata müssen angepasst werden. Daher ist es wichtig die präoperativ identifizierbaren Faktoren zu definieren, die eine postoperative metabolische Non-Response vorhersagen, und diese für die präoperative Patientenselektion heranzuziehen.

Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle nach bariatrischen Operationen ist ein Effekt, der fast unmittelbar postoperativ eintritt. Oft manifestiert sich dieser, vor allem nach RYGB, bevor ein relevanter Gewichtsverlust eintritt (8). Durch den Gewichtsverlust kann die Remissionsrate später weiter steigen (110).

Einer Remissionsrate von postoperativ bis zu 80-85% stehen jedoch 15-20% der Patienten gegenüber, die nach bariatrischer/metabolischer Operation keine Verbesserung bezüglich des T2DM zeigen. Gemäß der Forschungsergebnisse von Schauer sogar ein noch deutlich höherer Anteil (86). Die vorliegende Studie ist eine der wenigen Arbeiten, die sich auf den Misserfolg einer bestimmten Patientenpopulation bezieht, während die meisten Studien den Erfolg der bariatrischen oder metabolischen Chirurgie bezüglich des T2DM beschreiben.

Ein Misserfolg im Langzeitergebnis ist jedoch nicht mit einer Erfolglosigkeit der Operation gleichzustellen, da auch eine vorübergehende Verbesserung der glykämischen Kontrolle relevant ist. So sind auch eine temporäre Reduktion der Medikation, ein verzögerter Progress oder später auftretende Folgeerkrankungen positive Ergebnisse. Zusätzlich ist der Benefit bezüglich

anderer Komorbiditäten zu beachten. Für die Patientenpopulation, deren Metabolismus sich schon initial nicht durch den bariatrischen/metabolischen Eingriff verbessert, ist die Operationsindikation jedoch differenziert zu betrachten und in Abwägung der Risiken der Operation und der möglichen Folgeerkrankungen zu stellen.

4.2 Diskussion der ermittelten prädiktiven Faktoren

In der vorliegenden Studie konnten eine lange präoperative Erkrankungsdauer (siehe 3.6.5) des Diabetes mellitus Typ 2, ein hoher plasmatischer HbA1c-Spiegel (siehe 3.6.4) und eine Kombinationstherapie aus oraler antidiabetischer Medikation und Insulin (siehe 3.6.3) als unabhängige Prädiktoren für eine ausbleibende Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage nach bariatrischen Operationen identifiziert werden (siehe 3.8.1). Im Gegensatz dazu konnte kein Zusammenhang mit Alter, Geschlecht, präoperativem BMI, Operationsart, Lifestyle-Faktoren und ausbleibendem frühen Gewichtsverlust gezeigt werden. In der multivariaten Regressionsanalyse dagegen wurden Alter, präoperative Insulintherapie, orale antidiabetische Medikation, sowie der Magenbypass als Operationsmethode als signifikante Faktoren ermittelt (siehe 3.7 und 3.8.2).

Die präoperative Medikation war also in der univariaten Analyse nur als Kombinationstherapie signifikant, während in Abhängigkeit von anderen Einflussgrößen schon die beiden einzelnen Faktoren Insulintherapie und orale Antidiabetika alleine signifikant wurden. Dadurch erscheint die Zahl der ermittelten Faktoren in der multivariaten Analyse größer als in der univariaten.

Analog der vorliegenden Arbeit untersuchten Hall et al. (98) 110 Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 litten und sich einer Magenbypass Operation unterzogen. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit einem präoperativen HbA1c-Wert $> 10\%$ mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% eine Diabetes-Remission erfuhren, verglichen mit einer Remissionsrate von 77.3% bei einem HbA1c-Wert von 6.5 - 7.9%. Auch durch eine präoperative Dauer der

