

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie

der Universität Würzburg

Leitung: Professor Dr. Kristina Lorenz

**Einfluss des Gewichtsverlusts auf den oxidativen Stress
und den DNS-Schaden in adipösen Patient*innen nach
bariatrischer Chirurgie**

Inauguraldissertation



zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Alexander Soliman

aus Fulda

Würzburg, Juli 2021



Referentin: Prof. Dr. rer. nat. Helga Stopper
Korreferent: PD Dr. med. Florian Seyfried
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2022

Der Promovend ist Arzt und Apotheker

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Adipositas	1
1.2. Definition und Ätiologie der Adipositas.....	1
1.3. Therapieoptionen der Adipositas	3
1.4. Bariatrische Chirurgie.....	6
1.5. Schlauchmagen-Gastrektomie	8
1.6. Roux-en-Y-Magenbypass	9
1.7. Oxidativer Stress und Tumorgenese in adipösen Patient*innen	11
1.8. Zielsetzung der Arbeit	16
2. Material und Methoden	17
2.1. Chemikalien	17
2.2. Lösungen	19
2.3. Geräte und Verbrauchsmaterialien	21
2.4. Patient*innen-Kollektiv	22
2.5. Blutaufbereitung	23
2.6. Einzelzellgelelektrophorese	24
2.7. Bestimmung der Eisenreduktionsfähigkeit im Plasma.....	25
2.8. Glutathion-Bestimmung.....	26
2.9. Hämoglobinbestimmung	28
2.10. Bestimmung der Lipidperoxidation.....	29
2.11. Statistische Auswertung.....	30
3. Ergebnisse	31
3.1. Charakteristik des Patient*innen-Kollektivs.....	31
3.2. Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) als Maß für den Blutzuckerspiegel ..	34
3.3. C-reaktives Protein (CRP) als Entzündungsparameter	35
3.4. Blutfettwerte	36
3.5. Vitamin-D-Spiegel	38
3.6. DNS-Schaden in Lymphozyten	39
3.7. Eisen-Reduktionsfähigkeit des Plasmas	40

3.8.	Glutathionmenge in Erythrozyten.....	41
3.9.	Lipidperoxidation im Plasma	43
4.	Diskussion	44
4.1.	Klinische Parameter der Studienpopulation	44
4.2.	DNS-Schaden in peripheren Lymphozyten	45
4.3.	Oxidativer Stress.....	48
4.4.	Limitationen und Ausblick	53
5.	Zusammenfassung.....	55
6.	Literaturverzeichnis	56
Appendix		
	I Abkürzungsverzeichnis	
	II Abbildungsverzeichnis	
	III Tabellenverzeichnis	
	IV Danksagung	
	V Lebenslauf	
	VI Eigene Veröffentlichungen	

1. Einleitung

1.1. Adipositas

Adipositas stellt in der Bevölkerung der Industrie- und Schwellenländer eine Erkrankung mit weitreichenden Folgen für die Gesundheit dar. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) waren im Jahr 2016 weltweit 39 % der Erwachsenen übergewichtig und 13 % adipös. In der Zeit von 1975 bis 2016 hat sich die Prävalenz der Adipositas fast verdreifacht und ist in der Altersgruppe der 5- bis 19-jährigen von 4 % auf 18 % angestiegen (Abarca-Gómez et al. 2017, WHO 2020). Für das Jahr 2015 waren 4 Millionen Todesfälle - entsprechend 7,1 % aller Todesfälle weltweit - sowie 28,6 Millionen Lebensjahre in Behinderung durch einen hohen Body-Mass-Index (BMI) verursacht worden (Afshin et al. 2017). Die Adipositas wird ätiologisch für 16 % aller Krebserkrankungen verantwortlich gemacht (Renehan et al. 2008). Sie ist als metabolisches Syndrom mit weiteren Komorbiditäten wie Typ-2-Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Atherosklerose sowie mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert. Dabei werden sowohl Hyperinsulinämie als auch chronisch entzündliche Prozesse in Zusammenhang mit gesteigertem oxidativem Stress als ein wesentlicher Grund für das erhöhte Krebsrisiko bei adipösen Patient*innen angesehen (Zheng et al. 2017).

1.2. Definition und Ätiologie der Adipositas

Die WHO definiert die Adipositas als eine Erkrankung mit übermäßiger Vermehrung des Körperfetts, welche zu einer Einschränkung der Gesundheit führt (WHO 2000). Als ausschlaggebende Bezugsgröße wird der BMI verwendet. Der BMI ist der Quotient aus Gewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/m^2). Nach WHO Klassifikation wird Übergewicht beziehungsweise Adipositas in Abhängigkeit vom BMI in verschiedene Schweregrade eingeteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: BMI-Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen
(modifiziert nach WHO 2000)

Klassifikation	BMI (kg/m²)
Untergewicht	< 18,50
Normalgewicht	18,50 – 24,99
Übergewicht/Präadipositas	25 – 29,99
Adipositas Grad I	30 – 34,99
Adipositas Grad II	35 – 39,99
Adipositas Grad III	≥ 40

Ein BMI von 20 bis 25 kg/m² gilt mit der niedrigsten Mortalitätsrate als Optimalbereich (Afshin et al. 2017). Die Adipositas stellt ein multikausales Krankheitsbild dar, dem ein chronischer Überschuss in der Energiebilanz zu Grunde liegt. Der massive Anstieg der Prävalenz der Adipositas und damit der größte Teil wird durch Überernährung und Bewegungsmangel entsprechend dem Lebensstil einer industriellen Gesellschaft verursacht (WHO 2000). Dabei beeinflussen genetische, psychosoziale und umweltbedingte Faktoren die Energiebalance der Betroffenen (Gonzalez-Muniesa et al. 2017). Folgende Ursachen können dabei beispielhaft einer Adipositas zu Grunde liegen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG) 2014):

- Familiäre Disposition
- Ständig verfügbare Lebensmittel
- Niedriger Sozialstatus
- Endokrine Erkrankungen (z.B. Hypothyreose, Cushing-Syndrom)
- Medikamente (z.B. Glukokortikoide, Antiepileptika, einige Kontrazeptiva)
- Lebensstil (z.B. Bewegungsmangel)
- Schlafmangel
- Depressive Erkrankungen
- Essstörungen (z.B. Binge-Eating)
- Andere Ursachen (z.B. Immobilisierung, Schwangerschaft, Nikotinverzicht)

Ist eine Adipositas mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert, kann ein Metabolisches Syndrom vorliegen, welches als Risikocluster mit einem 2-fachen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung und einem 5-fachen Risiko an einem Typ-2-Diabetes mellitus zu erkranken einhergeht (Alberti et al. 2009). Es gibt zahlreiche leicht voneinander abweichende Definitionen des metabolischen Syndroms, sodass hier die Definition einer weitverbreiteten Konsens-Erklärung diverser nationaler und internationaler Institutionen angeführt wird, bei der mindestens 3 von 5 Risikofaktoren vorliegen müssen (Alberti et al. 2009):

- Taillenumfang (ethnienpezifisch, Europäer*innen: Frauen ≥ 80 cm, Männer ≥ 94 cm)
- Arterielle Hypertonie (systolisch ≥ 130 mmHg, diastolisch ≥ 85 mmHg oder Medikation)
- Hypertriglyceridämie (≥ 150 mg/dl oder Medikation)
- Niedriges HDL-Cholesterin (Frauen < 50 mg/dl, Männer < 40 mg/dl oder Medikation)
- Erhöhte Nüchternplasmaglucose (≥ 100 mg/dl oder Medikation)

1.3. Therapieoptionen der Adipositas

Die Therapie der Adipositas besteht entsprechend der S3-Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“ (DAG 2014) primär aus einem Basisprogramm, welches durch eine Kombination von Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie zur Gewichtsreduktion führen soll. Durch die Ernährungs- und Bewegungstherapie sowie verhaltenstherapeutische Unterstützung soll eine negative Energiebilanz erzielt werden. Die Indikation zur Therapie kann ab einem BMI von 30 kg/m^2 oder auch bereits ab einem BMI von 25 kg/m^2 bei zusätzlich übergewichtsassoziierten Erkrankungen wie zum Beispiel Hypertonie, Typ-2-Diabetes mellitus oder bei einer abdominal betonten Adipositas gestellt werden.

Weiterhin sind zur adjuvanten medikamentösen Therapie in Deutschland Orlistat und Liraglutid zugelassen (DAG 2014). Sind die Maßnahmen der konservativen Therapie ausgeschöpft, kann ab einem BMI von 40 kg/m^2 oder bereits ab einem BMI von 35 kg/m^2 und Vorliegen einer oder mehrerer Begleiterkrankungen wie

zum Beispiel Typ-2-Diabetes mellitus, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung oder polyzystisches Ovarialsyndrom die Indikation für einen bariatrischen Eingriff gestellt werden. Bei der Mehrzahl der Patient*innen kommt es nach 3 bis 5 Jahren konservativer Therapie wieder zu einer Gewichtszunahme zurück auf oder sogar über das ursprüngliche Ausgangsgewicht. Dagegen können nach einer bariatrischen Therapie die Therapieziele meist nachhaltiger erreicht werden (Bischoff et al. 2012, Cheng et al. 2016, DAG 2014, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Visceralchirurgie e.V. (DGAV) 2018).

Entsprechend der S3-Leitlinie „Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen“ (DGAV 2018) unterscheidet man zwischen adipositaschirurgischen und metabolischen Operationen. Bei der adipositaschirurgischen Operation ist das primäre Ziel die Gewichtsreduktion. Im Gegensatz hierzu steht bei der metabolischen Chirurgie eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage im Vordergrund. Die Indikation besteht ab einem BMI von 40 kg/m² und zusätzlichem Typ-2-Diabetes mellitus unabhängig von der glykämischen Kontrolle. Ein metabolischer Eingriff kann auch bereits ab einem BMI von 30 kg/m² in Betracht gezogen werden, wenn die individuellen Zielwerte der Diabetes-Therapie durch die diabetesspezifische Therapie nicht erreicht werden. Bariatrische Eingriffe können unter bestimmten Umständen auch als Primärindikation gestellt werden. Diese kann bei einem BMI \geq 50 kg/m² oder bei Patient*innen, bei denen eine konservative Therapie nicht aussichtsreich erscheint oder auch aufgrund von bestehenden Erkrankungen, die keine Verzögerung erlauben, gestellt werden. Bei der metabolischen Chirurgie kann eine Primärindikation ab einem BMI 40 kg/m² und gleichzeitig vorliegendem Typ-2-Diabetes mellitus gestellt werden, wenn hauptsächlich die diabetische Stoffwechsellage verbessert werden soll. Kontraindikationen bezüglich der bariatrischen Chirurgie betreffen unter anderem eine Schwangerschaft, konsumierende Erkrankungen und instabile psychopathologische Zustände (DGAV 2018) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Operationsindikationen zur bariatrischen Chirurgie (modifiziert nach S3-Leitlinie „Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen“ DGAV 2018)

BMI	Zusatzbedingungen
≥ 40 kg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • ohne Begleiterkrankungen • ohne Kontraindikationen • nach Erschöpfung der konservativen Therapie
≥ 35 kg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen: u.a. koronare Herzerkrankung, • Herzinsuffizienz, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonus, Nephropathie, Obstruktives • Schlafapnoesyndrom, nicht-alkoholische Fettleber oder nicht-alkoholische Fettleberhepatitis
≥ 50 kg/m ² Primärindikation	<ul style="list-style-type: none"> • konservativer Therapieversuch wird durch multidisziplinäres Team als aussichtslos eingestuft • besondere Schwere von Begleit- und Folgeerkrankungen, die keinen Aufschub eines operativen Eingriffs zulassen
≥ 40 kg/m ² Primärindikation	<ul style="list-style-type: none"> • im Sinne einer metabolischen Chirurgie bei vorhandenem Typ-2-Diabetes mellitus, wenn vordergründig eine Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage erzielt werden soll • Nachweis einer ausgeschöpften konservativen Therapie ist nicht notwendig

1.4. Bariatrische Chirurgie

In der Adipositaschirurgie wird klassischerweise zwischen restriktiven, malabsorptiven und kombinierten Operationsverfahren unterschieden (DGAV 2018). Bei restriktiven Verfahren wird eine Verringerung der Portionsgröße, die einmal aufgenommen werden kann, erzielt. Dabei stellt sich das Sättigungsgefühl schneller und nachhaltiger ein. Ein klassischer Vertreter stellt das Magenband dar. Hierbei werden verstellbare Magenbänder im Bereich der Kardialmündung um den Magen gelegt und führen somit zu einer Verengung der Passage für den Speisebrei. Weiterhin stellt die Schlauchmagen-Gastrektomie (SG), auch Sleeve-Gastrektomie genannt, zumindest teilweise ein restriktives Verfahren dar, da hier neben der Restriktion der Nahrungsmenge zusätzlich positive metabolische Effekte durch die Entfernung von hormonproduzierenden Magenanteilen hinzukommen. Die klassische Einteilung der Adipositaschirurgie wird daher zunehmend verlassen (DGAV 2018). Die Biliopankreatische Diversion (BPD) gilt als typisches malabsorptives Verfahren, bei dem durch Umgehung des Duodenums der Nahrungsbrei mit den Verdauungssäften eine geringe Kontaktstrecke von meist nur 50 cm hat, sodass nur eine geringfügige Resorption der Nahrungsbestandteile möglich ist. Der Magenbypass wie zum Beispiel der proximale Roux-en-Y Magenbypass (RYGB) gilt als klassischer Vertreter eines kombinierten Verfahrens. Neben der Restriktion der Nahrungspassage treffen die Verdauungssäfte erst spät auf den Nahrungsbrei. Der Omega-Loop-Magenbypass (syn: Mini Gastric Bypass (MGB)) stellt ein weiteres etabliertes kombiniertes Verfahren dar, welches sich durch nur eine Anastomose, der Gastrojejunostomie, auszeichnet (DGAV 2018).

Einen einheitlichen Standard bezüglich der Verfahrenswahl gibt es aufgrund der unterschiedlichen Wirkweise der einzelnen Verfahren nicht, sodass die Indikationsstellung immer die individuellen Umstände und Komorbiditäten der Patient*innen berücksichtigen sollte (Padwal et al. 2011). Bei Vorliegen eines gastroösophagealen Refluxes ist ein RYGB vorteilhaft, da hierdurch die Refluxproblematik verbessert wird, während diese durch eine SG verstärkt werden würde (Peterli et al. 2013). Das Magenband sollte im Hinblick auf die langfristig geringere Ge-

wichtsabnahme als bei den anderen operativen Verfahren und der hohen Spät-komplikationsrate (42,7%) zurückhaltend indiziert werden (DGAV 2018, Shen et al. 2015). Der MBG ist in Bezug auf einen langfristigen Gewichtsverlust mit der SG und dem RYGB vergleichbar, jedoch ist die Evidenzlage bezüglich der Remission eines bestehenden Typ-2-Diabetes mellitus und mögliche Risiken eines biliären Refluxes noch nicht ausreichend (Quan et al. 2015). Die BPD erzielt im Vergleich zu den anderen Verfahren den höchsten Gewichtsverlust und die höchste Remissionsrate eines Typ-2-Diabetes mellitus (Panunzi et al. 2015). Dieses Verfahren geht allerdings mit immensen Fettstühlen und zahlreichen weiteren Komplikationen einher, sodass es sich in Deutschland nicht durchgesetzt hat (Parikh et al. 2006).

Der höchste Evidenzgrad liegt laut Leitlinie für die SG und den RYGB vor (DGAV 2018). Bei der SG besteht im Vergleich zur RYGB kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gewichtsabnahme nach einem Zeitraum von zwei Jahren (Fischer et al. 2012). Der RYGB ist hinsichtlich zahlreicher Komorbiditäten adipöser Patient*innen der SG überlegen: für Typ-2-Diabetes mellitus (OR 3,29), arterieller Hypertonie (OR 1,29), Dyslipidämie (OR 1,15), Schlafapnoe (OR 1,64), wengleich das Risiko unerwünschter Ereignisse (OR 1,98) höher ist (DGAV 2018, Zhang et al. 2014). Die SG geht im Vergleich zur RYGB mit einer geringeren Komplikationsraten einher (SG: 12,1 % (10% - 13,2%), RYGB: 20,9% (10 % - 26,4 %) bei vergleichbarer Häufigkeit schwerer Komplikationen (Trastulli et al. 2013). Bei den meisten Komplikationen handelt es sich um Abszesse, Blutungen und Fisteln der Klammernaht (DGAV 2018). Weiterhin treten bei der RYGB häufiger Mangelerscheinungen auf (Kwon et al. 2014). Die beiden Verfahren sind am weitesten verbreitet und werden nachfolgend im Detail beschrieben (Angrisani et al. 2015).

1.5. Schlauchmagen-Gastrektomie

Die Schlauchmagen-Gastrektomie (SG), auch Sleeve-Gastrektomie genannt, wurde 1993 von Marceau etabliert und stellt zunächst ein eigenständiges Operationsverfahren dar (Marceau et al. 1993). Bei der SG erfolgt eine vertikale Resektion der großen Kurvatur des Magens, einschließlich des Fundus, entsprechend etwa 80% des Magenvolumens, sodass ein kleinkurvaturseitiger Magenschlauch mit einem Restvolumen von etwa 100ml erhalten wird (Huttl et al. 2009, Nguyen et al. 2016) (Abbildung 1).

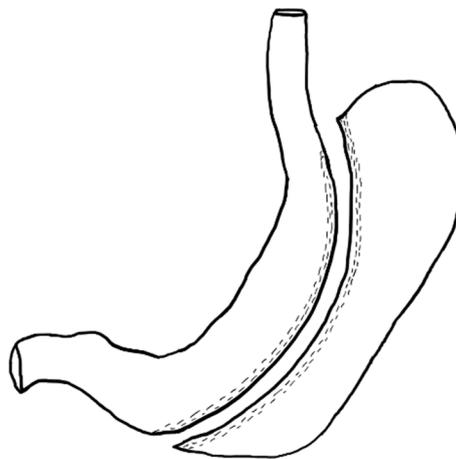


Abbildung 1: Schlauchmagen-Gastrektomie
(modifiziert nach Nguyen et al. 2016)

Die SG kann optional in einem zweiten Schritt in einen RYGB, in einen postpylo-rischen Bypass oder in einen Omega-Loop-Magenbypass umgewandelt werden (Regan et al. 2003). Nach 5 Jahren kann eine Verringerung des BMI im Mittel von $10,4 \text{ kg/m}^2$ (95 % CI: 15,0 - 5,7) sowie eine Remission eines vorliegenden Typ-2-Diabetes mellitus bei etwa 58,2 % (95 % CI: 30,8 - 81,3) der Patient*innen erreicht werden (Yu et al. 2015).