Diabetes-Erkrankung von länger als zehn Jahren verringerte sich die Wahrscheinlichkeit einer Remission signifikant ($p = 0.005$). Die Studie stellte außerdem fest, dass eine kürzere präoperative medikamentöse Therapie des Diabetes mit einer höheren Remissionsrate einherging – ein mögliches Argument für eine frühe chirurgische Intervention bei morbid adipösen, diabetischen Patienten. Obwohl die präoperative Diabetesdauer und der HbA1c-Wert in der multivariaten Analyse der vorliegenden Studie nicht als signifikante Faktoren identifiziert werden konnten, wurden dieselben Faktoren in der univariaten Analyse als signifikant erachtet. Im Gegensatz zu den Ergebnissen des Adipositaszentrums des Universitätsklinikums Würzburg lagen die Beobachtungszeitpunkte bei Hall et al. bei sechs, zwölf und 24 Monaten. Auch Schauer et al. bestätigten, dass durch die Feststellung des Schweregrades der präoperativen Diabeteserkrankung eine Vorhersage über den postoperativen Verlauf nach metabolischer Chirurgie getroffen werden kann. Wie auch in den vorliegenden Ergebnissen hing die postoperative Remissionsrate in der Studie von Schauer et al. vom Ausmaß der präoperativen Therapie ab: Mit einer Diät therapierte Patienten zeigten zu 97 % eine Remission, mit oralen Antidiabetika behandelte Patienten zu 87 % und Patienten unter Insulin-Therapie zu 62 % (111). Leitliniengerecht erhalten in Deutschland und in der Universitätsklinik Würzburg Patienten mit einem HbA1c-Wert von über 7.5% eine Kombinationstherapie aus Metformin und Insulin. Liegt drei Monate später der HbA1c-Wert weiter über 6.5%, so empfiehlt die DDG eine Intensivierung der Insulintherapie, zum Beispiel über die Kombination mit weiteren oralen Antidiabetika (Biguanide, Sulfonylharnstoffe, Insulin-Sensitizer und Inkretin-Mimetika) (siehe 1.2.4.1) (69, 70). Die Kombinationstherapie ist also eine Therapieoption für fortgeschrittene und schwer beherrschbare Diabetes-Erkrankungen.

In der vorliegenden Arbeit bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der präoperativen Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, Insulin und dem metabolischen Erfolg. Beide Medikamente waren sowohl in der unabhängigen, als auch in der multivariaten Analyse Prädiktoren für einen

metabolischen Misserfolg. Es bestätigt sich also die Annahme, dass der Schweregrad und die Unkontrollierbarkeit der präoperativen Diabetes-Erkrankung eine wichtige Rolle für den postoperativen Verlauf spielen. Die Tatsache, dass in der univariaten Analyse nur die Kombinationstherapie ein signifikanter Faktor ist, während in der multivariaten Regression auch die Monotherapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika signifikant häufiger zu keiner Diabetesremission führen, ist der relativ geringen Fallzahl dieser Subgruppen zuzurechnen.

Huang et al. untersuchten 22 Patienten mit BMI 25 - 35 kg/m² und Diabetes mellitus Typ 2 bezüglich der Remissionsrate nach zwölf Monaten (112). 14 von 22 (63.6%) Patienten befanden sich in einer Remission des Diabetes (Nüchtern-Blutzucker < 100 mg/dl oder HbA1c < 6% ohne antidiabetische Therapie), sechs (27.3 %) hatten die Fähigkeit zur glykämischen Kontrolle (HbA1c < 7% ohne antidiabetische Therapie) wiedererlangt und zwei (9.1%) zeigten eine Verbesserung (Verminderung des Nüchtern-Blutzuckers um > 25 mg/dl oder Verminderung des HbA1c um > 1%) . Die Gruppe, die eine Remission erlangte, hatte einen höheren BMI ($p = 0.001$), ein jüngeres Alter ($p = 0.002$) und eine kürzere Dauer der Diabetes-Erkrankung ($p = 0.001$) als die übrigen Patienten. Obwohl ein direkter Vergleich aufgrund verschiedener Patientenpopulationen und Zeitpunkte nur eingeschränkt möglich ist, scheint in der Studie von Huang et al., wie auch in den vorliegenden Ergebnissen, das Alter ein Prädiktor für die Diabetes-Remission zu sein ($\beta = 1.60$, OR = 4.95, $p = 0.040$). Auch zwischen der Dauer der Diabetes-Erkrankung und dem metabolischen Verlauf konnte ein signifikanter Zusammenhang in der univariaten Analyse nach drei Monaten erwiesen werden. Für den präoperativen BMI konnte dagegen in der Studie des Adipositaszentrums der Universitätsklinik Würzburg kein Zusammenhang gezeigt werden.

Das Ergebnis der multivariaten Analyse bezüglich des Patientenalters zum Zeitpunkt der Operation wird so auch von Hamza et al. bestätigt. In deren

multivariater Analyse über 74 an T2DM erkrankte Patienten von insgesamt 487 operierten erwies sich ein jüngeres Alter als ein positiver Faktor für eine postoperative Diabetes-Remission. Im Gegensatz zu den vorliegenden Erkenntnissen zeigten Hamza et al. jedoch, dass auch ein größerer EBWL eine postoperative Diabetes-Remission begünstigen kann (113).

Während Carbonell et al. zeigten, dass generell das präoperative Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 einen negativen Einfluss auf die Gewichtsabnahme zwölf Monate postoperativ hat, konnte umgekehrt in der Studie nicht nachgewiesen werden, dass ein ausbleibender Gewichtsverlust im Zusammenhang mit einer ausbleibenden Verbesserung des Diabetes steht (114). Auch hier unterscheiden sich zwar die Zeitpunkte der Datenerhebung, jedoch kann wie in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung und Diabetes gezeigt werden. Der fehlende Zusammenhang zwischen metabolischem Erfolg bzw. Misserfolg und ausbleibendem EBWL wurde 2015 auch von Aminian et al. aufgezeigt. Obwohl die Patienten sechs Jahre postoperativ weniger als 25% EBWL erreicht hatten, verzeichneten 65% eine Diabetes-Remission oder Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage (115).

Einige Studien zeigen, dass die Wahl der Operationsmethode einen entscheidenden Einfluss auf den postoperativen metabolischen Verlauf hat (102). Noch 2007 wurde von Parikh et al. konstatiert, dass es keinen Unterschied im metabolischen Outcome nach malabsorptiven und restriktiven Operationen gebe (orale Antidiabetika $p = 0.1$ nach einem Jahr bzw. $p = 0.33$ nach zwei Jahren; Insulintherapie $p = 0.8$ bzw. $p = 0.99$) (116). In späteren Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass der Magenbypass (RYGB) zu höheren Raten in der Diabetes-Remission führt als das Magenband (117). Nocca et al. stellten ein nahezu identisches Outcome bezüglich des T2DM, genauer des HbA1c-Wertes ($p = 0.552$) und der antidiabetische

Medikation ($p = 0.231$), zwischen Patienten, die mit Magenbypass und Sleeve Gastrectomy versorgt wurden, fest (118). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Schauer et. al mit der ersten über einen längeren Zeitraum geführten Studie. 2012 zeigten sie einen erheblichen Vorteil der chirurgischen gegenüber der medikamentösen Therapie des T2DM. Unter anderem wurde dabei das metabolische Outcome nach Magenbypass und Sleeve Gastrectomy untersucht, wobei sich weder bei HbA1c-Wert ($p = 0.59$), noch antidiabetischer Therapie ($p = 0.1$) ein Unterschied zwischen den operativen Verfahren zeigte (86). Auch weitere zwei Jahre später wurden diese Ergebnisse bestätigt ($p = 0.17$ bzw. 0.1) (104). Kashyap et al. zeigten, dass trotz äquivalentem Gewichtsverlust ein Unterschied besteht zwischen RYGB und SG. Sowohl die Insulinsensitivität ($p = 0,004$), als auch die Funktion der Betazellen der Langerhansschen Inseln verbesserten sich signifikant ($p = 0,001$) nach Magenbypass-Operation, während nach Sleeve Gastrectomy keine Veränderung dieser zellulären Dysfunktion eintrat (119). Im Vergleich zum Magenband ist die Remissionsrate des T2DM nach RYGB und SG jedoch immer noch signifikant höher (120).

In der vorliegenden Studie wurde drei Monate postoperativ in der univariaten Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen Operationsmethode und Misserfolg der Operation bezüglich des T2DM festgestellt. Dagegen zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass der Magenbypass ein Einflusswert für den metabolischen Erfolg drei Monate postoperativ ist ($\beta = - 1.84$, OR = 0.16, $p = 0.008$). Angesichts der geringen Fallzahlen, die durch die Bildung von Subgruppen in der multivariaten Analyse entstehen, muss dieses Ergebnis jedoch kritisch betrachtet werden: Der Unterschied zwischen der univariaten und der multivariaten Analyse, der nahelegt, dass der Magenbypass nur dann einen Einfluss auf die Verbesserung des T2DM hat, wenn andere Faktoren mit einbezogen werden, ist weiter zu analysieren.

Abschließend muss angemerkt werden, dass der Vergleich mit anderen Studien in vielen Fällen limitiert ist, da der früh postoperative Verlauf der Komorbidität

Diabetes mellitus Typ 2 nach bariatrischen Operationen bislang wenig untersucht ist. Die meisten anderen Daten wurden nach einem längeren Zeitraum als drei Monaten erhoben.

Des Weiteren wäre der Einfluss des prä- und postoperativen C-Peptid-Spiegels auf die vorliegenden Ergebnisse interessant, nachdem sich in anderen Studien dieser Wert als wichtiger Prädiktor für die Verbesserung des T2DM postoperativ gezeigt hat (121). Dieser wurde jedoch in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung nicht bei allen Patienten dokumentiert.

4.3 Ausblick

Diabetes mellitus Typ 2 als Komorbidität der Adipositas kann durch bariatrische Operationen erheblich verbessert werden. Die in der vorliegenden Studie ermittelten Faktoren können schon präoperativ voraussagen, welche Patienten im früh postoperativen Verlauf keine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage erfahren werden. Damit können die Patientenselektion und die Operationsindikation für bariatrische bzw. metabolische Eingriffe wesentlich spezifiziert werden.