1.6. Roux-en-Y-Magenbypass

Der proximale RYGB stellt die am weitesten verbreitete Variante der verschiedenen Magenbypass-Verfahren dar, welcher Ende der 1960er Jahre von Mason und Ito erstmals beschrieben wurde (Mason et al. 1967). Wittgrove und Clark haben Ende der 1990er den Eingriff zu der heute üblichen laparoskopischen Form weiterentwickelt (Wittgrove et al. 2000). Bei diesem Eingriff wird zunächst ein Magenpouch mit einem Volumen von 15 bis 20 ml unter Verbleiben des blind-verschlossenen Restmagens angelegt und anschließend die Roux-en-Y Rekonstruktion durchgeführt (Abbildung 2).

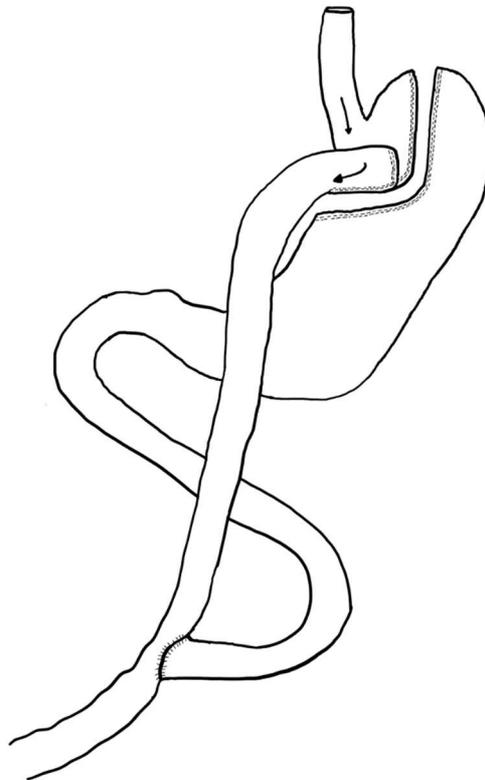


Abbildung 2: Roux-en-Y-Magenbypass
(modifiziert nach Nguyen et al. 2016)

Dabei wird eine Gastroenterostomie entsprechend einer Anastomose zwischen dem Magenpouch und dem etwa 50 cm distal des Treitz-Bandes durchtrennten jejunalen Dünndarms gebildet. Weiterhin wird eine Fußpunktanastomose als

Seit-zu-Seit Jejunojejunostomie angelegt, sodass eine alimentäre und eine biliopankreatische Schlinge entstehen. Unter Berücksichtigung der Operabilität und des BMI wird die biliopankreatische Schlinge meist auf eine Länge von etwa 40 - 80 cm und die alimentäre Schlinge auf etwa 100 - 200 cm angelegt. Eine Vergrößerung der Schlingenlängen bewirkt eine stärkere Malabsorption und wird häufig zur Erzielung eines stärkeren Gewichtsverlusts bei höherem BMI angewandt (DGAV 2018, Lo Menzo et al. 2014).

Nach 5 Jahren kann eine Verringerung des BMI um durchschnittlich 12,6 kg/m² (95 % CI: 20,1 – 5,1) sowie eine Remissionsrate eines Typ-2-Diabetes mellitus von 75.0 % (95 % CI: 63.1 - 84.0) erreicht werden (Yu et al. 2015).

1.7. Oxidativer Stress und Tumorgenese in adipösen Patient*innen

Bei der Adipositas kommt es bedingt durch die massive Vergrößerung des weißen Fettgewebes durch eine Vielzahl an Mechanismen zu einem erhöhten oxidativen Stress. Dieser entsteht generell durch ein Ungleichgewicht zwischen oxidativen und antioxidativen Bestandteilen (Sies 1997). Reaktive Sauerstoffspezies stellen einerseits durch direkte Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) und andererseits durch Modifikation von Proteinen und Störung von Signalkaskaden einen wesentlichen Faktor in der Tumorgenese dar (Gao et al. 2017). So entsteht mit dem Zuwachs an Fettgewebe ein zunehmend hypoxisches Milieu einhergehend mit mitochondrialer Dysfunktion, chronischer Entzündungsreaktion, Hyperleptinämie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie und einer reduzierten antioxidativen Kompetenz. Diese Faktoren verstärken sich dabei gegenseitig (Fernández-Sánchez et al. 2011, Hosogai et al. 2007, Manna et al. 2015). Die mitochondriale Dysfunktion führt zur vermehrten Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), insbesondere von Superoxidanionradikalen im Sinne eines Ein-Elektron-Übergangs auf molekularen Sauerstoff (Bournat et al. 2010, Manna et al. 2015, Murphy 2009)(Abbildung 3). Die Elektronentransportkette der Mitochondrien gilt als größter Produzent von ROS (Holmström et al. 2014).

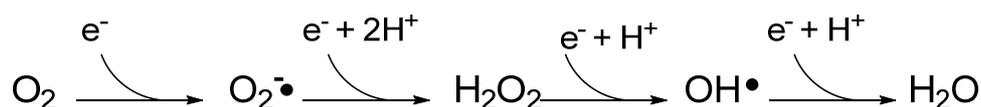


Abbildung 3: Nebenprodukte der mitochondrialen Atmungskette
Bildung von Superoxid-Anionen ($\text{O}_2^{\bullet-}$), Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Hydroxylradikalen (HO^{\bullet}). Die Komplexe I (NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase) und III (Cytochrom c-Oxidoreduktase) der fünf Proteinkomplexe der Atmungskette gelten als maßgebende Reaktionszentren von Superoxidanionradikalen (modifiziert nach Mailloux 2015).

Durch übermäßige Bildung von Leptin und Entzündungsmediatoren wie zum Beispiel Tumor-Nekrose-Faktor-alpha und Interleukin-6 im Fettgewebe adipöser Patient*innen kommt es weiterhin über die Aktivierung von NADPH-Oxidasen zu einer verstärkten Freisetzung von ROS (Fortuno et al. 2010, Manna et al. 2015, Tilg et al. 2006). Oxidativer Stress beziehungsweise der Überschuss an ROS kann ursächlich auch durch eine gestörte antioxidative Abwehr bedingt sein

(Halliwell et al. 2004). Die wesentlichen antioxidativen Enzyme stellen in Eukaryonten die Superoxiddismutasen, Katalasen und Glutathionperoxidasen dar (Sies 1997). Zu den endogenen Antioxidantien zählen unter anderem Melatonin, Harnsäure und insbesondere das Glutathion. Letzteres gehört mit der Glutathionperoxidase und -reduktase zu einem der wichtigsten Entgiftungssysteme des menschlichen Körpers (Rahman et al. 2006) (Abbildung 4).

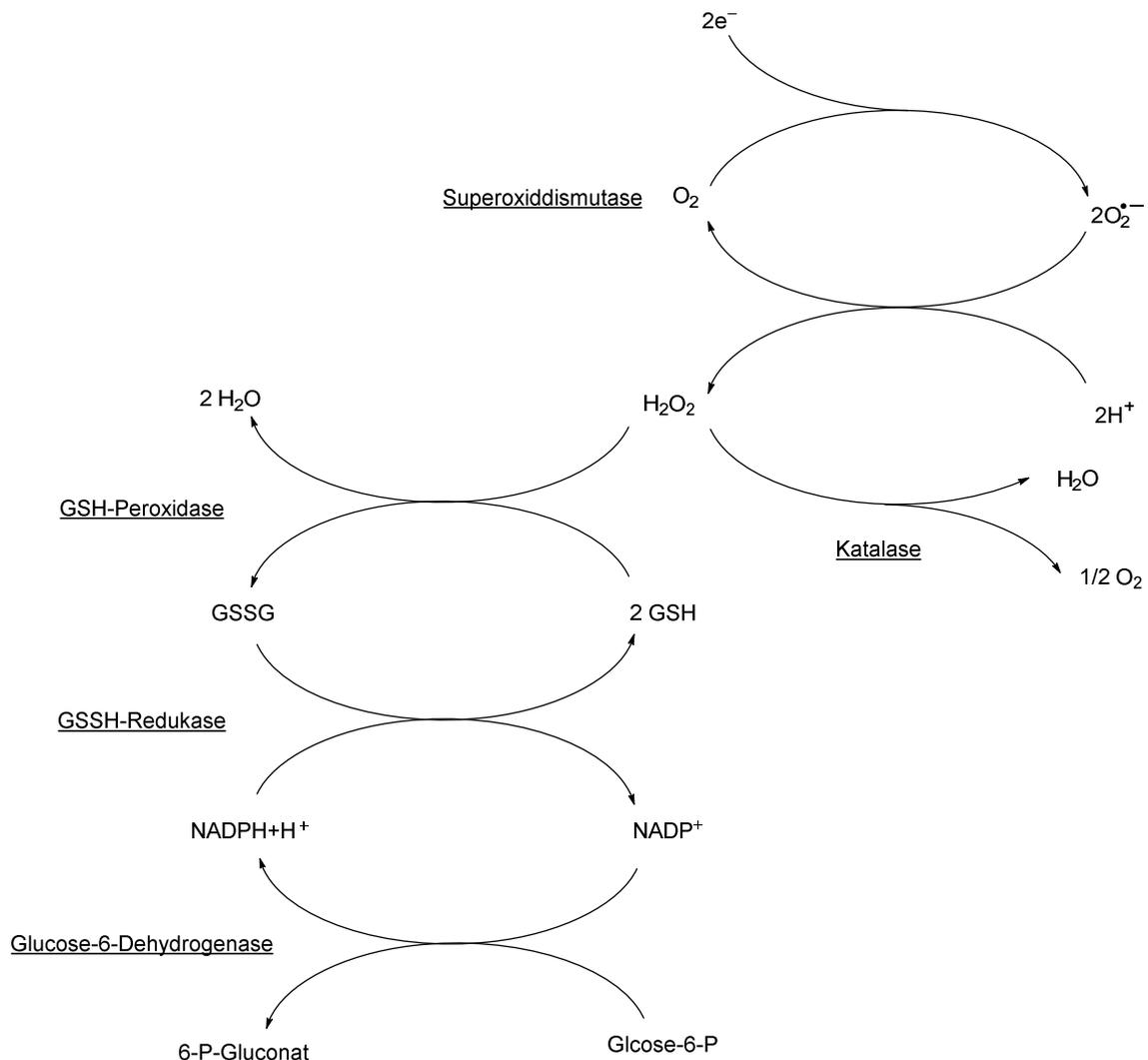


Abbildung 4: Enzymatische Antioxidantien

Das Superoxidanionradikal ($\text{O}_2^{\bullet-}$) wird in einem ersten Schritt durch die Superoxiddismutase zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und in einem zweiten Schritt durch die Katalase zu Wasser (H_2O) und molekularem Sauerstoff (O_2) abgebaut werden. Alternativ kann H_2O_2 durch die Glutathionperoxidase abgebaut werden. Die Glutathionreduktase und die Glucose-6-Phosphatdehydrogenase regenerieren dabei das Glutathion aus Glutathiondisulfid (modifiziert nach Abbildung 20.3, Heinrich et al. 2014).

Insgesamt ist ein Zusammenwirken aller antioxidativen Entitäten essenziell zur Verminderung von oxidativem Stress. Es wird angenommen, dass dieser neben der Pathogenese von weiteren mit der Adipositas assoziierten Erkrankungen wie beispielsweise Schlafstörungen, Asthma, Typ-2-Diabetes mellitus, Infertilität, hepatische, renale und kardiovaskuläre Funktionsstörungen auch insbesondere für das gesteigerte Krebsrisiko mitverantwortlich ist (Manna et al. 2015). Durch einen Überschuss an ROS kann es zu verschiedensten Schäden an Proteinen, Lipiden und der DNS des menschlichen Körpers kommen. Durch Interaktion mit Signalkaskaden können ROS beispielsweise die DNS-Reparatur sowie die Apoptose stören, sodass ein über die reine DNS-Schädigung hinausgehender Einfluss auf die Tumorgenese angenommen wird (Gao et al. 2017, Halliwell et al. 2004, Sosa et al. 2013). Dabei stehen adipositas-assoziierte Genmutationen, Insulin und IGF Signalkaskaden, chronische Inflammation sowie Störungen der Adipokine mechanistisch in einem interdependenten Zusammenhang mit dem erhöhten Krebsrisiko adipöser Patient*innen (Zheng et al. 2017). Durch Reaktion von ROS mit mehrfach ungesättigten Lipiden können Lipidperoxide entstehen, die einerseits selbst als ROS Schäden an körpereigenen Proteinen und der DNS verursachen können oder andererseits durch enzymatischen oder spontanen Zerfall Malondialdehyd (MDA) freisetzen können (Ayala et al. 2014). MDA besitzt aufgrund seiner hohen Reaktivität mit zahlreichen körpereigenen Molekülen eine mutagene Wirkung (Esterbauer et al. 1991, Niedernhofer et al. 2003) sowie das Potenzial zur Alteration von Proteinen und Signalkaskaden (Zarkovic et al. 2013).

Laut der Internationalen Krebsforschungsagentur prädisponiert eine Adipositas für insgesamt 13 Krebsarten. Insbesondere beim Kolon-, Rektum-, Leberzell-, Gallenblasen-, Pankreas-, Nierenzellkarzinom und den Adenokarzinomen des Ösophagus und der Kardia konnte eine starke Korrelation zwischen BMI und Krebsrisiko im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt werden (Lauby-Secretan et al. 2016) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Risikostratifizierung adipositas-assoziiierter Krebsarten
(modifiziert nach Special Report 2016 der Internationalen Krebsforschungsagentur, Lauby-Secretan et al. 2016)

Krebsart oder betroffenes Organ	Relatives Risiko der höchst auswerteten BMI Kategorie im Vergleich zum normalen BMI (95% CI)
Ösophageales Adenokarzinom	4.8 (3.0 – 7.7)
Kardiakarzinom	1.8 (1.3 – 2.5)
Kolon- und Rektumkarzinom	1.3 (1.3 – 1.4)
Leber	1.8 (1.6 – 2.1)
Gallenblasen	1.3 (1.2 – 1.4)
Pankreas	1.5 (1.2 – 1.8)
Brust (postmenopausal)	1.1 (1.1 – 1.2) RR pro 5 BMI Einheiten
Gebärmutter	7.1 (6.3 – 8.1)
Eierstock	1.1 (1.1 – 1.2)
Nierenzellkarzinom	1.8 (1.7 – 1.9)
Meningiom	1.5 (1.3 – 1.8)
Schilddrüse	1.1 (1.0 – 1.1) RR pro 5 BMI Einheiten
Multiples Myelom	1.5 (1.2 – 2.0)

Oxidativer Stress und der damit verbundene DNS-Schaden sind nach bisherigen Erkenntnissen maßgebend in der Tumorgenese der adipositas-assoziierten Krebsarten beteiligt (Karaman et al. 2015, Zheng et al. 2017). Inwieweit sich diese beiden Faktoren im Rahmen eines Gewichtsverlusts verhalten beziehungsweise eine zu erwartende Verbesserung eintritt, kann nach bisherigen Erkenntnissen nicht eindeutig beantwortet werden (Habermann et al. 2015, Ibero-Baraibar et al. 2014, Jones et al. 2014, Soares et al. 2016). Dies kann darin begründet sein, dass bisherige Untersuchungen in Zusammenhang mit einem nur geringen Gewichtsverlust durchgeführt wurden, wie dieser meist bei der konservativen Therapie der Adipositas eintritt, und weiterhin der Ausgangs-BMI zu niedrig war, um die Relevanz des oxidativen Stresses und des DNS-Schadens zu

klären (Bankoglu et al. 2017). Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sollten daher an Patient*innen, die einen bariatrischen Eingriff erhalten, durchgeführt werden, da sich die bariatrische Chirurgie bisher als die effektivste Therapieoption zur Gewichtsreduktion erwiesen hat (Cheng et al. 2016). Epidemiologische Studien lassen eine Reduktion des Krebsrisikos durch die bariatrische Chirurgie annehmen, jedoch ist die Studienlage bisher nicht eindeutig (Coe et al. 2014), sodass die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit an adipösen Patient*innen hinsichtlich des oxidativen Stresses und DNS-Schadens zu einem besseren mechanistischen Verständnis einer möglichen tumorprotektiven Wirkung der bariatrischen Therapie beitragen sollen.

1.8. Zielsetzung der Arbeit

Zielsetzung dieser Arbeit war, den Einfluss des Gewichtsverlusts durch bariatrische Operation auf den oxidativen Stress und eine mögliche Reduktion des DNS-Schadens bei adipösen Patient*innen zu untersuchen. Es gibt zwar zahlreiche Untersuchungen, die belegen, dass eine Adipositas mit einem erhöhten oxidativen Stress und folglich einem gesteigertem Krebsrisiko assoziiert ist, jedoch nur wenige Studien, die oxidativen Stress und DNS-Schädigung im Hinblick auf einen Gewichtsverlust bei adipösen Patient*innen untersuchten. Insbesondere ist dieser Zusammenhang im Hinblick auf eine massive Gewichtsreduktion, die meist nur mit einem bariatrischen Eingriff zu erzielen ist, bisher unzureichend untersucht worden. Die Untersuchungen sollten somit an Patient*innen durchgeführt werden, die entweder einen Schlauchmagen oder einen Roux-en-Y-Magenbypass erhalten hatten. Der DNS-Schaden sollte in peripheren Lymphozyten unter Verwendung des Comet-Assays untersucht werden. Dieser Assay stellt eine Methode zur mikroskopischen Detektion von DNS-Strangbrüchen dar. Da oxidativer Stress durch eine erhöhte Produktion und/oder durch eine reduzierte antioxidative Abwehr entsteht, sollten diese beiden Komponenten untersucht werden. Die Konstitution der antioxidativen Abwehr im Verlauf des Gewichtsverlusts sollte zunächst durch Bestimmung der Eisenreduktionsfähigkeit im Plasma untersucht werden. Hierbei werden sowohl endogene als auch exogene Antioxidantien erfasst. Im Weiteren sollte der Glutathiongehalt in Erythrozyten bestimmt werden. Das Glutathion-Entgiftungssystem ist eines der bedeutendsten antioxidativen Abwehrmechanismen des menschlichen Körpers. Das Ausmaß der Lipidperoxidation sollte im Plasma mit dem Assay auf Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen, welcher im Wesentlichen die Malondialdehyd-Konzentration erfasst, untersucht werden. Malondialdehyd ist ein mutagenes Abbauprodukt der Lipidperoxidation und kann weiterhin als stabiler Surrogatmarker für ROS quantitativ bestimmt werden.

Die Untersuchungen sollten an Blutproben adipöser Patient*innen jeweils präoperativ sowie 6 und 12 Monate nach bariatrischer Operation durchgeführt werden.