In weiteren Untersuchungen muss geklärt werden, ob die Patienten, die früh postoperativ als Non-Responder klassifiziert werden, identisch sind mit den Patienten, die auch im Langzeitverlauf keinen metabolischen Erfolg nach bariatrischer Operation zeigen. Erste Hinweise liefern die Ergebnisse von Schauer et al. nach einem und nach drei Jahren postoperativ. Während nach einem Jahr 42% der Patienten nach Magenbypass und 37% nach Sleeve Gastrectomy die Kriterien für eine Diabetesremission erfüllt hatten, waren es nach drei Jahren nur noch 38% (RYGB) und 24% (SG). Dieser Rückgang wurde als „Diabetes-Rezidiv“ bezeichnet. Ob es sich dabei um dieselben Patienten handelte, wurde nicht untersucht (86, 104).

Auch die hormonellen und zellulären Grundlagen der (ausbleibenden) Verbesserung des Diabetes mellitus Typ 2 nach bariatrischen Operationen bedürfen weiterer Forschung. Die Zusammenhänge zwischen

gastrointestinaler, endokriner und pankreatischer Hormonsekretion, die als enteroinsulare Achse bezeichnet werden, sind Schwerpunkte in der Adipositas- und Diabetesforschung (122, 123). Tierexperimentell gibt es aktuell Hinweise, dass durch RYGB die Beta-Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas geschützt werden. Dies wird aber ausschließlich durch den Gewichtsverlust bedingt und nicht durch z.B. die Steigerung der GLP-1-Rezeptoren (124).

5. Zusammenfassung

Die wachsende epidemiologische und gesundheitsökonomische Bedeutung der Adipositas und der assoziierten Komorbiditäten, insbesondere des Diabetes mellitus Typ 2, erfordert die Etablierung neuer und Weiterentwicklung bereits bestehender Therapiekonzepte. Als effektivste Methode zur langfristigen Reduktion von Übergewicht gilt derzeit die bariatrische Chirurgie. Zusätzlich gewinnt auch die Therapie des Diabetes mellitus durch metabolische Eingriffe zunehmend an Bedeutung.

Die perioperativen Risiken dieser Eingriffe sind zahlreich. Deshalb ist eine exakte Patientenselektion vor der Operation essentiell. Durch die Identifikation von präoperativen Faktoren, die eine früh postoperative Non-Response des T2DM auf den chirurgischen Eingriff anzeigen, können eine genaue Risikoabwägung und eine exakte Aufklärung stattfinden, sowie eine angepasste Nachsorge initiiert werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 235 Patienten, die sich im Adipositaszentrum der Universitätsklinik Würzburg einer bariatrischen Operation unterzogen, retrospektiv erfasst. 83 Patienten waren präoperativ an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. In die Datenanalyse wurden demographische Daten, Gewicht, Operationsmethode, Dauer und Therapie der Diabeteserkrankung, Lifestyle-Faktoren und die erfolgreiche/nicht-erfolgreiche Gewichtsreduktion einbezogen. Diese Faktoren wurden im Zusammenhang mit einer postoperativ ausbleibenden Verbesserung des T2DM untersucht. Die Nachbeobachtungszeit betrug drei Monate. Nach diesem Zeitraum konnten in der univariaten Analyse drei Faktoren ermittelt werden, die einen postoperativen Misserfolg des chirurgischen Eingriffs als Therapie des T2DM voraussagen: Die gleichzeitige präoperative Therapie des T2DM mit Insulin und oralen Antidiabetika, ein hoher präoperativer HbA1c-Wert und eine lange Dauer der Diabeteserkrankung. Alter, Geschlecht, präoperativer BMI, Operationsmethode, Lebensführung und auch der Misserfolg bzgl. der Gewichtsabnahme zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der Non-Response des T2DM.

Bei der Betrachtung der Faktoren in Abhängigkeit voneinander wurden in der multivariaten Regressionsanalyse das Patientenalter und unabhängig voneinander die Therapie mit oralen Antidiabetika und mit Insulin als Prädiktoren für eine früh postoperative Non-Response des T2DM auf die bariatrische Operation ermittelt. Dagegen zeigte sich, dass der Magenbypass als Operationsmethode einen negativen Einfluss auf die postoperative Non-Response des T2DM hat. Damit stellt der RYGB einen Faktor für eine erfolgreiche Verbesserung der Diabetes-Erkrankung postinterventionell dar.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien konnte festgestellt werden, dass eine lange Dauer und eine insuffiziente und ausgedehnte präoperative Therapie der Diabetes-Erkrankung Faktoren sind, die ein postoperatives Nicht-Ansprechen des T2DM voraussagen. Patienten, die diese Faktoren aufweisen, profitieren also früh postoperativ nicht von der bariatrischen Chirurgie hinsichtlich der Komorbidität Diabetes. Die zellulären und hormonellen Grundlagen dieser Pathophysiologie müssen in weiterführenden Studien erfasst werden.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Studie können die sorgfältige präoperative Patientenselektion und die Indikationsstellung zur chirurgischen Intervention verbessert werden. Darüber hinaus ist sie wegweisend für die Etablierung der metabolischen Chirurgie, da hier die Indikation zur Operation gewichtsunabhängig gestellt wird.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass trotz einiger Faktoren, die keine postoperative Verbesserung des T2DM voraussagen, die Remissionsrate des Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten mit morbidem Adipositas drei Monate nach der Operation bemerkenswert hoch ist. Innerhalb eines multimodalen Therapiekonzeptes stellt die bariatrische Chirurgie damit eine effektive Option zur Therapie des T2DM als Komorbidität dar.