2. Material und Methoden

2.1. Chemikalien

Chemikalien	CAS Nummer	Bezugsquelle
1-Methyl-2-Vinylpyridinium-triflat	339530-78-8	Sigma-Aldrich (München, DE)
2,4,6-Tri(2-pyridil)-s-triazin (Fe ^{III} -TPTZ)	3682-35-7	Fluka (Sigma-Aldrich, München, DE)
5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoesäure	69-78-3	Sigma-Aldrich (München, DE)
Dikaliumhydrogenphosphat-Hydrat	7758-11-4	Merck (Darmstadt, DE)
Eisen-(II)-sulfat-Heptahydrat	7782-63-0	VWR (Darmstadt, DE)
Eisen-(III)-chlorid-Hexahydrat	10025-77-1	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
Essigsäure	64-19-7	Sigma-Aldrich (München, DE)
Ethylendiamin-tetraessigsäure, Dinatriumsalz Dihydrat (Na ₂ EDTA)	6381-92-6	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
GelRed™		Biotrend (Darmstadt, DE)
Glutathiondisulfid	27025-41-8	Sigma-Aldrich (München, DE)
Glutathion	70-18-8	Sigma-Aldrich (München, DE)
Glutathionreduktase	9001-48-3	Sigma-Aldrich (München, DE)
Hämoglobin (human)	9008-02-0	Sigma-Aldrich (München, DE)
Histopaque-1077		Sigma-Aldrich (München, DE)
Kaliumcyanid	151-50-8	Sigma-Aldrich (München, DE)
Kaliumdihydrogenphosphat	7778-77-0	Merck (Darmstadt, DE)
Kaliumhexacyanoferrat	13746-66-2	Merck (Darmstadt, DE)
Malondialdehyd	542-78-9	Sigma-Aldrich (München, DE)
Metaphosphorsäure (33,5 %)	37267-86-0	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
Methanol	67-56-1	Carl Roth (Karlsruhe, DE)

Natriumacetat wasserfrei	127-09-3	Merck (Darmstadt, DE)
Natriumbikarbonat	144-55-8	Sigma-Aldrich (München, DE)
Natriumchlorid	7647-14-5	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
Natriumhydroxid	1310-73-2	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
Natriumlarylsulfat	151-21-3	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
Nicotinamidadeninukleotidphosphat reduziertes Tetrasodiumsalzhydrat	2646-71-1	Alfa Aesar (Landau, DE)
Normal Melting Point Agarose	39346-81-1	Sigma-Aldrich (München, DE)
Salzsäure (37 %)	7647-01-0	Merck (Darmstadt, DE)
Thiobarbitursäure	504-17-6	Sigma-Aldrich (München, DE)
Tris(hydroxymethyl)-aminomethan	77-86-1	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
Triton X-100	9002-93-1	Sigma-Aldrich (München, DE)
Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS)		Sigma-Aldrich (München, DE)

2.2. Lösungen

Lösung	Inhaltsstoffe	Mengen
Acetatpuffer-Lösung (300 mM; pH 3,6)	Natriumacetat-Anhydrat Essigsäure-Anhydrat Bidest. Wasser	1,87 g 16,05 ml ad 1000 ml
Drabkin-Lösung	Natriumhydrogencarbonat Kaliumcyanid-Lösung (50mg/ml) Kaliumhexacyanoferrat-III- Lösung (20 mg/ml) Roth HPLC-Wasser	400 mg 400 µl 400 µl ad 400 ml
Eisen-(III)-chlorid (20 mM)	Eisen-(III)-chlorid-Hexahydrat 40 mM Salzsäurelösung	0,54 g ad 100ml
Fe ^{III} -TPTZ-Lösung (10 mM; 40 mM HCl)	2,4,6-Tri(2-pyridil)-s-triazin Salzsäurelösung 40 mM	0,312 g ad 100ml
FRAP-Lösung	Acetatpuffer (300 mM, pH 3,6) Eisen-(III)-chlorid-Hexahydrat- Lösung (20 mM) Tripyridiltriazin-Lösung (10 mM)	10 ml 1 ml 1 ml
HCl-Lösung (40 mM)	Salzsäure konz. Bidest. Wasser	245 µl ad 200 ml
KPE-Puffer (pH-Wert 7,5)	Lösung A Lösung B HCl/NaOH Na ₂ EDTA (nach pH-Einstel- lung)	16 ml 84 ml q.s. 0,327 g

Lösung A	Kaliumdihydrogenphosphat Bidest. Wasser	6,8 g ad 500 ml
Lösung B	Dikaliumhydrogenphosphat Bidest. Wasser	8,5 g ad 500 ml
Natriumlaurylsulfat-Lösung (10%)	Natriumlaurylsulfat Bidest. Wasser	10g ad 100ml
Thiobarbitursäure-Lösung (0,0054 mg/ml)	Thiobarbitursäure Essigsäure-Lösung (3,5 M) Natriumhydroxid-Lösung (2 M)	2,7 mg aa ad 500ml

2.3. Geräte und Verbrauchsmaterialien

Gerät / Verbrauchsmaterial	Hersteller
Feinwaage	Sartorius (Göttingen, DE)
Brutschrank	Heraeus (Hanau, DE)
Mikroskop	Zeiss Mikroskop, Carl Zeiss (Jena, DE)
	Labophot-2 (200x), TRITC-Filter Nikon GmbH (Düsseldorf, DE)
Plate Reader	Spectra Max 340, Molecular Devices (San Jose, USA)
Zentrifugen	Thermo Shandon Cytospin 3, Thermo Fisher Scientific (Waltham, USA)
	Universal K2S, Andreas Hettich GmbH & Co.KG (Tuttlingen, DE)
	Universal 16 R, Hettich (Tuttlingen, DE)
Pipetten	Gilson (Villiers le Bel, Frankreich)
Kühlschränke	-80 °C, Hera Freeze, Thermo Fisher Scientific (Waltham, USA)
	-20 °C, Liebherr (Ochsenhausen, DE)
	3 – 8 °C Privileg, Quelle (Burgkunstadt, DE)
Sterilwerkbank	Gelaire (Sydney, Australien)
Objekträger	Superfrost, Carl Roth (Karlsruhe, DE)
96-Lochplatte	Sarstedt (Nümbrecht, DE)
Schraubröhren (15 ml, 30 ml)	Sarstedt (Nümbrecht, DE)
Mikrozentrifugenröhrchen (1,5 ml, 2 ml)	VWR (Darmstadt, Deutschland)

2.4. Patient*innen-Kollektiv

Die Patient*innen der vorliegenden Arbeit wurden in Zusammenarbeit mit der Allgemein- und Viszeralchirurgie und dem Adipositaszentrum des Universitätsklinikums Würzburg rekrutiert (Ethikvotum 186/14). Insgesamt wurden 61 Patient*innen, die eine bariatrische Operation erhalten sollten, ausgewertet. Davon erhielten 22 Patient*innen eine SG und 39 Patient*innen einen RYGB. Neben den individuellen Medikationen erhielten die Patient*innen zusätzlich eine postoperative Supplementation (Vitamin B₁, Calciumcitrat, Vitamin D, Folsäure, Vitamin B₁₂ (intramuskulär)). Die Blutprobenentnahme wurde jeweils vor dem Operationstermin sowie zu zwei weiteren Zeitpunkten – 6 und 12 Monate postoperativ - durch Mitarbeiter*innen des Adipositaszentrums durchgeführt. Die klinischen Werte für das glykierte Hämoglobin, CRP, Vitamin D, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin wurden vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg nach Routinemethoden bestimmt. Nachfolgend ist ein Überblick der wesentlichen Komorbiditäten der Studienpopulation dargestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Komorbiditäten der Studienpopulation

Komorbiditäten der Studienpopulation präoperativ (n=61)	Absolute Häufigkeit	Prozentuale Häufigkeit (%)
Typ-2-Diabetes mellitus	21	34,4
Hypertonus	41	67,2
Nicht-alkoholische Fettleber	40	65,6
Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis	6	9,8
Depression	21	34,4

2.5. Blutaufbereitung

Die Blutproben wurden von Mitarbeiter*innen des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie taggleich wie nachfolgend beschrieben verarbeitet. Zunächst wurden 10 µl EDTA-Vollblut zur Durchführung der Einzelzellgelelektrophorese entnommen und diese parallel zur weiteren Aufbereitung der Blutprobe wie unter 2.6 beschrieben durchgeführt. Das restliche Vollblut wurde zur Separation von Erythrozyten, Lymphozyten und Plasma mittels Dichtegradientenzentrifugation weiterverarbeitet. Hierfür wurden in einem 15 ml Zentrifugenröhrchen Histopaque in äquivalenten Volumina mit Vollblut überschichtet und zentrifugiert (1600 rpm, 30 min, RT). Im Anschluss wurde die obere Plasmaschicht vorsichtig mit einer Glaspipette entnommen und auf mehrere Aliquote zu 500 µl verteilt. Als unterste Schicht wird die Erythrozytenfraktion erhalten. Diese wurde mit 5 ml kaltem Phosphatpuffer gewaschen, zentrifugiert (1500 rpm, 15 min, 4 °C) und anschließend zu 500 µl aliquotiert. Alle Aliquote wurden bei -80 °C unter Ausschluss von Licht gelagert und für die jeweiligen Untersuchungen aufgetaut.

2.6. Einzelzellgelelektrophorese

Die Einzelzellgelelektrophorese wurde stets taggleich zur Blutentnahme durch Mitarbeiter*innen des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie durchgeführt. Kurz beschrieben wurden hierfür 10 µl Vollblut mit 160 µl vorgewärmter 0,8 % Low-Melting-Point-Agarose (37 °C) gemischt und davon 45 µl auf einen mit 1,5 % Normal-Melting-Point-Agarose beschichteten Objektträger aufgetragen und mit einem Deckglas bedeckt. Ebenso wurde mit Positiv- und Negativkontrollen verfahren. Nach dem Aushärten der Mischung wurde das Deckglas entfernt und der Objektträger in eine Glasküvette mit vorgekühlter (4 °C) Lysepufferlösung für 1 h unter Ausschluss von Licht gestellt. Durch die Lyselösung werden alle zellulären Bestandteile bis auf die Zellkerne aufgelöst, sodass nur die Zellkerne der Leukozyten in der Agarosematrix eingebettet verbleiben. Die Objektträger wurden dann mit destilliertem Wasser abgespült und in einer Elektrophoresekammer platziert. Anschließend wurde die Elektrophoresekammer mit vorgekühltem (4°C) Elektrophoresepuffer befüllt, sodass die Objektträger vollständig davon bedeckt wurden. Zunächst wurde zur Entwindung der DNS eine Inkubationszeit von 20 min abgewartet. Danach wurde die Elektrophorese durch Anlegen einer Spannung von 25 V bei initial 300 mA für 20 min gestartet. Die Elektrophoresekammer wurde dabei mit Eiswasser gekühlt. Im Anschluss wurden die Objektträger zur Neutralisation für 5 min in eine mit Tris-Puffer-Lösung (pH 7,5) beschickten Glasküvette gestellt, danach mit vorgekühltem Methanol (-20 °C) für 5 min fixiert und dann zum Trocknen unter einen Abzug gestellt. Bis zum Anfärben der Proben wurden die Objektträger bei Raumtemperatur unter Ausschluss von Licht gelagert. Für die DNS-Färbung wurden 20 µl GelRed-Lösung auf die Agaroseschicht aufgegeben und mit einem Deckglas bedeckt.

Die Auswertung erfolgte vom Autor dieser Arbeit an einer Subpopulation bereits gefärbter Proben (n = 24). Diese wurden am Fluoreszenzmikroskop Labophot 2 (Nikon GmbH; Düsseldorf) unter 200-facher Vergrößerung und mit der Software Komet 5 (BFI Optilas) analysiert. Mithilfe der Software wurde der DNS-Anteil im Schweif gemessen und prozentual ermittelt. Hierbei wurden für jede Probe 100 Zellen auf zwei Replikaten (50 Leukozyten pro Replikat) verblindet ausgewertet.

2.7. Bestimmung der Eisenreduktionsfähigkeit im Plasma

Die antioxidative Kapazität der Plasmaproben wurde mit dem Eisenreduktionsfähigkeits-Test (engl. Ferric Reducing Ability of Plasma Test, FRAP) bestimmt. Dieser Test quantifiziert wasserlösliche antioxidative Substanzen als Eisen-II-Reduktionsäquivalente. Dabei wird ein Eisen-(III)-Tripyridyltriazin-Komplex (Fe^{3+} -TPTZ) durch im Plasma enthaltene Antioxidantien zu einem Eisen-(II)-Tripyridyltriazin-Komplex (Fe^{2+} -TPTZ) reduziert (Abbildung 5). Der Fe^{2+} -TPTZ-Komplex wird zur quantitativen Analyse bei 593 nm spektralphotometrisch gemessen (Benzie et al. 1996).

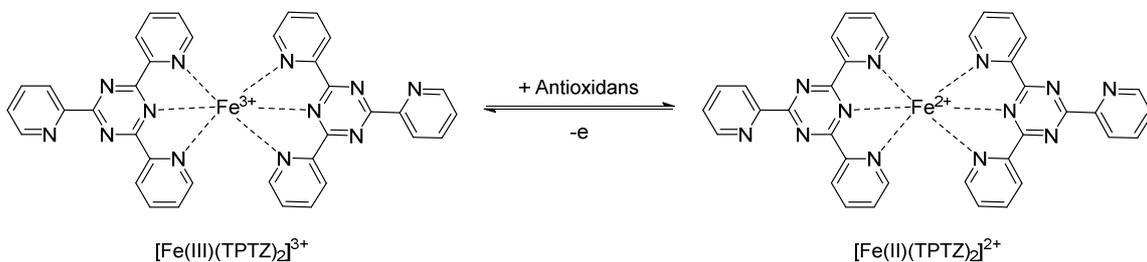


Abbildung 5: Reaktion des Eisen-Tripyridyltriazin-Komplexes (modifiziert nach Huang et al. 2005)

Die Plasmaproben wurden 1:3 mit bidestilliertem Wasser verdünnt. Für den Standard wurde für jeden Analysendurchlauf eine Verdünnungsreihe angefertigt und zusammen mit den Proben inkubiert. Das FRAP-Reagenz wurde unmittelbar vor jeder Messung aus Acetatpuffer, Fe-(III)-TPTZ und Eisen-(III)-Chlorid im Verhältnis 10:1:1 frisch hergestellt und im Wasserbad auf 37°C erwärmt. Es wurden jeweils 20 µl der Standardlösungen und der Plasmaverdünnungen in eine 96-Loch-Platte pipettiert. Direkt im Anschluss wurden 180 µl des FRAP-Reagenzes mit Hilfe einer 8-Kanal-Eppendorfpipette jeweils allen vorgelegten Proben hinzu pipettiert und der Ansatz bei 37°C für 90 min im Trockenschrank inkubiert. Die Endkonzentrationen der Standards betragen 0 – 10 – 20 – 40 – 50 – 60 – 80 – 90 µM. Zuletzt wurden die Konzentration der Eisenreduktionsäquivalente photometrisch im Plate-Reader bei einer Wellenlänge von 593 nm bestimmt.

2.8. Glutathion-Bestimmung

Zur Evaluation des antioxidativen Entgiftungssystems sollten die Konzentrationen des Gesamtglutathions ($\text{GSH}_{\text{total}}$) sowie der oxidierten Spezies – Glutathiondisulfid (GSSG) – in den Erythrozyten bestimmt werden. Die verwendete Glutathionbestimmung basierte auf dem von Tietze et al. entwickelten Enzym-Recycling-Assay und orientierte sich an einem weiterentwickelten Protokoll nach Rahman et al. (modifiziert nach Rahman et al. 2006, Tietze 1969). Bei dieser Methode wird Ellmanns Reagenz (5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoesäure, DTNB) eingesetzt, welches mit der Thiolgruppe des Glutathions (GSH) unter Freisetzung von 2-Nitro-5-thiobenzoat (TNB) und Glutathion-TNB-Addukt reagiert (Abbildung 6).

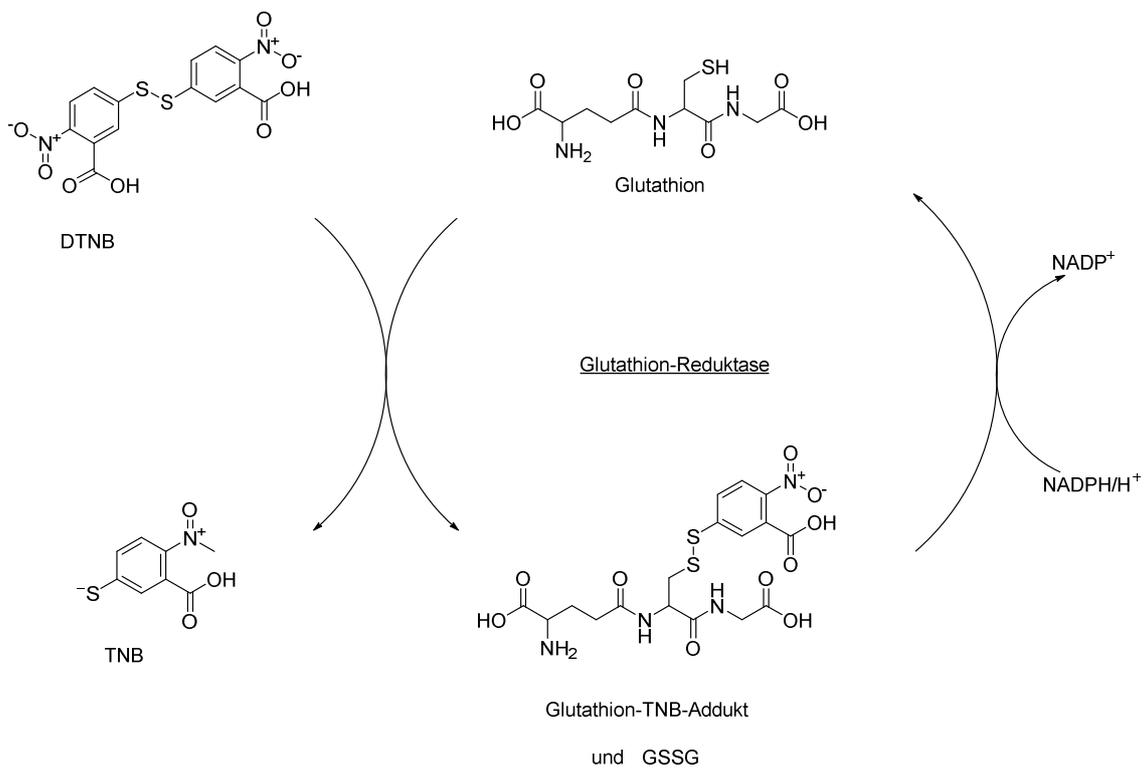


Abbildung 6: Glutathion-Recycling-Assay

Die Glutathionreduktase reduziert sowohl das gebildete GSH-TNB-Addukt als auch das GSSG zu GSH unter Verbrauch von NADPH/H^+ . Dabei ist die Reaktionsgeschwindigkeit des gebildeten TNB proportional zur $\text{GSH}_{\text{total}}$ -Konzentration (modifiziert nach Rahman et al. 2006, Tietze 1969).

Das TNB wird zur quantitativen Bestimmung photometrisch bei einer Wellenlänge von 412 nm gemessen. Die Glutathionreduktase (GR) katalysiert mit NADPH als Reaktionspartner die Rückführung des gebildeten GSH-TNB-Addukts zu GSH und TNB. Da die GR des Weiteren GSSG zu GSH reduziert, ist die Reaktionsgeschwindigkeit des gebildeten TNB proportional zur GSH_{total}-Konzentration. Diese ist folglich aus der GSH- und GSSG-Konzentration zusammengesetzt.

Für die Bestimmung der GSSG-Konzentration musste das in der Probe vorhandene GSH maskiert werden. Hierfür wurde abweichend vom Protokoll nach Rahman et al. statt 2-Vinylpyridin das 1-Methyl-2-vinylpyridin (M2VP) verwendet, da dieses schneller und effektiver eine kovalente Bindung mit der Thiol-Gruppe des GSH eingeht (Rahman et al. 2006, Shaik et al. 2006). Somit erfolgten die Bestimmungen der GSH_{total}- und GSSG-Konzentrationen parallel in zwei getrennten Ansätzen aus demselben Erythrozytenaliquot einer Patient*innen-Probe. Für die Bestimmung des GSH_{total} wurden 100 µl eines Erythrozytenaliquots in einem mit 400 µl eisgekühlter 5%-iger Metaphosphorsäure vorgelegten 1 ml Eppendorffröhrchen pipettiert und unverzüglich gevortext, um einen möglichst homogenen Lyseprozess zu gewährleisten. Abweichend davon wurden für die Bestimmung des GSSG zunächst 100 µl desselben Erythrozytenaliquots einer jeweiligen Probe mit 10 µl M2VP (8,6 µg/µl) für 5 min auf Eis und unter Ausschluss von Licht inkubiert. Für die Zellyse wurden ebenfalls 400 µl Metaphosphorsäure hinzugegeben und der Ansatz intensiv gemischt unter Verwendung eines Vortex-Gerätes. Beide Ansätze wurden zentrifugiert (4 °C, 3000 x g, 5 min). Die Überstände beider Ansätze wurden für die Bestimmung des GSH_{total} 1:30 und des GSSG 1:5 vorverdünnt. Anschließend wurden für beide Ansätze jeweils 20 µl der Proben-Vorverdünnungen und Standardlösungen in eine 96-Loch-Platte pipettiert. Unmittelbar danach wurden 120 µl DTNB-/ Glutathionreduktase-Mischung (DTNB (2 mg/ml); GR (10 U /3 ml)) zu jeder Probe und Standard hinzupipettiert und zuletzt zügig die enzymatische Reaktion unter Zugabe von 60 µl β-NADPH (2 mg /3 ml) gestartet. Die Endkonzentrationen der Standards betragen 2,64 – 1,32 – 0,66 – 0,33 – 0,165 – 0,0825 mM. Der Reaktionsansatz wurde sofort photometrisch bei einer Wellenlänge von 412 nm im Plate-Reader über

einen Zeitraum von 5 min alle 30 s zur Bestimmung der GSH- und GSSG-Konzentrationen gemessen. Alle Arbeitsschritte wurden zügig und unter Lichtausschluss und Kühlung mit einer Eiswassermischung zum Schutz vor Oxidation des GSH durchgeführt. Um eine variierende Erythrozytenzahl beziehungsweise Hämoglobinmenge der verwendeten Erythrozytenaliquote zu berücksichtigen, wurde im Weiteren der Hämoglobingehalt der verwendeten Proben bestimmt (siehe 2.9). Folglich wurden die bestimmten Glutathionkonzentrationen auf die Hämoglobinmenge bezogen (nmol/mg Hb).

2.9. Hämoglobinbestimmung

Das Hämoglobin wurde als Cyanmethhämoglobin nach Drabkin bestimmt (Drabkin et al. 1935, Stadie 1920). Der Hämoglobingehalt wurde aus denselben für die Glutathionmessung verwendeten Erythrozytensuspensionen ermittelt.

Hierbei wurden zunächst für die Herstellung des Drabkin-Reagenzes 400 mg Natriumbicarbonat, 20 mg Kaliumcyanid und 8 mg Kaliumeisencyanid in 500ml destilliertem Wasser gelöst. Für die Herstellung der Standardlösungen wurden 0,5 ml einer Humanhämoglobinlösung (20 mg/ml) im Verhältnis 1:5 mit Drabkin-Reagenz vorverdünnt und anschließend zu den Endkonzentrationen 0 – 0,2 – 0,6 – 1 – 2 – 3 – 4 mg/ml weiterverdünnt. Anschließend wurden 10 µl der jeweiligen Erythrozytensuspension entnommen und mit 990 µl vorgelegter Drabkin-Lösung vermischt. Danach wurden die Proben erneut mit Drabkin-Reagenz im Verhältnis 1:2 verdünnt. Dann wurden alle Standardlösungen und Probenlösungen für 20 min unter Ausschluss von Licht bei Raumtemperatur inkubiert. Als Letztes wurden von jeder Lösung 200 µl in eine 96-Loch-Platte pipettiert und die Hämoglobinkonzentration photometrisch bei einer Wellenlänge von 540 nm im Plate-Reader bestimmt.

2.10. Bestimmung der Lipidperoxidation

Reaktive Sauerstoffspezies reagieren im menschlichen Körper neben den Proteinen und der DNS insbesondere auch mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Dabei wird im Wesentlichen Malondialdehyd (MDA) gebildet, welches als Thiobarbitursäure-reaktive Substanz (TBARS, eng. thiobarbituric acid-reactive substances) beziehungsweise als Surrogatmarker für das Ausmaß an Lipidperoxidation in den Plasmaproben der adipösen Patient*innen bestimmt werden kann (Tsikas 2017). Dabei reagiert unter sauren Bedingungen und Erhitzen auf 95 °C ein Molekül MDA mit zwei Molekülen Thiobarbitursäure (TBA) im Rahmen einer Kondensationsreaktion unter Abspaltung von Wasser zu einem MDA-(TBA)₂-Addukt (Abbildung 7). Dieses zeichnet sich durch eine rötliche Farbe aus und kann photometrisch bei einer Wellenlänge von 532 nm quantitativ bestimmt werden (Sinnhuber et al. 1958, Tsikas 2017).

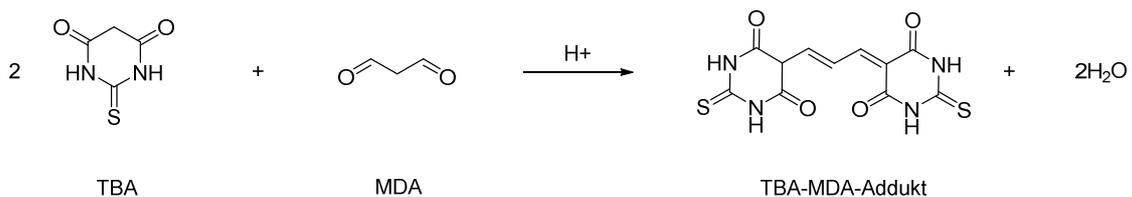


Abbildung 7: Bildung des TBA-MDA-Adduktes (modifiziert nach Antolovich et al. 2002)

Zur Durchführung wurden 100 µl Plasma und Standard jeweils mit 100 µl Natriumlaurylsulfat (10 %) und 4 ml Thiobarbitursäurelösung (0,0054 mg/ml) unter Vortexen vermischt und für 1 h im siedenden Wasserbad inkubiert. Im Anschluss wurden die Proben für 5 min auf Eis heruntergekühlt und bei 4 °C für 10 min bei 2800 rpm zentrifugiert. Bei dieser Vorgehensweise wird sowohl das nicht-kovalent an Proteine gebundene als auch das freie MDA erfasst. Der klare Überstand der Proben wurde in eine 96-Loch-Platte pipettiert und die MDA-Konzentration photometrisch durch jeweils zwei unabhängige Messungen bei einer Wellenlänge von 532 nm mit dem Plate-Reader bestimmt.

2.11. Statistische Auswertung

Alle quantitativen Bestimmungen wurden, wenn nicht anders vermerkt, als drei voneinander unabhängige Messungen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte unter Angabe der Standardfehler (SEM, standard error of mean) angegeben. Die Ergebnisse wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Auf statistische Signifikanz wurde entsprechend der Untersuchung auf Normalverteilung mit dem gepaarten t-Test oder dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben getestet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ festgelegt. Die statistische Auswertung wurde von dem Autor dieser Arbeit mit dem Softwareprogramm OriginPro 2019b (OriginLab Corporation; Northampton, Massachusetts, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristik des Patient*innen-Kollektivs

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden anhand der Blutproben von 51 Frauen und 10 Männer mit einem durchschnittlichen BMI von $50,50 \pm 0,82 \text{ kg/m}^2$ und einem durchschnittlichen präoperativen Gewicht von $142,87 \pm 2,67 \text{ kg}$ durchgeführt. Das durchschnittliche Lebensalter betrug $44,41 \pm 1,37$ Jahre mit einer Altersspanne von 24 bis 66 Jahren. Der durchschnittliche BMI und das Gewicht zu den drei Studienzeitpunkten kann den nachfolgenden Abbildungen 8, 9 und 10 entnommen werden.

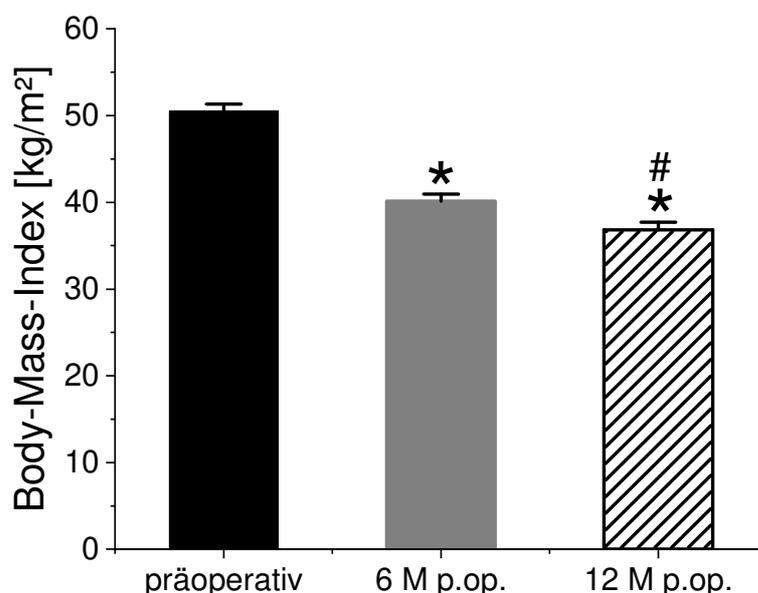


Abbildung 8: Durchschnittlicher Body-Mass-Index vor und nach bariatrischer Operation. Angabe als Mittelwert (kg/m^2) \pm SEM zu den drei Studienzeitpunkten: Präoperativ (n=61), 6 Monate postoperativ (p.op.) (n = 60), 12 Monate p.op. (n = 61); *p \leq 0,05 vs. präoperativ, #p \leq 0,05 vs. 12 Monate p.op. (Wilcoxon-Test).

Wie Abbildung 8 entnommen werden kann, hatte sich der durchschnittliche BMI der Studienteilnehmer*innen 6 Monate postoperativ deutlich auf $40,14 \pm 0,81 \text{ kg/m}^2$ verringert. Auch nach 12 Monaten war es zu einer weiteren statistisch signifikanten Gewichtsreduktion auf einen durchschnittlichen BMI von $36,84 \pm$

0,86 kg/m² sowohl im Vergleich zum initialen BMI als auch zum 6 Monate postoperativen BMI gekommen.

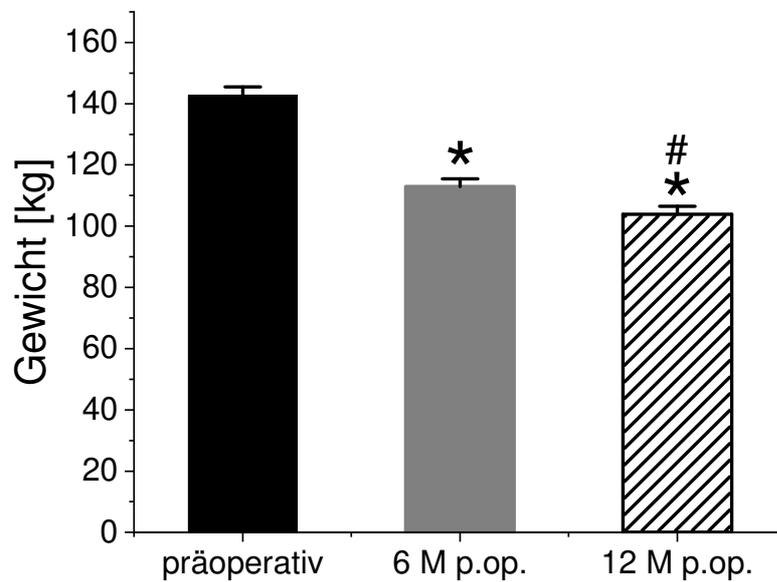


Abbildung 9: Durchschnittliches Körpergewicht vor und nach bariatrischer Operation
Angabe als Mittelwert (kg) \pm SEM zu den drei Studienzeitpunkten: Präoperativ (n = 61),
6 Monate p.op. (n = 60), 12 Monate p.op. (n = 61); *p \leq 0,05 vs. präoperativ, #p \leq 0,05
vs. 6 Monate p.op. (Wilcoxon-Test).

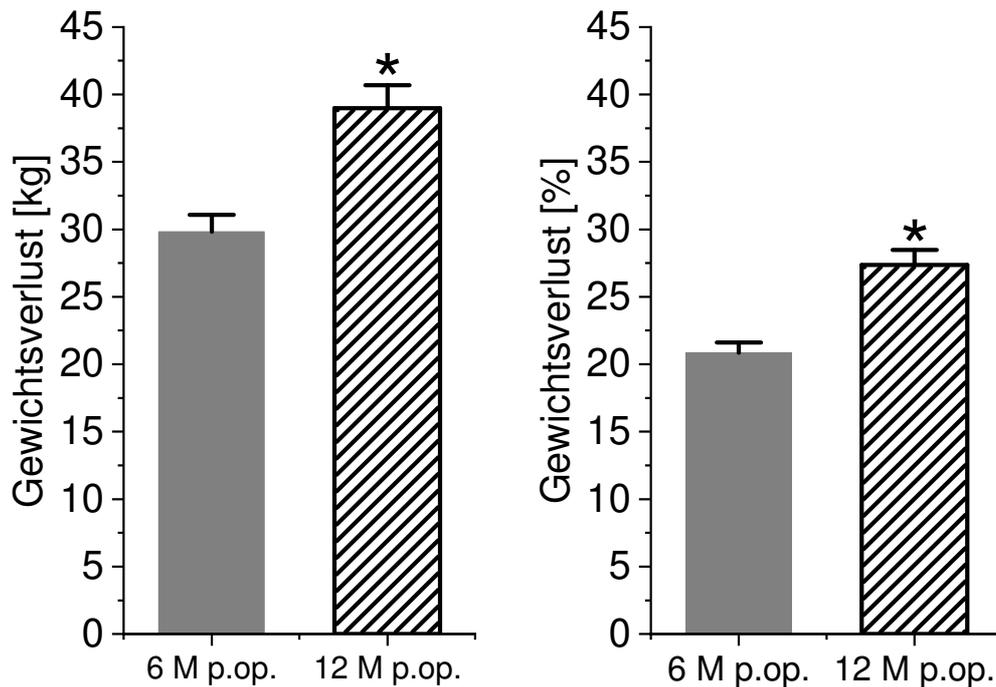


Abbildung 10: Durchschnittlicher Gewichtsverlust vor und nach bariatrischer Operation. Angabe als Mittelwert (%; kg) ± SEM: 6 Monate p.op. (n = 60), 12 Monate p.op.(n = 61); *p ≤ 0,05 vs. 6 Monate p.op. (Wilcoxon-Test).

Wie Abbildungen 9 und 10 entnommen werden kann betrug der durchschnittliche Gewichtsverlust im Vergleich zum Ausgangswert 6 Monate postoperativ $29,82 \pm 1,27$ kg entsprechend $20,84 \pm 0,76$ % auf $113,01 \pm 2,43$ kg Körpergewicht und 12 Monaten postoperativ $38,99 \pm 1,71$ kg entsprechend $27,36 \pm 1,11$ % auf $103,88 \pm 2,62$ kg Körpergewicht.

3.2. Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) als Maß für den Blutzuckerspiegel

In Abbildung 11 ist der Verlauf des gemittelten HbA1c der Patient*innen zu den drei Studienzeitpunkten dargestellt.

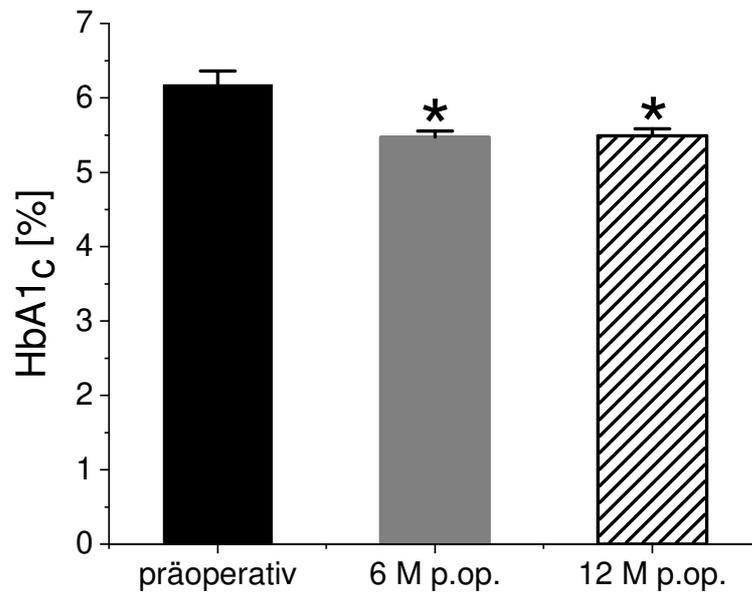


Abbildung 11: Durchschnittliches HbA_{1c} vor und nach bariatrischer Operation. Angabe als Mittelwert (%) ± SEM zu den drei Studienzeitpunkten: Präoperativ (n = 50), 6 Monate p.op. (n = 60), 12 Monate p.op. (n = 58); *p ≤ 0,05 vs. präoperativ (Wilcoxon-Test).