Weitere Studien, die den Langzeitverlauf der postoperativen Verbesserung des Diabetes mellitus Typ 2 untersuchen, sind von großer Relevanz und werden langfristig zur Etablierung der metabolischen Chirurgie beitragen. Die bisher

vorliegend Daten deuten darauf hin, dass sich der Diabetes mellitus Typ 2 in Zukunft zu einer auch chirurgisch therapierbaren Diagnose entwickeln könnte.

6. Literaturverzeichnis

1 Trogdon JG, Finkelstein EA, et al. State- and Payer-Specific Estimates of Annual Medical Expenditures Attributable to Obesity. *Obesity*. 2012;20(1):214-20.

2 WHO. Obesity and Overweight, Fact Sheet N° 311. 2012. unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (Stand: 30.03.2015)

3 Dixon JB, Zimmet P, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(6):628–42.

4 WHO. Global Health Observatory (GHO) data: Overweight and obesity. 2015 unter: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/ (Stand: 30.03.2015)

5 Suter M, Donadini A, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: significant long-term weight loss, improvement of obesity-related comorbidities and quality of life. *Ann Surg*. 2011;254(2):267-73.

6 Gregg EW, Cheng YJ, et al. The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased prevalence of diabetes in the United States: 1976–2004. *Prev Med*. 2007;45:348–352.

7 Ariza MA, Vimalananda VG, et al. The economic consequences of diabetes and cardiovascular disease in the United States. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:1–10.

8 Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2002;236(5):554–9.

- 9 Buchwald H, Avidor Y, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724–37.
- 10 Suter M, Paroz A, et al. European experience with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in 466 obese patients. *Br J Surg*. 2006;93:726-32.
- 11 Meneghini LF. Impact of bariatric surgery on type 2 diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2007;48:97–102.
- 12 Rubino F. Is Type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care*. 2008;31:290–296.
- 13 WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894(1-12):1-253.
- 14 Lechleitner M. Pathogenesis of obesity. *Wien Med Wochenschr*. 2004;154(13-14): 300-4.
- 15 Dubois L, Ohm Kyvik K, et al. Genetic and environmental contributions to weight, height, and BMI from birth to 19 years of age: an international study of over 12,000 twin pairs. *PLoS One*. 2012;7(2): e30153.
- 16 Santini F, Maffei M, et al. Melanocortin-4 receptor mutations in obesity. *Adv Clin Chem*. 2009;48:95-109.
- 17 Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(6):1247-59.
- 18 Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*. 2008;9(3): 246-50.

19 Vimalaswaran KS, Angquist L, et al. Association Between FTO Variant and Change in Body Weight and Its Interaction With Dietary Factors: The DiOGenes Study. *Obesity*. 2012;20(8):1669-74.

20 Aberle J, Greten H. Zur Epidemiologie, Ätiologie und Therapie der Adipositas. *Ärzteblatt*. 2004;274-77.

21 Leibel RL. The molecular genetics of the melanocortin pathway and energy homeostasis. *Cell Metab*.2006;3(2):79-81.

22 Sonnevile KR, Rifas-Shiman SL, et al. Associations of obesogenic behaviors in mothers and obese children participating in a randomized trial. *Obesity*. 2012;20(7): 1449-54.

23 Park HA, Lee JS, et al. Underreporting of dietary intake by body mass index in premenopausal women participating in the Healthy Women Study. *Nutr Res Pract*. 2007;1(3):231-6.

24 Hauner H. Nutritional medicine 2009. *Dtsch Med Wochenschr*.2009;134(25-26): 1349-53.

25 Fontaine KR, Redden DT, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289(2):187-93.

26 Buchwald H. Bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *J Am Coll Surg*. 2005;200(4):593-604.

27 Buchwald H, Estok R, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248-56.

- 28 Frigg A, Peterli R, et al. Reduction in co-morbidities 4 years after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg.* 2004;14(2):216-23.
- 29 Mattar SG, Velcu LM, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg.* 2005;242(4):610-20.
- 30 Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6364-9.
- 31 Dhabuwala A, Cannan RJ, et al. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2000;10(5):428-35.
- 32 Ovbiagele B, Bath PM, et al. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. *Stroke.* 2011;42(12):3397-402.
- 33 de Zwaan M, Enderle J, et al. Anxiety and depression in bariatric surgery patients: a prospective, follow-up study using structured clinical interviews. *J Affect Disord.* 2011;133(1-2):61-8.
- 34 Nugent C, Bai C, et al. Metabolic syndrome after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg.* 2008;18(10):1278-86.
- 35 Lin WY, Tsai SL, et al. Body mass index and all-cause mortality in a large Chinese cohort. *CMAJ.* 2011;183(6):329–36.
- 36 Calle EE, Thun MJ, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1097-105.

37 Jurowich C, Germer CT, et al. Weiterbildungsbeitrag Chirurgie: Metabolische Chirurgie. Der Chirurg. 2012;83(6):583-600.

38 Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositaschirurgie. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas. 2010

unter: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/ADIP-6-2010.pdf> (Stand 30.03.2015)

39 Hell E, Miller K. Development, state of the art and future perspectives of surgery for morbid obesity. Zentralbl Chir. 2002;127(12):1025-31.

40 Muller MK, Wildi S, et al. Evidential basis in bariatric surgery. Chirurg. 2005.76(7): 658-67.

41 Bult MJF, van Dalen T, et al. Surgical treatment of obesity. European Journal of Endocrinology. 2008;158(2):135-45.

42 Sjostrom L, Peltonen M, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA. 2012;307(1):56-65.

43 Stefater MA, Perez-Tilve D, et al. Sleeve gastrectomy induces loss of weight and fat mass in obese rats, but does not affect leptin sensitivity. Gastroenterology. 2010;138(7):2421-36.

44 Bueter M, Laurenus A, et al. Untersuchungen zur Rolle der mechanischen Restriktion nach Magenbypass-Operation. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 03.-06.05.2011.

unter: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgch2011/11dgch250.shtml> (Stand 30.03.2015)

- 45 Madan AK, Tichansky DS, et al. Does pouch size matter? *Obes Surg.* 2007;17(3): 317-20.
- 46 Ashrafian H, le Roux CW. Metabolic surgery and gut hormones – A review of bariatric entero-humoral modulation. *Physiology & Behavior.* 2009;97(5):620-31.
- 47 Bueter M, Seyfried F, et al. Why patients lose weight after bariatric operations. *Zentralbl Chir.* 2010;135(1):28-33.
- 48 Ashrafian H, Athanasiou T, et al. Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev.* 2011;12(5): 257-72.
- 49 Bueter M, le Roux CW. Gastrointestinal hormones, energy balance and bariatric surgery. *Int J Obes.* 2011;35(3):35-9.
- 50 Bueter M, Ashrafian H, et al. Mechanisms of weight loss after gastric bypass and gastric banding. *Obes Facts.* 2009;2(5):325-31.
- 51 le Roux CW, Bueter M, et al. Gastric bypass reduces fat intake and preference. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(4):1057-66.
- 52 Richardson BE, Vander Woude EA, et al. Altered olfactory acuity in the morbidly obese. *Obes Surg.* 2004;14(7): 967-9.
- 53 Jurowich C, Seyfried F, et al. Does bariatric surgery change olfactory perception? Results of the early postoperative course. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(2):253-60.
- 54 Li JV, Ashrafian H, et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut.* 2011;60(9):1214-23.

55 Clément K. Bariatric surgery, adipose tissue and gut microbiota. *International Journal of Obesity*. 2011;35:7-15.

56 Sundbom M, Holdstock C, et al. Early changes in ghrelin following Roux-en-Y gastric bypass: influence of vagal nerve functionality? *Obes Surg*. 2007;17(3):304-10.

57 Bueter M, Lowenstein C, et al. Vagal sparing surgical technique but not stoma size affects body weight loss in rodent model of gastric bypass. *Obes Surg*. 2010;20(5):616-22.

58 American Diabetes Association. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):5-10.

59 Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln 2007, S. 636-37.

60 Renz-Polster H, Krautzig S, et al. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3. Auflage. München 2004, S. 814-17.

61 Inzucchi SE, Bergenstal RM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.

62 United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.

- 63 Zimmet P, Alberti KGMM, et al. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
- 64 Fuller JH, Elford J, et al. Diabetes mortality: new light on an underestimated public health problem. *Diabetologia*. 1983;24(5):336-41.
- 65 Morrish NJ, Wang SL, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(2):14-21.
- 66 Roglic G, Unwin N, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2130-5.
- 67 World Health Organization: The World Health Report 2003. Geneva, World Health Organization, 2003.
unter: http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf (Stand 30.03.2015)
- 68 Reinauer H, Scherbaum WA. Diabetes mellitus: Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Dtsch Arztebl*. 2009;106(17):20-1.
- 69 Kellerer M, Matthaei S. Supplement - Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2012;7(2):83-200.
- 70 Matthaei S, Bierwirth R, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie*. 2009;4:32–64.
- 71 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care*. 2013;36(1):11-66.