Der HbA_{1c} der Patient*innen war initial von 6,18 ± 0,18 % jeweils statistisch signifikant auf 5,48 ± 0,08 % 6 Monate postoperativ und 5,49 ± 0,09 % 12 Monate postoperativ gesunken.

3.3. C-reaktives Protein (CRP) als Entzündungsparameter

In der nachfolgenden Abbildung 12 ist der gemittelte Verlauf des CRP-Wertes der Patient*innen zu den drei Studienzeitpunkten dargestellt.

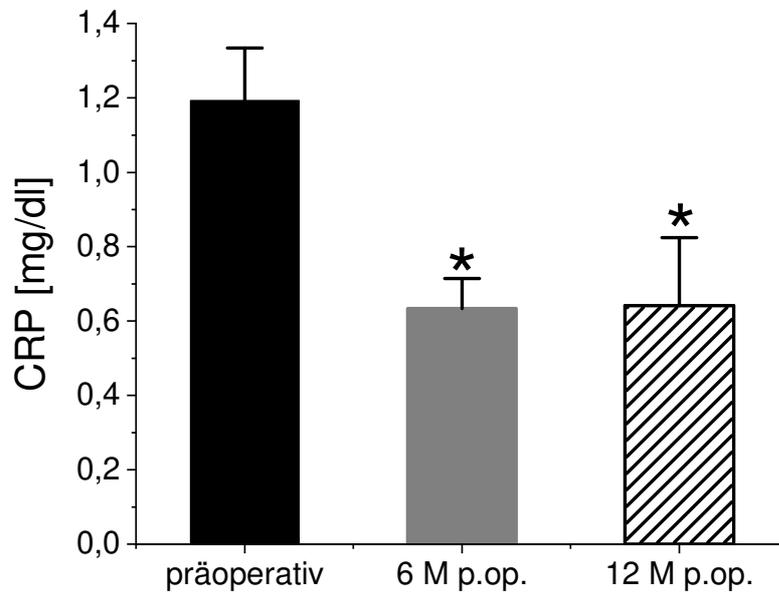
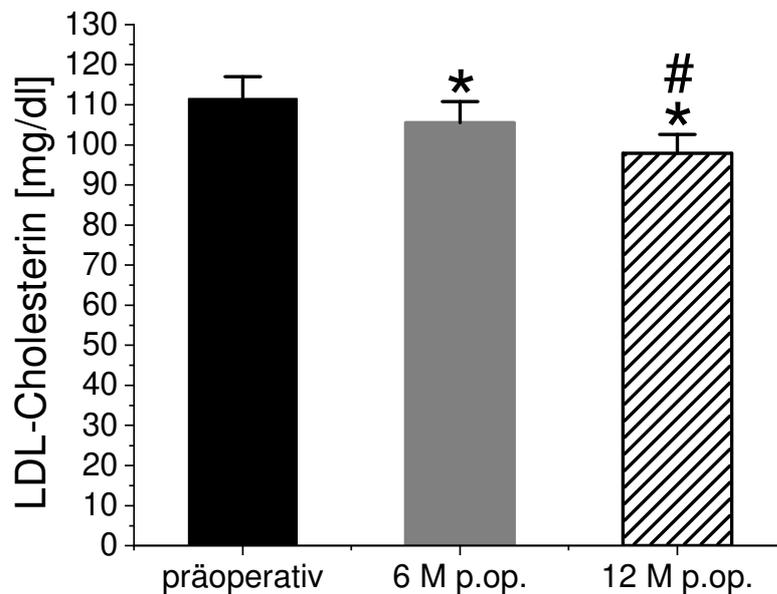
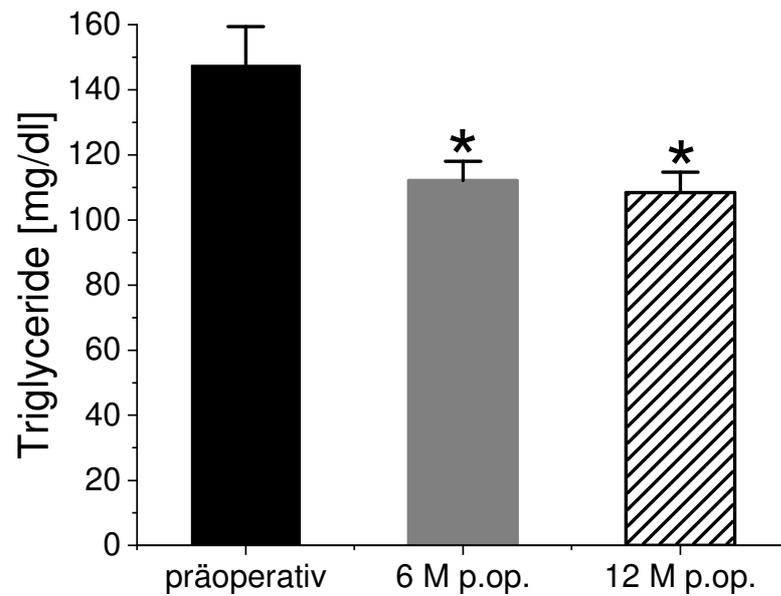


Abbildung 12: Durchschnittliches C-reaktives Protein vor und nach bariatrischer Operation. Angabe als Mittelwert (mg/dl) \pm SEM zu den drei Studienzeitpunkten: Präoperativ (n=61), 6 Monate p.op. (n = 60), 12 Monate p.op. (n = 61); *p \leq 0,05 vs. präoperativ (Wilcoxon-Test).

Das CRP betrug präoperativ im Mittel $1,19 \pm 0,14$ mg/dl und verringerte sich auf $0,63 \pm 0,08$ mg/dl 6 Monate postoperativ beziehungsweise auf $0,64 \pm 0,18$ mg/dl 12 Monate postoperativ. Die Unterschiede zum Ausgangswert waren jeweils statistisch signifikant.

3.4. Blutfettwerte

In der nachfolgenden Abbildung 13 sind die durchschnittlichen Serumkonzentrationen der Triglyceride, High-Density-Lipoprotein (HDL)- und Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterine zu den drei Studienzeitpunkten dargestellt.



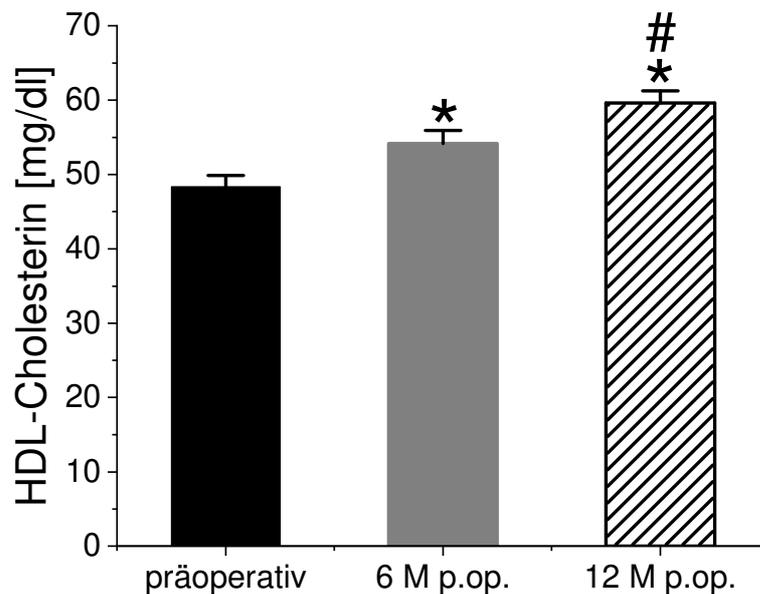


Abbildung 13: Durchschnittliche Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin im Serum vor und nach bariatrischer Operation. Angabe als Mittelwert (mg/dl) ± SEM zu den drei Studienzeitpunkten: Präoperativ (n = 48), 6 Monate p.op. (n = 60), 12 Monate p.op. (n = 61); *p ≤ 0,05 vs. präoperativ, #p ≤ 0,05 vs. 6 Monate p.op. (Wilcoxon-Test).

Die Serum-Triglyceride waren 6 und 12 Monate postoperativ von initial $147,56 \pm 11,85$ mg/dl jeweils statistisch signifikant auf $112,12 \pm 5,94$ mg/dl beziehungsweise $108,41 \pm 6,28$ mg/dl gesunken. Das LDL-Cholesterin war 6 und 12 Monate postoperativ von initial $111,60 \pm 5,36$ mg/dl auf $105,55 \pm 5,23$ mg/dl beziehungsweise $97,90 \pm 4,67$ mg/dl gesunken. Diesbezüglich erwiesen sich die Unterschiede zwischen den drei Studienzeitpunkten als statistisch signifikant. Das HDL-Cholesterin war 6 und 12 Monate postoperativ von initial $48,38 \pm 1,47$ mg/dl auf $54,17 \pm 1,75$ mg/dl beziehungsweise $59,61 \pm 1,65$ mg/dl gestiegen. Auch hier waren die Unterschiede zwischen den drei Studienzeitpunkten statistisch signifikant.

3.5. Vitamin-D-Spiegel

In Abbildung 14 ist der Verlauf des gemittelten Vitamin-D-Spiegels der Patient*innen zu den drei Studienzeitpunkten dargestellt.

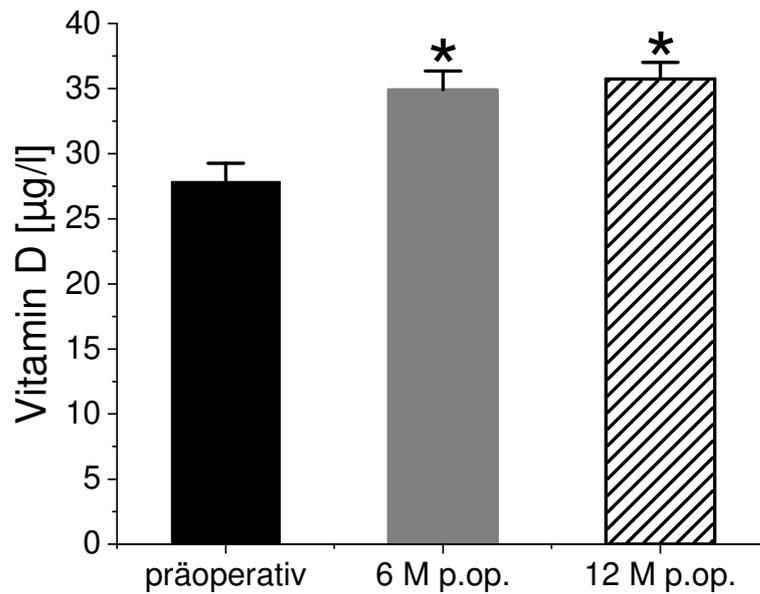


Abbildung 14: Durchschnittliches Vitamin-D der Patient*innen vor und nach bariatrischer Operation. Angabe als Mittelwert ($\mu\text{g/l}$) \pm SEM zu den drei Studienzeitpunkten: Präoperativ ($n = 54$), 6 Monate p.op. ($n = 59$), 12 Monate p.op. ($n = 58$); * $p \leq 0,05$ vs. präoperativ (Wilcoxon-Test).

Der durchschnittliche Vitamin-D-Spiegel der Patient*innen war präoperativ von $27,87 \pm 1,39 \mu\text{g/l}$ jeweils statistisch signifikant auf $34,91 \pm 1,44 \mu\text{g/l}$ beziehungsweise $35,73 \pm 1,28 \mu\text{g/l}$ 6 und 12 Monate postoperativ gestiegen.

3.6. DNS-Schaden in Lymphozyten

Zur Bestimmung des DNS-Schadens wurde in einer Subgruppe der adipösen Patient*innen der Comet-Assay durchgeführt. In Abbildung 15 sind die Ergebnisse der DNS-Schädigung im Schweiß dargestellt.

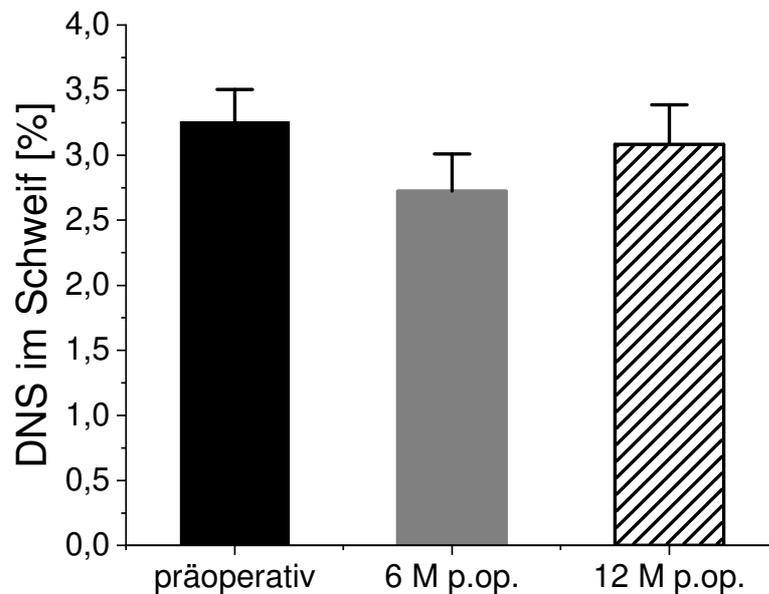


Abbildung 15: DNS-Schädigung im Comet-Assay vor und nach bariatrischer Operation. Angabe als Mittelwert der DNS im Schweiß (%) \pm SEM zu den drei Studienzeitpunkten: Präoperativ (n = 24), 6 Monate p.op. (n = 19), 12 Monate p.op. (n = 24).

Ein Rückgang des DNS-Schadens ist 6 Monate nach der bariatrischen Operation von initial $3,26 \pm 0,25$ % auf $2,72 \pm 0,28$ % DNS im Schweiß beobachtet worden, während 12 Monate postoperativ der DNS-Schaden mit $3,08 \pm 0,31$ % nur geringfügig unter dem Ausgangswert lag. Hier standen jedoch nur von einer Subgruppe der Patient*innen Proben zur Analyse zur Verfügung.

3.7. Eisen-Reduktionsfähigkeit des Plasmas

Zur Bestimmung der antioxidativen Kapazität wurde die Eisen-Reduktionsfähigkeit der Plasmaproben gemessen. Wie in Abbildung 16 dargestellt, wurde die Eisenreduktionsfähigkeit der Plasmaproben der adipösen Patient*innen präoperativ, 6 Monate und 12 Monaten nach der bariatrischen Operation untersucht.

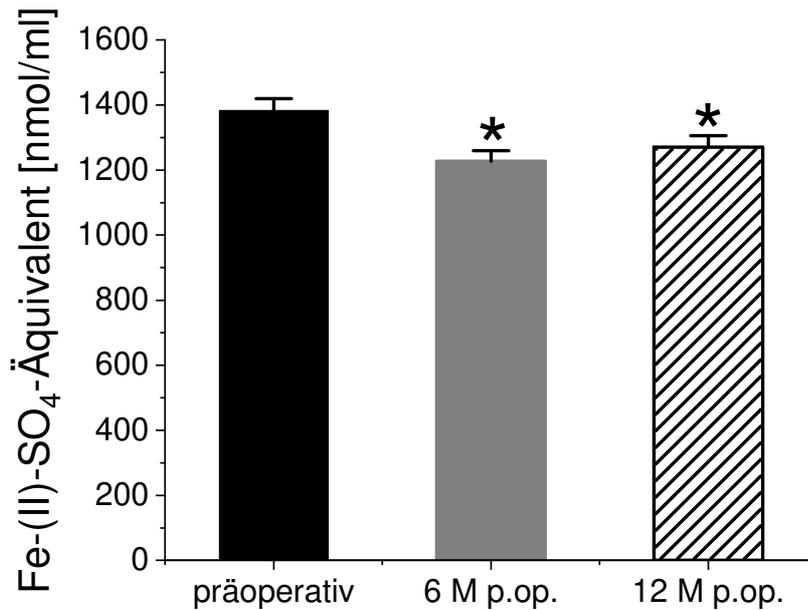


Abbildung 16: Durchschnittliche Eisen-Reduktionsfähigkeit von Plasma vor und nach bariatrischer Operation. Angabe als Mittelwert des Eisen-(II)-sulfat-Äquivalents (nmol/ml) ± SEM zu den drei Studienzeitpunkten: Präoperativ (n = 57), 6 Monate p.op. (n = 45), 12 Monate p.op. (n = 57); *p ≤ 0,05 vs. präoperativ (Wilcoxon-Test).

Präoperativ wurde die Eisenreduktionsfähigkeit entsprechend 1383,09 ± 36,12 nmol/ml Eisen-(II)-sulfat-Äquivalente bestimmt. Im Vergleich zum Ausgangswert verringerte sich diese 6 und 12 Monate postoperativ jeweils statistisch signifikant auf 1227,52 ± 31,57 nmol/ml beziehungsweise 1270,12 ± 35,67 nmol/ml Eisen-(II)-sulfat-Äquivalente.

3.8. Glutathionmenge in Erythrozyten

Um den oxidativen Status der Erythrozyten zu bestimmen, wurde der Glutathion-Enzym-Recycling-Assay verwendet. In den nachfolgenden Abbildungen 17 und 18 sind die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen des Gesamtglutathions (GSH_{total}) und des oxidierten Glutathions (GSSG) dargestellt.

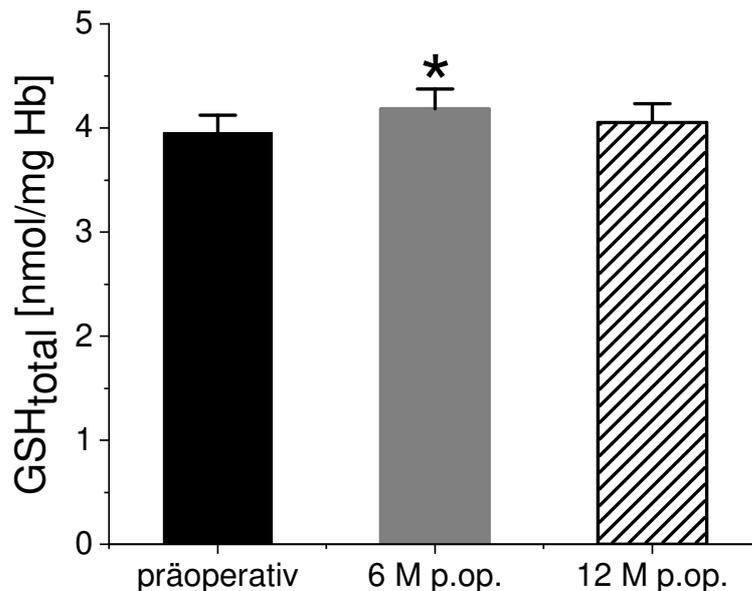


Abbildung 17: Durchschnittliches Gesamtglutathion in Erythrozyten vor und nach bariatrischer Operation. Angabe als Mittelwert der GSH_{total} -Konzentration (nmol/mg Hb) \pm SEM zu den drei Studienzeitpunkten: Präoperativ (n = 61), 6 Monate p.op. (n = 47), 12 Monate p.op. (n = 61); *p \leq 0,05 vs. präoperativ (Wilcoxon-Test).

Die GSH_{total} -Konzentration in den Erythrozyten war initial von $3,96 \pm 0,17$ nmol/mg Hb auf $4,19 \pm 0,19$ nmol/mg Hb nach 6 Monaten beziehungsweise $4,05 \pm 0,18$ nmol/mg Hb nach 12 Monaten gestiegen. Der Unterschied zwischen Ausgangswert und 6 Monate postoperativem Studienzeitpunkt erwies sich als statistisch signifikant.

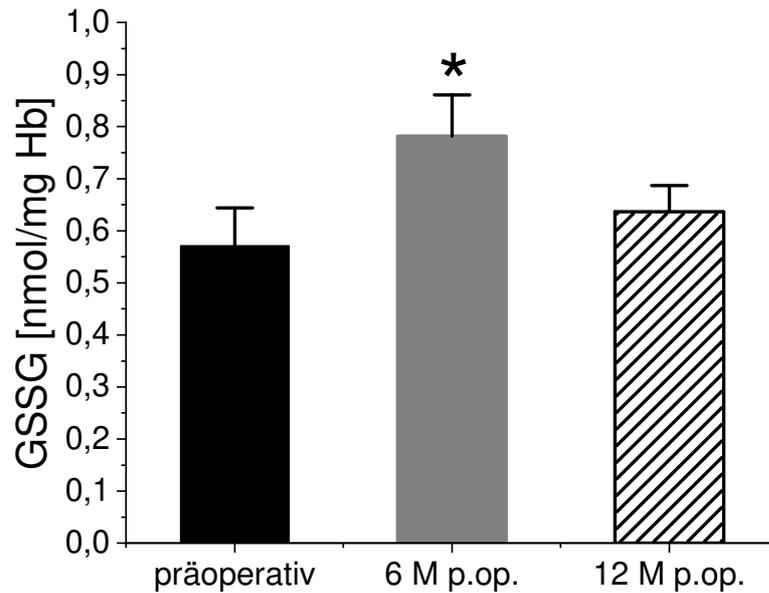


Abbildung 18: Durchschnittliches oxidiertes Glutathion in Erythrozyten vor und nach bariatrischer Operation. Angabe als Mittelwert der GSSG-Konzentration (nmol/mg Hb) \pm SEM zu den drei Studienzeitpunkten: Präoperativ (n = 61), 6 Monate p.op. (n = 47), 12 Monate p.op. (n = 61); * $p \leq 0,05$ vs. präoperativ (Wilcoxon-Test).

Die GSSG-Konzentration in den Erythrozyten war nach 6 Monaten statistisch signifikant gestiegen von initial $0,57 \pm 0,07$ nmol/mg auf $0,78 \pm 0,08$ nmol/mg. Nach 12 Monaten verringerte sich die Menge des oxidierten Glutathions im Vergleich zum 6 Monate postoperativen Wert auf $0,64 \pm 0,05$ nmol/mg Hb.

3.9. Lipidperoxidation im Plasma

Zur Bestimmung der Lipidperoxidation wurden die Plasma-Konzentrationen an Malondialdehyd mit dem Thiobarbitursäure-Assay bestimmt. In Abbildung 19 sind die Ergebnisse der Malondialdehyd-Bestimmung dargestellt.

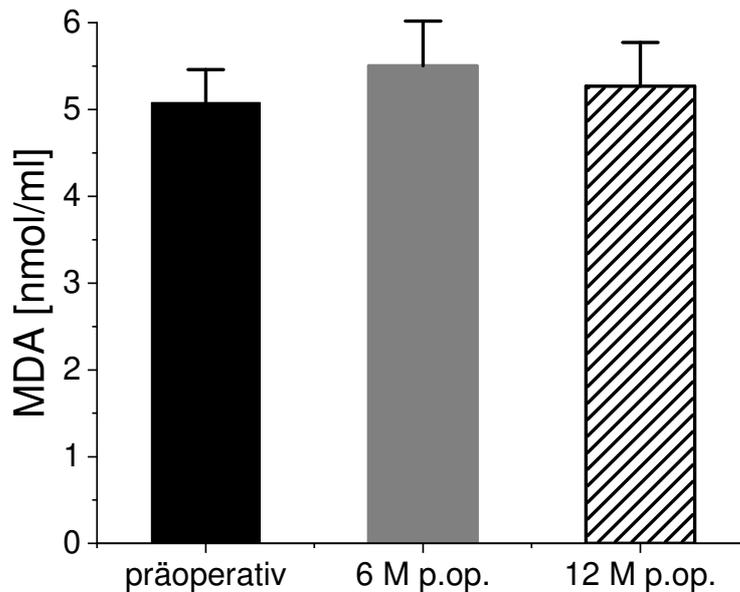


Abbildung 19: Durchschnittliches Malondialdehyd im Plasma vor und nach bariatrischer Operation. Angabe als Mittelwert (nmol/ml Plasma) \pm SEM zu den drei Studienzeitpunkten: Präoperativ (n = 57), 6 Monate p.op. (n = 47), 12 Monate p.op. (n = 57).

Wie Abbildung 19 entnommen werden kann betrug die Konzentration an Malondialdehyd im Plasma präoperativ $5,08 \pm 0,38$ nmol/ml, 6 Monate postoperativ $5,50 \pm 0,52$ nmol/ml und nach 12 Monate postoperativ $5,27 \pm 0,50$ nmol/ml. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt der Gewichtsreduktion durch bariatrische Operation auf den oxidativen Stress und den DNS-Schaden in adipösen Patient*innen untersucht. Eine deutliche Assoziation zwischen oxidativem Stress und Adipositas ist Gegenstand einer breiten wissenschaftlichen Diskussion (Fernández-Sánchez et al. 2011, Marseglia et al. 2014, Savini et al. 2013). Die bariatrische Chirurgie stellt für Adipositas-Patient*innen oftmals die einzig effektive Therapiemöglichkeit dar, da diese im Vergleich zur konservativen Therapie im Mittel eine wesentlich stärkere Gewichtsreduktion bewirkt und somit effektiver die Begleiterkrankungen der Adipositas lindern hilft (Buchwald et al. 2004, Maleckas et al. 2016). Aufgrund des ausgeprägten Effekts der Adipositaschirurgie auf die Gewichtsreduktion wurde angenommen, dass in dem entsprechenden Studienkollektiv der Einfluss auf den oxidativen Stress und DNS-Schaden bestmöglich untersucht werden kann.

4.1. Klinische Parameter der Studienpopulation

Der BMI aller ausgewerteten Patient*innen entsprach im Mittel zu Beginn dieser Studie einer Adipositas Grad III und war bis zum Studienende deutlich gesunken und entsprach einer Adipositas Grad II. Die Gewichtsabnahme ist in den ersten 6 Monaten nach dem bariatrischen Eingriff am stärksten und setzt sich mit geringerer Dynamik bis zum Ende des Beobachtungszeitraums fort. Die in der vorliegenden Arbeit erzielte Gewichtsreduktion entspricht auch den Ergebnissen anderer Studien. Chang et al. stellten in ihrer Metastudie eine vergleichbare BMI-Reduktion 12 Monate postoperativ zwischen der Schlauchmagen-Gastrektomie (SG) und diversen Magenbypass-Methoden fest (Chang et al. 2014). Auch Cumming et al. und Ikramuddin et al. beobachteten jeweils in ihren kontrolliert randomisierten Studien an Patient*innen mit einem Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) 12 Monate postoperativ ebenfalls einen vergleichbaren Gewichtsverlust (Cummings et al. 2016, Ikramuddin et al. 2013).

Weiterhin weisen die laborklinischen Parameter im postoperativen Verlauf auf eine deutliche Verbesserung der metabolischen Stoffwechsellage hin. Das

durchschnittliche glykierte Hämoglobin beziehungsweise der HbA1c-Wert der untersuchten Patient*innen verringerte sich statistisch signifikant und wurde im Mittel vom prädiabetischen Bereich in einen physiologischen Bereich gesenkt. Auch die beobachtete signifikante Verbesserung der Serumlipide nach bariatrischer Operation wird durch Untersuchungen anderer Autor*innen bestätigt (Cunha et al. 2016, Garcia-Marirrodrga et al. 2012). Der CRP-Serumspiegel wurde durch die chirurgische Intervention nachhaltig mehr als halbiert und bestätigt die ebenfalls deutlichen Tendenzen anderer Studien (Boesing et al. 2010, Hohensinner et al. 2018). Die Verringerung des CRP-Serumspiegels weist auf eine deutliche Senkung der proinflammatorischen Stoffwechsellage des postoperativen Studienkollektivs hin (Aronson et al. 2004).

4.2. DNS-Schaden in peripheren Lymphozyten

Zur Untersuchung des DNS-Schadens in den peripheren Lymphozyten der Patient*innen wurde in einem Teil der Patient*innen die DNS im Schweifbereich der sogenannten Cometen mit der Einzelzellgelelektrophorese (Comet-Assay) bestimmt. Ein statistisch signifikantes Ergebnis stellte sich dabei aufgrund der kleinen Stichprobengröße nicht ein, jedoch deutete sich insbesondere 6 Monate postoperativ eine Verringerung des DNS-Schadens im Schweif an. Die Analyse einer größeren Patientengruppe, die mit der hier untersuchten überlappte (Bankoglu et al. 2017), ergab jedoch insbesondere 12 Monate postoperativ eine statistisch signifikante Verringerung des DNS-Schadens im Schweif und wird aufgrund des größeren Stichprobenumfangs im Weiteren diskutiert.

Weitere vergleichbare Studien sind ansonsten nur näherungsweise vorhanden, da meist nur der Effekt einer konservativen Diät auf den DNS-Schaden untersucht wurde (Habermann et al. 2015, Ibero-Baraibar et al. 2014, Soares et al. 2016). Die durchschnittliche Gewichtsreduktion bei Patient*innen von Soares et al., Ibero-Baraibar et al. und Habermann et al. fällt erwartungsgemäß um ein Vielfaches deutlich geringer aus als in der genannten Arbeit von Bankoglu et al. (Bankoglu et al. 2017). Weiterhin war der präoperative BMI des Patientenkollektivs dieser Studie wesentlich höher als im Vergleich zu den angeführten Studien.

Ein Vergleich der beobachteten Ergebnisse im Comet-Assay ist aufgrund methodischer Unterschiede beispielsweise in den verwendeten Agarose-Typen und Konzentrationen bei der Herstellung der stationären Phase nur im relativen Vergleich möglich, da kleinste Abweichungen hierbei zu deutlichen Unterschieden in der generellen Größenordnung der Ergebnisse führen können (Azqueta et al. 2011). In einer Interventionsstudie von Ibero-Baraibar et al. an übergewichtigen Patient*innen wurde nach einer 4-wöchigen Niedrigkaloriendiät mit einem Kakaoextrakt als Supplement keine signifikante Veränderung des DNS-Schadens festgestellt (Ibero-Baraibar et al. 2014). Ebenfalls kein Unterschied im DNS-Schaden ergab sich in einer aus Diät und Bewegungsprogramm bestehenden Kombinationsstudie, die Habermann et al. bei übergewichtigen und adipösen Frauen durchführten (Habermann et al. 2015). Soares et al. beobachteten in ihrer Studie an adipösen Patient*innen, die an Polyzystischem Ovarialsyndrom erkrankt waren, einen deutlichen und signifikanten Rückgang des DNS-Schadens im Schweiß nach Abschluss eines 12-wöchigen Diätprogramms (Soares et al. 2016). Bankoglu et al. haben 12 Monate nach bariatrischer Operation bei relativer Betrachtung eine noch ausgeprägtere Verringerung des DNS-Schadens beobachtet, was bemerkenswerterweise im Hinblick auf die fortwährende Gewichtsreduktion erst auf den Anfang eines nachhaltigen Effektes hinweisen könnte. In einer weiteren Untersuchung konnte dieses Ergebnis mit dem Mikrokerntest, der eine andere Methode zur Detektion von chromosomalen DNA-Schäden darstellt, eine signifikante Verringerung der Mikrokerne als Hinweis auf eine geringere DNS-Schädigung 12 Monate nach bariatrischer Operation verifiziert werden (Bankoglu et al. 2018).

Weiterhin wird auch die jeweilige bariatrischen Operationsmethode möglicherweise zusätzlichen Einfluss auf den DNS-Schaden haben. Es ist bekannt, dass durch die bariatrische Therapie neben dem Gewichtsverlust auch weitreichende positive metabolische Veränderungen bewirkt werden, wie etwa Veränderungen der Glukoseaufnahme, des gastrointestinalen Mikrobioms sowie der gastrointestinalen Hormone (Jurowich et al. 2013, Li et al. 2011, Seyfried et al. 2011, Wu et al. 2015). Der durch einen RYGB oder durch eine SG induzierte Gewichtsverlust

liegt in einer vergleichbaren Größenordnung (Chang et al. 2014, Schauer et al. 2014), sodass die beiden Operationsmethoden zusammengefasst wurden.

Dabei könnte die bereits angesprochene verbesserte Glucose-Homöostase der Patient*innen die signifikante Reduktion im DNS-Schaden, den Bankoglu et al. feststellten, mindestens anteilig erklären (Bankoglu et al. 2017). Dabei ist bekannt, dass der Insulinspiegel positiv mit dem BMI korreliert und der Hyperinsulinismus adipöser Patient*innen über eine Inhibition des IGF-1-Bindenden-Proteins weiterhin zu einer vermehrten Verfügbarkeit an IGF-1 führt, welches wie auch Insulin selbst die Tumorgenese induziert (Cerdá et al. 2014). Ein detaillierter mechanistische Zusammenhang von Insulin-medierten oxidativen Stress und DNS-Schaden ist bereits von derselben Arbeitsgruppe in vitro (Othman et al. 2013) und in vivo am Tiermodell (Othman et al. 2013) dargelegt worden. Weiterhin konnte von derselben Arbeitsgruppe am Tiermodell im Umkehrschluss in Bezug auf einen Gewichtsverlust an adipösen Zucker-Ratten nach Anlage eines Roux-en-Y-Magenbypass ein signifikanter Rückgang im oxidativen Stress und DNS-Schaden, welcher mit einer sinkenden Insulinausschüttung korrelierte, beobachtet werden (Bankoglu et al. 2016). In einer Studie an Patient*innen, die eine SG erhalten hatten, konnten Wang et al. postoperativ insbesondere bei Frauen einen Rückgang der niedriggradigen Inflammation in Zusammenhang mit einem Rückgang im freien IGF-1 beobachten (Wang et al. 2020).

Ein weiterer kontrovers diskutierter Aspekt stellt der mögliche Zusammenhang aus der bei adipösen Patient*innen häufig beobachteten Vitamin-D-Defizienz und der erhöhten Tumorzinzidenz dar (Abbas et al. 2013, Morton et al. 2013, Sergeev 2014). Laut Lagunova et al. könnte die Vitamin-D-Defizienz für mindestens 20% des mit einem erhöhten BMI assoziierten Krebsrisikos verantwortlich sein (Lagunova et al. 2010). In der vorliegenden Patientenpopulation kann der Anstieg des postoperativen Vitamin-D-Spiegels neben der Supplementation auch im Zuge des massiven Gewichtsverlusts durch eine geringere Sequestration des D-Vitamins aus dem Fettgewebe erklärt werden (Lagunova et al. 2010) und könnte möglicherweise anteilig für die Reduktion im DNS-Schadens im Schweif, den Bankoglu et al. beobachteten, relevant sein (Bankoglu et al. 2017). Weitere Studien sind notwendig, um diesen Zusammenhang zu verifizieren.