72 Nathan DM, Buse JB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(1):17–30.

73 Colditz GA, Willett WC, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122:481-6.

74 Chan JM, Rimm EB, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17:961-9.

75 Gregg EW, Cheng YJ, et al. The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased prevalence of diabetes in the United States: 1976–2004. *Prev Med*. 2007;45:348-52.

76 Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1374-83.

77 Sjostrom L, Narbro K, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-52.

78 Norris SL, Zhang X, et al. Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD004095.

79 Norris SL, Zhang X, et al. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD004096.

80 Hollander P. Endocannabinoid blockade for improving glycemic control and lipids in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2007. 120(2 Suppl 1):18-32.

81 Ofei F. Obesity - a preventable disease. *Ghana Med J.* 2005;39(3):98-101.

82 Hossain P, Kowar B, et al. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007;356(3):213-5.

83 Lee W, Ahn SH, et al. Comparative study of diabetes mellitus resolution according to reconstruction type after gastrectomy in gastric cancer patients with diabetes mellitus. *Obes Surg.* 2012;22(8):1238-43.

84 Zhu L, Mo Z, et al. Effect of Laparoscopic Roux-en-Y Gastroenterostomy with BMI < 35 kg/m² in Type 2 Diabetes Mellitus. *Obes Surg.* 2012; 22(10):1562-7.

85 Alamo M, Sepulveda M, et al. Sleeve gastrectomy with jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with body mass index <35 kg/m². A cohort study. *Obes Surg.* 2012;22(7):1097-103.

86 Schauer PR, Kashyap SR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1567-76.

87 Fried M, Hainer V, et al. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity. *Obes Surg.* 2007;17(2):260-70.

88 Hell E, Miller K. Criteria for selection of patients for bariatric surgery. *Zentralbl Chir.* 2002;127(12):1035-7.

- 89 Patterson EJ, Urbach DR, et al. A comparison of diet and exercise therapy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery for morbid obesity: a decision analysis model. *J Am Coll Surg*. 2003;196(3):379-84.
- 90 Schusdziarra V, Hausmann M, et al. Bariatric surgery. Patient selection and indication. *Chirurg*. 2005;76(7):653-7.
- 91 Freys SM, Tigges H, et al. Quality of life following laparoscopic gastric banding in patients with morbid obesity. *J Gastrointest Surg*. 2001;5(4):401-7.
- 92 Bueter M, Maroske J, et al. Short- and long-term results of laparoscopic gastric banding for morbid obesity. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;393(2):199-205.
- 93 Fein M, Bueter M, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery in the obesity center Wuerzburg-patient selection and results. *Obes Facts*. 2009. 2(1):54-6.
- 94 Rizzello M, Abbatini F, et al. Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2010;20(1):50-5.
- 95 Palombo JD, Maletskos CJ, et al. Composition of weight loss in morbidly obese patients after gastric bypass. *J Surg Res*. 1981;30(5):435-42.
- 96 Phillips ML, Lewis MC, et al. The early effects of weight loss surgery on regional adiposity. *Obes Surg*. 2005;15(10):1449-55.
- 97 Buse JB, Caprio S, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32(11):2133-5.

98 Hall TC, Pellen MG, et al. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg.* 2010;20(9):1245-50.

99 Rosenstock J, Banarer S, et al. The 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1516-22.

100 Luciana MU, et al. Early Improvement in Glycemic Control After Bariatric Surgery and Its Relationships with Insulin, GLP-1, and Glucagon Secretion in Type 2 Diabetic Patients. *Obes Surg.* 2011;21(7):896-901.

101 Shamseddeen H, Getty JZ, et al. Epidemiology and economic impact of obesity and type 2 diabetes. *Surg Clin North Am.* 2011;91(6):1163-72.

102 Shukla AP, Ahn SM. Surgical treatment of type 2 diabetes: the surgeon perspective. *Endocrine.* 2011;40(2):151-61.

103 Campbell RK, Martin TM. The chronic burden of diabetes. *Am j Manag Care.* 2009;15(9): 248-54.

104 Schauer PR, Deepak LB, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes – 3-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2014;370(21):2002-13.

105 Cohen R, Pinheiro JS, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI < 35 kg/m(2): a tailored approach. *Surg Obes Relat Dis.* 2006;2(3): 401-4.

106 Lee WJ, Wang W, et al. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m². *J Gastrointest Surg*. 2008;12(5):945-52.

107 Gianos M, Abdemur A, et al. Outcomes of bariatric surgery in patients with body mass index <35 kg/m². *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(1):25-30.

108 Scopinaro N, Adami GF, et al. Effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI 25 to 35. *Ann Surg*. 2011;253(4):699-703.