4.3. Oxidativer Stress

Im Weiteren wurde der oxidative Stress in der Studienpopulation untersucht. Die Eisen-Reduktionsfähigkeit im Plasma (FRAP-Assay) ist eine Bestimmungsmethode, die die antioxidativen Bestandteile des Plasmas erfasst, und gilt als Maß für die antioxidative Kapazität (Benzie et al. 1996). Es wurde jeweils 6 und im geringeren Maß 12 Monate postoperativ eine leichte, statistisch signifikante Verringerung der antioxidativen Kapazität im Vergleich zum Ausgangszustand festgestellt. Dies kann in einem verstärkten Verbrauch und/oder in einer verringerten Bereitstellung antioxidativer Bestandteile begründet sein. Zur weiteren Beurteilung wurde daher der Glutathionmenge in den Erythrozyten der Patient*innen untersucht, welcher als Marker eines der wichtigsten Entgiftungssystemen gilt und zur Beurteilung des oxidativen Stresses etabliert ist (Townsend et al. 2003). Dabei wurden die Konzentrationen des Gesamtglutathions (GSH_{total}) und des oxidierten Glutathions (GSSG) mit dem nach Rahman et al. modifizierten Glutathion-Recycling-Assays bestimmt (Rahman et al. 2006). Eine geringe Zunahme des GSH_{total} konnte beobachtet werden und es bestand insbesondere 6 Monate postoperativ ein statistisch signifikanter Unterschied. Parallel dazu wies das GSSG 6 Monate postoperativ einen deutlichen und statistisch signifikanten Anstieg auf und weist allerdings auf einen erhöhten oxidativen Stress hin. Am Studienende verringerte sich das GSSG, was auf eine Verringerung des oxidativen Stresses hinweist und mit der Verlangsamung der Gewichtsreduktion in dieser Phase zu korrelieren scheint. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Eisenreduktionsfähigkeit, scheint insbesondere 6 Monate postoperativ die antioxidative Kapazität des Plasmas anteilig durch einen vermehrten oxidativen Stress aufgebraucht worden zu sein. Der erhöhte oxidative Stress könnte durch die drastische Gewichtsreduktion, die innerhalb der ersten 6 Monate am ausgeprägtesten war, und die damit verbundene gesteigerte Lipidperoxidation mit gesteigerter Freisetzung von ROS verursacht worden sein (Bankoglu et al. 2017). Hierdurch könnte jedoch eine grundsätzliche Verbesserung der antioxidativen Kapazität verschleiert beziehungsweise unterschätzt werden, wie die hier scheinbar nur leicht verringerte Eisen-Reduktionsfähigkeit des Plasmas andeuten könnte. Die Eisenre-

duktionsfähigkeit im Plasma und der Glutathionhaushalt in den Erythrozyten deuten gleichlaufend am Studienendpunkt einen verringerten oxidativen Stress beziehungsweise eine Verbesserung der Redox-Homöostase der Patient*innen an. Dies bestätigt auch in der Tendenz die Untersuchung auf Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen, bei der im Wesentlichen Malondialdehyd (MDA) als Marker der Lipidperoxidation in den Plasmaproben der Patient*innen quantifiziert wurde. MDA entsteht primär im Rahmen der Lipidperoxidation als mutagenes Abspaltprodukt. Als Surrogatmarker für ROS beziehungsweise Lipidperoxidation ist es einer quantitativen Bestimmung zugänglich (Tsikas 2017). Zwar wurde kein signifikanter Unterschied in der postoperativen MDA-Menge im Vergleich zum präoperativen Zustand beobachtet, jedoch könnte der leichte Rückgang der MDA-Menge am Studienende im Vergleich zum leichten Anstieg 6 Monate postoperativ ebenfalls auf einen langfristig geringeren oxidativen Stress hinweisen. Ein Vergleich mit anderen Arbeiten ist aufgrund der unterschiedlichen Studienprotokolle und Messmethoden nur eingeschränkt möglich. Vergleichsarbeiten gibt es nur wenige und diese kommen teils zu uneindeutigen Ergebnissen, können aber die hier beobachtete tendenzielle Verringerung im oxidativen Stress nach bariatrischer Operation am Ende des Beobachtungszeitraums bestätigen. So beobachteten Dadalt et al. in ihrer Studie nach RYGB einen leichten Anstieg der Eisenreduktionsfähigkeit im Plasma 6 und 12 Monate postoperativ, jedoch konnte letztlich über den gesamten Zeitraum kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Dadalt et al. 2013). In einer anderen Arbeit stellten Cabrera et al. 12 Monate nach RYGB einen deutlichen und statistisch signifikanten Anstieg der antioxidativen Kapazität im Serum im Vergleich zum präoperativen Zustand fest (Cabrera et al. 2010). Allerdings verwendeten Cabrera et al. für die Bestimmung den TRAP-Assay (engl. Total Radical Antioxidant Capacity), eine auf Lumineszenz basierende Methode (Lissi et al. 1992), die jedoch zum relativen Vergleich mit dem FRAP-Assay herangezogen werden kann (Tayefi-Nasrabadi et al. 2007) und die am Studienende der vorliegenden Arbeit tendenziell ansteigende Eisenreduktionsfähigkeit im Vergleich zum 6 Monate postoperativen Wert bestätigt.

Mehrere Studien haben das Glutathion-Entgiftungssystem nach bariatrischer Operation mit teils gegensätzlichen Ergebnissen untersucht. Boesing et al. stellten 6 Monate sowie da Silva et al. und Tozzo et al. 6 und 12 Monate nach RYGB in Vollblutproben keinen signifikanten Unterschied im GSH zum Ausgangswert fest, wenngleich dieser tendenziell geringer auszufallen schien (Boesing et al. 2010, da Silva et al. 2012, Tozzo et al. 2020). Auch Dadalt et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen und stellten jeweils nach 6 und 12 Monaten nach RYGB in Vollblutproben eine nicht signifikante Verringerung des GSH fest (Dadalt et al. 2013). Horn et al. beobachteten 180 Tage nach RYGB eine deutliche statistisch signifikante Abnahme des GSH im Plasma im Vergleich zum präoperativen Zustand (Horn et al. 2017). Die Autor*innen vermuteten, dass eine geringere Proteinaufnahme bedingt durch die bariatrische Operation und den damit veränderten resorptiven Verhältnissen im gastrointestinalen Trakt und ein rapider Gewichtsverlust zu einer geringeren Lebersynthese von GSH führten (Faber et al. 2002). Allerdings haben die angeführten Untersuchungen nur das reduzierte GSH bestimmt beziehungsweise weder das GSH_{total} noch das GSSG ausgewertet und lassen somit offen, inwieweit auch ein Mehrverbrauch an GSH durch einen erhöhten oxidativen Stress für die Verringerung des GSH ursächlich sein könnte. Dagegen beobachteten Uzun et al. im Mittel einen statistisch signifikanten Anstieg des GSH 6 Monate nach Magenbandanlage (Uzun et al. 2004) und Cabrera et al. einen statistisch signifikanten Anstieg des reduzierten GSH sowie einen statistisch signifikanten Rückgang des GSSG 12 Monate nach RYGB (Cabrera et al. 2010). Letztere Ergebnisse deuten auf eine verbesserte postoperative Redox-Homöostase nach bariatrischer Therapie hin und bestätigen die hier im Rahmen der vorliegenden Arbeit beobachtete tendenzielle Verringerung im oxidativen Stress. Aufgrund der unterschiedlichen Studienprotokolle, Operationsverfahren und Messmethoden ist ein Vergleich der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich. Für die vorliegende Arbeit wurde der Enzym-Recycling-Assay in Anlehnung an ein Protokoll nach Rahman et al. verwendet, da dieser eine sensitive, reproduzierbare und schnelle Bestimmungsmethode darstellt, die weiterhin die Bestimmung sowohl von GSH_{total} als auch von GSSG ermöglicht (Rahman et al.

2006). Darüber hinaus existieren HPLC-basierte Verfahren, welche zwar hochspezifisch sind, aber aufgrund der langen Probenaufbereitung eine geringe Wiederfindungsrate aufweisen und daher nicht als Messverfahren gewählt wurden (Reed et al. 1980).

Verschiedene Untersuchungen haben die Lipidperoxidation als Konzentration von Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen beziehungsweise von Malondialdehyd ausgewertet. Letzteres wird hier aus Gründen der Übersichtlichkeit für alle Vergleichsarbeiten als Ergebnisparameter verwendet. Boesing et al. stellten in ihren Untersuchungen über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach RYGB einen kontinuierlichen Anstieg der MDA-Menge im Vergleich zum Ausgangswert fest und bestätigen damit die in dieser Arbeit 6 Monate postoperativ beobachteten tendenziellen Anstieg in der MDA-Menge (Boesing et al. 2010). Hingegen stellten Horn et al. nach einem vergleichbaren Zeitraum von 180 Tagen nach RYGB eine deutliche Verringerung in der MDA-Menge fest (Horn et al. 2017). Über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach RYGB beobachteten Da -Silva et al., Tozzo et al. und Dadalt et al. eine sehr deutliche Verringerung der MDA-Menge im Plasma (da Silva et al. 2012, Dadalt et al. 2013, Tozzo et al. 2020). Schmatz et al. und Cabrera et al., die abweichend zu der vorliegenden Arbeit und den vorgenannten Autor*innen die MDA-Menge auf den Proteingehalt der Plasmaproben bezogen auswerteten, beobachteten ebenfalls eine deutliche Verringerung der MDA-Menge 12 Monate nach RYGB (Cabrera et al. 2010, Schmatz et al. 2017). Insgesamt unterscheiden sich die hier und in den Vergleichsarbeiten gefunden Ergebnisse bezüglich der absoluten MDA-Mengen sowie in Bezug auf die relativen Effekte sehr deutlich voneinander. Dabei ist zu beachten, dass die mit dem TBARS-Assay zu beobachtenden deutliche Abweichungen in den bestimmten MDA-Mengen durch Unterschiede in der Probengewinnung, -verarbeitung und -lagerung sowie durch unterschiedlichen Reaktionsbedingungen im Hinblick auf die ausgeprägte pH-Sensibilität des Assays zu erwarten waren (Tsikas 2017). Die hier bestimmten MDA-Mengen fallen insgesamt wesentlich geringer aus und entsprechen in etwa der Größenordnung der Kontrollgruppen der aufgeführten Vergleichsstudien, sodass nur ein Vergleich der

Tendenzen möglich erscheint. Inwieweit diese Abweichung zu den Vergleichsarbeiten durch die Methodik oder das Patientenkollektiv begründet waren, könnte zukünftig durch die Einführung einer Kontrollgruppe in das Studienprotokoll geklärt werden. Da die Gewichtsreduktion zum Ende des Beobachtungszeitraums noch nicht abgeschlossen war, sollte dieser in zukünftigen Studien verlängert werden. Die hier beobachtete rückläufige Tendenz in der Lipidperoxidation am Ende des Beobachtungszeitraums könnte bereits auf den einen langfristige Verringerung des oxidativen Stresses in den Patient*innen nach Abschluss des Gewichtsverlusts hinweisen.

4.4. Limitationen und Ausblick

In der Zusammenschau der Ergebnisse scheint die Verringerung des DNS-Schadens in den peripheren Lymphozyten einer Verringerung des oxidativen Stresses beziehungsweise einer Verbesserung der Redox-Homöostase in den untersuchten Blutbestandteilen vorrauszugehen. Dies mag auch in einer verbesserten DNS-Reparatur begründet sein. So haben Monzo-Beltran et al. eine signifikante Verringerung im oxidativen Stress unter anderem bei Untersuchungen von MDA, GSH, GSSG in peripheren mononukleären Zellen des Blutes und eine signifikante Verbesserung der DNS-Reparatur entsprechend einer Verringerung an 8-Hydroxydesoxyguanosin im Serum beobachtet (Monzo-Beltran et al. 2017). Dies kann den deutlichen DNS-Rückgang, den Bankoglu et al. in peripheren Lymphozyten im Comet-Assay auf der Basis einer verbesserten intrazellulären Redox-Homöostase in peripheren Lymphozyten beobachteten, bestätigen (Bankoglu et al. 2017). Die Ergebnisse von Monzo-Beltran et al. und Bankoglu et al. legen weiterhin nahe, dass sich die untersuchten Marker in den unterschiedlichen Körperkompartimenten beziehungsweise Blutbestandteilen wie dem Serum und Erythrozyten, als kernlose Zellen, in Ihrer Suszeptibilität für die metabolischen Anpassungen im Zuge der rapiden Gewichtsreduktion anscheinend unterscheiden und sich zeitversetzt entwickeln könnten. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass sich die von Monzo-Beltran et al. an mononukleären Blutzellen beobachtete Verringerung des oxidativen Stresses erst im weiteren Verlauf nach Abschluss des Gewichtsverlusts auch in den hier untersuchten Blutbestandteilen noch deutlicher erkennen lassen werden. Für zukünftige Studien sollte daher ein längerer Beobachtungszeitraum gewählt werden, auch weil der anfangs rapide Gewichtsverlust im gewählten Beobachtungszeitraum maßgeblich für den initial erhöhten oxidativen Stress verantwortlich erscheint und zum Studienende nach 12 Monaten noch nicht abgeschlossen war. Tozzo et al. haben über einen Zeitraum von 6 Jahren oxidative Stressparameter an Patient*innen, die einen RYGB erhalten hatten, untersucht und nach einer initialen Verringerung des oxidativen Stresses einen Anstieg auf den Ausgangszustand beobachtet, was die Autor*innen auf die erneute Gewichtszunahme der Patient*innen gegen

Ende des Beobachtungszeitraums zurückführten (Tozzo et al. 2020). Dies verdeutlicht weiterhin die Notwendigkeit supportiver Maßnahmen zur Sicherstellung der Compliance der Patient*innen bei zukünftigen Langzeitstudien. Zu beachten ist auch, dass die Tumorgenese mit einer langen Latenzzeit einhergeht und eine bereits präoperativ entstandene Neoplasie erst nach vielen Dekaden im postoperativen Zeitraum zu einem Tumorleiden führen kann. Somit kann auch aus einer Verringerung des DNS-Schadens im Comet nicht zwangsläufig auf eine Verringerung in der Krebsinzidenz geschlossen werden. Langzeitstudien könnten dabei helfen, den Zusammenhang zwischen der postoperativen Inzidenz an Krebserkrankungen und den untersuchten Stressmarkern bei bariatrisch therapierten Patient*innen zu untersuchen. So könnten zukünftig weitere Untersuchungen mit dem Comet-Assay und den oxidativen Stressmarkern möglicherweise helfen die bariatrische Chirurgie auch zunehmend im Sinne einer tumorprotektiven Chirurgie methodisch weiterzuentwickeln.

5. Zusammenfassung

Zielsetzung dieser Arbeit war es, den Einfluss des Gewichtsverlusts durch bariatrische Chirurgie auf den oxidativen Stress und den DNS-Schaden in adipösen Patient*innen zu untersuchen. Die Untersuchungen wurden an Blutproben, die adipösen Patient*innen vor sowie 6 und 12 Monate nach Erhalt einer Schlauchmagen-Gastrektomie oder eines Roux-en-Y-Magenbypasses entnommen wurden, durchgeführt. In der Analyse einer Subgruppe der adipösen Patient*innen deutete sich eine Verringerung des DNS-Schadens in peripheren Lymphozyten insbesondere 6 Monate postoperativ an. In einer anderen größeren Auswertung derselben Arbeitsgruppe, die mit der hier untersuchten Subgruppe überlappte, konnte insbesondere zum ersten Mal eine deutliche, statistisch signifikante Verringerung im DNS-Schaden in peripheren Lymphozyten adipöser Patient*innen 12 Monate nach bariatrischer Operation beobachtet werden. Die hier durchgeführte Untersuchung der antioxidativen Kapazität des Plasmas ergab insgesamt eine geringe, statistisch signifikante Abnahme mit rückläufiger Tendenz am Endpunkt. Eine Zunahme des Gesamtglutathions in Erythrozyten zeigte nach 6 Monaten eine geringe, statistisch signifikante Stärkung des antioxidativen Systems bei parallel dazu erhöhtem Anteil an oxidiertem Glutathion, welcher sich am Endpunkt tendenziell verringerte. Die Bestimmung der Malondialdehyd-Konzentration im Plasma zeigte 6 Monate postoperativ zunächst eine leichte Zunahme und 12 Monate postoperativ eine rückläufige Tendenz der Lipidperoxidation. Die untersuchten Parameter wiesen somit auf einen zunächst zunehmenden oxidativen Stress im Rahmen des rapiden Gewichtsverlusts hin, der in den ersten 6 Monaten nach der bariatrischen Operation am ausgeprägtesten war. Die rückläufigen Tendenzen der untersuchten Stressmarker am Ende des Beobachtungszeitraumes deuteten allerdings auf eine Verringerung des oxidativen Stresses in adipösen Patient*innen hin. Da die Gewichtsabnahme der Patient*innen nach 12 Monaten noch nicht abgeschlossen war, sollte für zukünftige Studien ein längerer Beobachtungszeitraum gewählt werden. Die Beobachtungen dieser Arbeit sowie die aktuelle Publikationslage geben Anlass zur Hoffnung, dass adipöse Patient*innen trotz der massiven Intervention zusätzlich zu vielen anderen günstigen Effekten auch von einer Verringerung des Krebsrisikos profitieren könnten.

6. Literaturverzeichnis

Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM et al. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London, England)*, 390(10113):p. 2627-2642.

Abbas S, Linseisen J, Rohrmann S, Chang-Claude J et al. (2013). Dietary Intake of Vitamin D and Calcium and Breast Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nutrition and Cancer*, 65(2):p. 178-187.

Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P et al. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine*, 377(1):p. 13-27.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ et al. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16):p. 1640-1645.

Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G et al. (2015). Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obesity Surgery*, 25(10):p. 1822-1832.

Antolovich M, Prenzler PD, Patsalides E, McDonald S et al. (2002). Methods for testing antioxidant activity. *Analyst*, 127(1):p. 183-198.

- Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A et al. (2004). Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(5):p. 674-679.
- Ayala A, Muñoz MF and Argüelles S (2014). Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014:p. 360438.
- Azqueta A, Gutzkow KB, Brunborg G and Collins AR (2011). Towards a more reliable comet assay: optimising agarose concentration, unwinding time and electrophoresis conditions. *Mutat Res*, 724(1-2):p. 41-45.
- Bankoglu EE, Arnold C, Hering I, Hankir M et al. (2018). Decreased Chromosomal Damage in Lymphocytes of Obese Patients After Bariatric Surgery. *Sci Rep*, 8(1):p. 11195.
- Bankoglu EE, Seyfried F, Arnold C, Soliman A et al. (2017). Reduction of IST damage in peripheral lymphocytes of obese patients after bariatric surgery-mediated weight loss. *Mutagenesis*, 33(1):p. 61-67.
- Bankoglu EE, Seyfried F, Rotzinger L, Nordbeck A et al. (2016). Impact of weight loss induced by gastric bypass or caloric restriction on oxidative stress and genomic damage in obese Zucker rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 94:p. 208-217.
- Benzie IFF and Strain JJ (1996). The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. *Analytical Biochemistry*, 239(1):p. 70-76.
- Bischoff SC, Damms-Machado A, Betz C, Herpertz S et al. (2012). Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity

with regard to body weight, comorbidities and quality of life--a prospective study. *International journal of obesity (2005)*, 36(4):p. 614-624.

Boesing F, Moreira EA, Wilhelm-Filho D, Vigil SV et al. (2010). Roux-en-Y bypass gastroplasty: markers of oxidative stress 6 months after surgery. *Obes Surg*, 20(9):p. 1236-1244.

Bournat JC and Brown CW (2010). Mitochondrial dysfunction in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*, 17(5):p. 446-452.

Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD et al. (2004). Bariatric SurgeryA Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 292(14):p. 1724-1737.

Cabrera JE, Valezi AC, Delfino VDA, Lavado EL et al. (2010). Reduction in Plasma Levels of Inflammatory and Oxidative Stress Indicators After Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obesity Surgery*, 20(1):p. 42-49.

Cerdá C, Sánchez C, Climent B, Vázquez A et al. (2014). Oxidative stress and IST damage in obesity-related tumorigenesis. *Adv Exp Med Biol*, 824:p. 5-17.

Chang S-H, Stoll CRT, Song J, Varela JE et al. (2014). The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surgery*, 149(3):p. 275-287.

Cheng J, Gao J, Shuai X, Wang G et al. (2016). The comprehensive summary of surgical versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 7(26):p. 39216-39230.

- Coe PO, O'Reilly DA and Renehan AG (2014). Excess adiposity and gastrointestinal cancer. *BJS (British Journal of Surgery)*, 101(12):p. 1518-1531.
- Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, Kuzma JN et al. (2016). Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia*, 59(5):p. 945-953.
- Cunha FM, Oliveira J, Preto J, Saavedra A et al. (2016). The Effect of Bariatric Surgery Type on Lipid Profile: An Age, Sex, Body Mass Index and Excess Weight Loss Matched Study. *Obes Surg*, 26(5):p. 1041-1047.
- da Silva VR, Moreira EA, Wilhelm-Filho D, de Miranda JX et al. (2012). Proinflammatory and oxidative stress markers in patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass after 1 year of follow-up. *Eur J Clin Nutr*, 66(8):p. 891-899.
- Dadalt C, Fagundes RLM, Moreira EAM, Wilhelm-Filho D et al. (2013). Oxidative stress markers in adults 2 years after Roux-en-Y gastric bypass. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25(5):p. 580-586.
- Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG) (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0. AWMF-Register Nr. 050/001.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) (2018). S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. Version 2.3. AWMF-Register Nr. 088-001.
- Drabkin DL and Austin JH (1935). Spectrophotometric Studies. *Journal of Biological Chemistry*, 112(1):p. 51-65.

- Esterbauer H, Schaur RJ and Zollner H (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1):p. 81-128.
- Faber P, Johnstone AM, Gibney ER, Elia M et al. (2002). The effect of rate of weight loss on erythrocyte glutathione concentration and synthesis in healthy obese men. *Clin Sci (Lond)*, 102(5):p. 569-577.
- Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J et al. (2011). Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *International journal of molecular sciences*, 12(5).
- Fischer L, Hildebrandt C, Bruckner T, Kenngott H et al. (2012). Excessive weight loss after sleeve gastrectomy: a systematic review. *Obes Surg*, 22(5):p. 721-731.
- Fortuno A, Bidegain J, Baltanas A, Moreno MU et al. (2010). Is leptin involved in phagocytic NADPH oxidase overactivity in obesity? Potential clinical implications. *J Hypertens*, 28(9):p. 1944-1950.
- Gao X and Schottker B (2017). Reduction-oxidation pathways involved in cancer development: a systematic review of literature reviews. *Oncotarget*, 8(31):p. 51888-51906.
- García-Marirrodiga I, Amaya-Romero C, Ruiz-Diaz GP, Fernandez S et al. (2012). Evolution of lipid profiles after bariatric surgery. *Obes Surg*, 22(4):p. 609-616.
- Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, Despres JP et al. (2017). Obesity. *Nat Rev Dis Primers*, 3:p. 17034.

- Habermann N, Makar KW, Abbenhardt C, Xiao L et al. (2015). No effect of caloric restriction or exercise on radiation repair capacity. *Medicine and science in sports and exercise*, 47(5):p. 896-904.
- Halliwell B and Whiteman M (2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British journal of pharmacology*, 142(2):p. 231-255.
- Heinrich PC, Müller M and Graeve L (2014). Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. Springer Verlag. 9. Auflage. DOI: 10.1007/978-3-642-17972-3.
- Hohensinner PJ, Kaun C, Ebenbauer B, Hackl M et al. (2018). Reduction of Premature Aging Markers After Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Patients. *Obesity Surgery*, 28(9):p. 2804-2810.
- Holmström KM and Finkel T (2014). Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15:p. 411.
- Horn RC, Gelatti GT, Mori NC, Tissiani AC et al. (2017). Obesity, bariatric surgery and oxidative stress. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 63(3):p. 229-235.
- Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y et al. (2007). Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Adipocytokine Dysregulation. *Diabetes*, 56(4):p. 901.
- Huang D, Ou B and Prior RL (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agric Food Chem*, 53(6):p. 1841-1856.

- Huttl TP, Obeidat FW, Parhofer KG, Zugel N et al. (2009). Operative techniques and outcomes in metabolic surgery: sleeve gastrectomy. *Zentralbl Chir*, 134(1):p. 24-31.
- Ibero-Baraibar I, Azqueta A, Lopez de Cerain A, Martinez JA et al. (2014). Assessment of IST damage using comet assay in middle-aged overweight/obese subjects after following a hypocaloric diet supplemented with cocoa extract. *Mutagenesis*, 30(1):p. 139-146.
- Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, Connett JE et al. (2013). Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA*, 309(21):p. 2240-2249.
- Jones DA, Prior SL, Barry JD, Caplin S et al. (2014). Changes in markers of oxidative stress and IST damage in human visceral adipose tissue from subjects with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 106(3):p. 627-633.
- Jurowich CF, Rikkala PR, Thalheimer A, Wichelmann C et al. (2013). Duodenal-jejunal bypass improves glycemia and decreases SGLT1-mediated glucose absorption in rats with streptozotocin-induced type 2 diabetes. *Ann Surg*, 258(1):p. 89-97.
- Karaman A, Aydin H, Geckinli B, Cetinkaya A et al. (2015). IST damage is increased in lymphocytes of patients with metabolic syndrome. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 782:p. 30-35.
- Kwon Y, Kim HJ, Lo Menzo E, Park S et al. (2014). Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 10(4):p. 589-597.

- Lagunova Z, Porojnicu AC, Grant WB, Bruland Ø et al. (2010). Obesity and increased risk of cancer: does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? *Mol Nutr Food Res*, 54(8):p. 1127-1133.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y et al. (2016). Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*, 375(8):p. 794-798.
- Li JV, Reshat R, Wu Q, Ashrafian H et al. (2011). Experimental bariatric surgery in rats generates a cytotoxic chemical environment in the gut contents. *Frontiers in microbiology*, 2:p. 183-183.
- Lissi E, Pascual C and Castillo MDD (1992). Luminol luminescence induced by 2,2'-Azo-bis(2-amidinopropane) thermolysis. *Free radical research communications*, 17 5:p. 299-311.
- Lo Menzo E, Szomstein S and Rosenthal RJ (2014). Changing Trends in Bariatric Surgery. *Scandinavian Journal of Surgery*, 104(1):p. 18-23.
- Mailloux RJ (2015). Teaching the fundamentals of electron transfer reactions in mitochondria and the production and detection of reactive oxygen species. *Redox Biology*, 4:p. 381-398.
- Maleckas A, Gudaitytė R, Petereit R, Venclauskas L et al. (2016). Weight regain after gastric bypass: etiology and treatment options. *Gland surgery*, 5(6):p. 617-624.
- Manna P and Jain SK (2015). Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(10):p. 423-444.

- Marceau P, Biron S, Bourque RA, Potvin M et al. (1993). Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy. *Obes Surg*, 3(1):p. 29-35.
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A et al. (2014). Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *International journal of molecular sciences*, 16(1):p. 378-400.
- Mason EE and Ito C (1967). Gastric Bypass in Obesity. *Surgical Clinics of North America*, 47(6):p. 1345-1351.
- Monzo-Beltran L, Vazquez-Tarragon A, Cerda C, Garcia-Perez P et al. (2017). One-year follow-up of clinical, metabolic and oxidative stress profile of morbid obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy. 8-oxo-dG as a clinical marker. *Redox Biol*, 12:p. 389-402.
- Morton ML and Thompson CL (2013). Decreasing 25-hydroxy-vitamin D levels account for portion of the effect of increasing body mass index on breast cancer mortality. *Molecular nutrition & food research*, 57(2):p. 260-266.
- Murphy MP (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *The Biochemical journal*, 417(1):p. 1-13.
- Nguyen NT and Varela JE (2016). Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14:p. 160.
- Niedernhofer LJ, Daniels JS, Rouzer CA, Greene RE et al. (2003). Malondialdehyde, a Product of Lipid Peroxidation, Is Mutagenic in Human Cells*. *Journal of Biological Chemistry*, 278(33):p. 31426-31433.

- Othman EM, Kreissl MC, Kaiser FR, Arias-Loza P-A et al. (2013). Insulin-Mediated Oxidative Stress and IST Damage in LLC-PK1 Pig Kidney Cell Line, Female Rat Primary Kidney Cells, and Male ZDF Rat Kidneys In Vivo. *Endocrinology*, 154(4):p. 1434-1443.
- Othman EM, Leyh A and Stopper H (2013). Insulin mediated IST damage in mammalian colon cells and human lymphocytes in vitro. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 745-746:p. 34-39.
- Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, Birch D et al. (2011). Bariatric surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Obesity Reviews*, 12(8):p. 602-621.
- Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A and Mingrone G (2015). Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg*, 261(3):p. 459-467.
- Parikh MS, Laker S, Weiner M, Hajiseyedjavadi O et al. (2006). Objective Comparison of Complications Resulting from Laparoscopic Bariatric Procedures. *Journal of the American College of Surgeons*, 202(2):p. 252-261.
- Peterli R, Borbély Y, Kern B, Gass M et al. (2013). Early results of the Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS): a prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Annals of surgery*, 258(5):p. 690-695.
- Quan Y, Huang A, Ye M, Xu M et al. (2015). Efficacy of Laparoscopic Mini Gastric Bypass for Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*, DOI: 10.1155/2015/152852.

- Rahman I, Kode A and Biswas SK (2006). Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nat Protoc*, 1(6):p. 3159-3165.
- Reed DJ, Babson JR, Beatty PW, Brodie AE et al. (1980). High-performance liquid chromatography analysis of nanomole levels of glutathione, glutathione disulfide, and related thiols and disulfides. *Anal Biochem*, 106(1):p. 55-62.
- Regan JP, Inabnet WB, Gagner M and Pomp A (2003). Early Experience with Two-Stage Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass as an Alternative in the Super-Super Obese Patient. *Obesity Surgery*, 13(6):p. 861-864.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF et al. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*, 371(9612):p. 569-578.
- Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V et al. (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International journal of molecular sciences*, 14(5):p. 10497-10538.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K et al. (2014). Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 3-Year Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 370(21):p. 2002-2013.
- Schmatz R, Bitencourt MR, Patias LD, Beck M et al. (2017). Evaluation of the biochemical, inflammatory and oxidative profile of obese patients given clinical treatment and bariatric surgery. *Clin Chim Acta*, 465:p. 72-79.
- Sergeev IN (2014). Vitamin D-mediated apoptosis in cancer and obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 20(2):p. 43-49.

- Seyfried F, le Roux CW and Bueter M (2011). Lessons learned from gastric bypass operations in rats. *Obesity facts*, 4 (Suppl 1):p. 3-12.
- Shaik IST and Mehvar R (2006). Rapid determination of reduced and oxidized glutathione levels using a new thiol-masking reagent and the enzymatic recycling method: application to the rat liver and bile samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 385(1):p. 105-113.
- Shen X, Zhang X, Bi J and Yin K (2015). Long-term complications requiring reoperations after laparoscopic adjustable gastric banding: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*, 11(4):p. 956-964.
- Sies H (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, 82(2):p. 291-295.
- Sinnhuber RO, Yu TC and Yu TC (1958). Characterization of the red pigment formed in the 2-thiobarbituric acid determination of oxidative rancidity. *Journal of Food Science*, 23(6):p. 626-634.
- Soares NP, Santos ACSd, Costa EC, Azevedo GD et al. (2016). Diet-Induced Weight Loss Reduces IST Damage and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight/Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 68(3):p. 220-227.
- Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R et al. (2013). Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Research Reviews*, 12(1):p. 376-390.
- Stadie WC (1920). A method for the determination of methemoglobin in blood. *Journal of Biological Chemistry*, 41(2):p. 237-241.

- Tayefi-Nasrabadi h and Khodarahmi r (2007). Evaluation of TRAP and FRAP Methods for Assessing Total Antioxidant Capacity of Rat Serum. *Yafteh*, 9(3):p. 41-47.
- Tietze F (1969). Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: Applications to mammalian blood and other tissues. *Analytical Biochemistry*, 27(3):p. 502-522.
- Tilg H and Moschen AR (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 6(10):p. 772-783.
- Townsend DM, Tew KD and Tapiero H (2003). The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57(3-4):p. 145-155.
- Tozzo C, Moreira EAM, de Freitas MB, da Silva AF et al. (2020). Effect of RYGB on Oxidative Stress in Adults: a 6-Year Follow-up Study. *Obes Surg*, 30(9):p. 3301-3308.
- Trastulli S, Desiderio J, Guarino S, Ciocchi R et al. (2013). Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with other bariatric surgical procedures: a systematic review of randomized trials. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 9(5):p. 816-829.
- Tsikas D (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem*, 524:p. 13-30.
- Uzun H, Zengin K, Taskin M, Aydin S et al. (2004). Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding. *Obes Surg*, 14(5):p. 659-665.

- Wang X, Sun H, Ma B, Gao J et al. (2020). Insulin-Like Growth Factor 1 Related to Chronic Low-Grade Inflammation in Patients with Obesity and Early Change of its Levels After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*, 30(9):p. 3326-3332.
- WHO (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *WHO Technical Report Series*, 894:p. 1-252.
- WHO (2020, 1 April 2020). Obesity and overweight - Fact sheet. Retrieved 25.04.2021 from URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Wittgrove AC and Clark GW (2000). Laparoscopic Gastric Bypass, Roux en-Y - 500 Patients: Technique and Results, with 3-60 month follow-up. *Obesity Surgery*, 10(3):p. 233-239.
- Wu Q, Li JV, Seyfried F, le Roux CW et al. (2015). Metabolic phenotype-microRNA data fusion analysis of the systemic consequences of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *International journal of obesity (2005)*, 39(7):p. 1126-1134.
- Yu J, Zhou X, Li L, Li S et al. (2015). The Long-Term Effects of Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized and Non-randomized Evidence. *Obesity Surgery*, 25(1):p. 143-158.
- Zarkovic N, Cipak A, Jaganjac M, Borovic S et al. (2013). Pathophysiological relevance of aldehydic protein modifications. *Journal of Proteomics*, 92:p. 239-247.

Zhang C, Yuan Y, Qiu C and Zhang W (2014). A Meta-analysis of 2-Year Effect After Surgery: Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity and Diabetes Mellitus. *Obesity Surgery*, 24(9):p. 1528-1535.

Zheng J, Zhao M, Li J, Lou G et al. (2017). Obesity-associated digestive cancers: A review of mechanisms and interventions. *Tumour Biol*, 39(3):p. 1-11.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
*p	Signifikanzwert, Wahrscheinlichkeit
°C	Grad Celsius
A/ mA	Ampere/ Milliampere
aa ad	zu gleichen Teilen auf (ana partes aequales ad)
BMI	Body-Mass-Index
BPD	Biliopankreatische Diversion
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CRP	C-reaktives Protein
DE	Deutschland
DNS	Desoxyribo-Nuklein-Säure
DTNB	5,5`-Dithiobis-2-nitrobenzoesäure, Ellmanns Reagenz
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
et al.	und andere (et alii)
Fe ^{2+/3+} -TPTZ	Eisen-(II/III)-Tripyridyltriazin-Komplex
FRAP	Eisenreduktionsfähigkeit (ferric reducing antioxidative power)
g/kg/mg/µg/ng	Gramm/Kilo-/Milli-/Mikro-/Nano-gramm
GSH	Glutathion
GSH _{total}	Gesamtglutathion(-Konzentration)
GSSG	Glutathiondisulfid (oxidiertes Glutathion)
h	Stunde

Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A1c (glykiertes Hämoglobin)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
l/dl/ml/μl/nl	Liter /Dezi- /Milli- /Mikro- /Nano-liter
M	Monat
M/ mM/ nM	Molar/ Milli-/Nano-molar
m/ nm/ Nm	Meter/ Nanometer/ Newtonmeter
M2VP	1-Methyl-2-vinylpyridin
MDA	Malondialdehyd
MGB	Mini-Gastric-Bypass
min	Minute
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mol/mmol/μmol/nmol	Stoffmenge/ Milli-/Mikro-/Nano-Mol
n	Anzahl, Stichprobengröße
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
OR	Chancenverhältnis (odds ratio)
p.op.	nach der Operation (post operationem)
q.s.	so viel wie nötig (quantum satis)
RNS	Ribonukleinsäure
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species)
rpm	Umdrehungen pro Minute (revolutions per minute)
RT	Raumtemperatur
RYGB	Roux-en-Y Magenbypass

s	Sekunde
SEM	Standardfehler (standard error of the mean)
SG	Schlauchmagen-Gastrektomie, Sleeve-Gastrektomie
TBARS	Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen (thiobarbituric acid-reactive substances)
TNB	2-Nitro-5-thiobenzoat
TRAP	Total Radical Antioxidant Capacity
TRIS	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
V	Volt, elektrische Spannung
vs.	gegenübergestellt (versus)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schlauchmagen-Gastrektomie.....	8
Abbildung 2: Roux-en-Y-Magenbypass	9
Abbildung 3: Nebenprodukte der mitochondrialen Atmungskette	11
Abbildung 4: Enzymatische Antioxidantien.....	12
Abbildung 5: Reaktion des Eisen-Tripyridyltriazin-Komplexes.....	25
Abbildung 6: Glutathion-Recycling-Assay.....	26
Abbildung 7: Bildung des TBA-MDA-Adduktes.....	29
Abbildung 8: Durchschnittlicher Body-Mass-Index vor und nach bariatrischer Operation	31
Abbildung 9: Durchschnittliches Körpergewicht vor und nach bariatrischer Operation	32
Abbildung 10: Durchschnittlicher Gewichtsverlust vor und nach bariatrischer Operation	33
Abbildung 11: Durchschnittliches HbA _{1c} vor und nach bariatrischer Operation	34
Abbildung 12: Durchschnittliches C-reaktives Protein vor und nach bariatrischer Operation.....	35
Abbildung 13: Durchschnittliche Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin im Serum vor und nach bariatrischer Operation	37
Abbildung 14: Durchschnittliches Vitamin-D der Patient*innen vor und nach bariatrischer Operation.....	38
Abbildung 15: DNS-Schädigung im Comet-Assay vor und nach bariatrischer Operation	39
Abbildung 16: Durchschnittliche Eisen-Reduktionsfähigkeit von Plasma vor und nach bariatrischer Operation.....	40
Abbildung 17: Durchschnittliches Gesamtglutathion in Erythrozyten vor und nach bariatrischer Operation.....	41
Abbildung 18: Durchschnittliches oxidiertes Glutathion in Erythrozyten vor und nach bariatrischer Operation.....	42
Abbildung 19: Durchschnittliches Malondialdehyd im Plasma vor und nach bariatrischer Operation.....	43

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: BMI-Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen.....	2
Tabelle 2: Operationsindikationen zur bariatrischen Chirurgie (modifiziert nach S3-Leitlinie „Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen" DGAV 2018).....	5
Tabelle 3: Risikostratifizierung adipositas-assoziiierter Krebsarten	14
Tabelle 4: Komorbiditäten der Studienpopulation	22

IV Danksagung

V Lebenslauf

VI Veröffentlichungen

Hengl T, Herfert J, Soliman A, Schlinzig K et al. (2018). Cystine-thiamin-containing hair-growth formulation modulates the response to UV radiation in an in vitro model for growth-limiting conditions of human keratinocytes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 189:p. 318-325.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Bankoglu EE, Seyfried F, Arnold C, Soliman A et al. (2017). Reduction of DNA damage in peripheral lymphocytes of obese patients after bariatric surgery-mediated weight loss. *Mutagenesis*, 33(1):p. 61-67.