109 Li Q, Chen L, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with BMI<35 kg/m². *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(3):262-70.

110 Nora M, Guimarães M, et al. Metabolic Laparoscopic Gastric Bypass for Obese Patients with Type 2 Diabetes. *Obes Surg*. 2011. 21(11):1643-9.

111 Schauer PR, Burguera B, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2003;238(4):465-84.

112 Huang CK, Shabbir A, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of type II diabetes mellitus in Chinese patients with body mass index of 25-35. *Obes Surg*. 2011;21(9):1344-9.

113 Hamza N, Abbas MH, et al. Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus after laparoscopic gastric banding and bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(6):691-6.

114 Carbonell AM, Wolfe LG, et al. Does diabetes affect weight loss after gastric bypass? *Surgery for obesity and related diseases*. 2008;4(3):441-4.

- 115 Aminian A, Jamal M, et al. Failed Surgical Weight Loss Does Not Necessarily Mean Failed Metabolic Effects. *Diabetes Technol Ther.* 2015; 17(10): 682-4.
- 116 Parikh M, Ayoung-Chee P, et al. Comparison of rates of resolution of diabetes mellitus after gastric banding, gastric bypass, and biliopancreatic diversion. *J Am Coll Surg.* 2007;205(5):631–5.
- 117 Rubino F, Schauer PR, et al. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med.* 2010;61:393-411.
- 118 Nocca D, Guillaume F, et al. Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Gastric Bypass on HbA1c Blood Level and Pharmacological Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Severe or Morbidly Obese Patients. Results of a Multicenter Prospective Study at 1 Year. *Obes Surg.* 2011;21:738–43.
- 119 Kahyap SR, Bhatt DL, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care.* 2013; 36(8):2175-82.
- 120 Yska JP, van Roon EN, et al. Remission of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients After Different Types of Bariatric Surgery: A Population-Based Cohort Study in the United Kingdom. *JAMA Surg.* 2015; 150(12):1126-33.
- 121 Lee WJ, Ser KH, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients: efficacy and change of insulin secretion. *Surgery.* 2010;147(5):664-9.

122 Thomas S, Schauer P. Bariatric surgery and the gut hormone response." Nutr Clin Pract. 2010;25(2):175-82.

123 Peterli R, Steinert RE, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. Obes Surg. 2012;22(5):740-8.

124 Seyfried F, Miras AD, et al. Gastric Bypass-Related Effects on Glucose Control, β Cell Function and Morphology in the Obese Zucker Rat. Obes Surg. 2016;26(6):1228-36.

7. Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
BDP	Biliopankreatische Diversion
BMI	Body Mass Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGE	Deutschen Gesellschaft für Ernährung
dl	Deziliter
DPP4	Dipeptidyl-peptidase 4
DS	Duodenalswitch
EBW	excess body weight
EBWL	excess body weight loss
et al.	et alii
etc.	et cetera
Fa.	Firma
FTO	fat-mass and obesity
g	Gramm
GB	Gastric Banding
GLP-1	Glucagon-like-peptide 1
HbA1c	Glykohämoglobin
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IGT	Impaired Glucose Tolerance = gestörte Glukosetoleranz
kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
m	männlich
m	Meter

m ²	Quadratmeter
M.	Morbus
max.	maximal
MC4R	Melanocortin-4-Rezeptor
MEDAS	Medical Data Analysis
mg	Milligramm
min.	mindestens
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
Mrd.	Milliarden
MW	Mittelwert
n	Anzahl
OAD	orale Antidiabetika
OGTT	Oraler Glukose-Toleranz-Test
od.	oder
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
RYBG	Roux-en-Y Gastric Bypass
SAGB	Swedish adjustable gastric band
SG	Sleeve Gastrectomy
ST	Standardabweichung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

8. Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Christian Jurowich für das Überlassen und zur Verfügung Stellen dieses interessanten Themas. Besonders danke ich ihm für die sehr gute, zuverlässige und langfristige Supervision dieser Arbeit und den Einsatz für einen zügigen Ablauf meiner Promotion.

Herrn Dr. med. Christian Wichelmann danke ich für die freundliche und kompetente Betreuung, für hilfreiches Feedback und Unterstützung in fachlichen und technischen Fragen. Außerdem möchte ich mich beim gesamten Team der Adipositaschirurgie der Universitätsklinik Würzburg bedanken, bei Herrn Dr. med. Alexander Wierlemann, Herrn Dr. med. Florian Seyfried, Herrn PD Dr. Andreas Thalheimer, Frau Bianca Hall und Frau Kathrin Diederich.

Herzlichen Dank auch an Frau Dr. med. Rosalyn Wagner für die Durchsicht des Manuskripts und die unfassbar geduldige Korrekturarbeit.

Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihre stete moralische Unterstützung bedanken. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.