

Aus dem Lehrstuhl für Endokrinologie und Diabetologie

Leiter: Prof. Dr. med. M. Fassnacht

**Untersuchung des Metaboloms von Patienten mit Adipositas III^o vor
und nach chirurgischer bzw. konservativer Therapie (Würzburg
Adipositas Studie) sowie im Tiermodell**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ilja Balonov

aus St. Petersburg



Würzburg, Januar 2023



Referent: Prof. Dr. Martin Fassnacht

Korreferent: Prof. Dr. Florian Seyfried

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.09.2023

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern in Liebe

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Adipositas – eine chronische Erkrankung	2
1.1.1 Anthropometrie der Adipositas	4
1.1.2 Metabolische Folgeerscheinungen der Adipositas	6
1.1.3 Therapie der Adipositas.....	8
1.2 Metabolom – Qualitative und quantitative Charakteristika des Stoffwechsels....	11
1.2.1 Grundlegende Prinzipien der Metabolomik	13
1.2.2 Bedeutung des Metabolom in der Beurteilung des Zucker- und Fettstoffwechsels	15
1.3 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	17
2 Material und Methodik	18
2.1 Würzburg Adipositas Studie.....	18
2.1.1 Patientenselektion.....	19
2.1.2 Ablauf der WAS	20
2.1.3 Intensivierte Lebensstilintervention	21
2.1.4 Adipositaschirurgischer Eingriff	22
2.2 Erhebung des WAS-Standard Datensatzes.....	23
2.3 Translationaler Ansatz am Tiermodell mit diätinduzierter Adipositas	23
2.4 Technische Charakteristika der Metabolomik.....	25
2.4.1 Die LC-MS/MS Messung.....	25
2.4.2 Biocrates AbsoluteIDQ® p180-Kit.....	27
2.4.3 Taxonomie und Biochemie der Substanzklassen	28
2.4.4 Ablauf der Messung	29
2.5 Statistik.....	30
3 Ergebnisse.....	31
3.1 Darstellung der WAS Kohorte	31
3.1.1 Veränderung des Gewichts und der konventionellen Stoffwechsel-Parameter durch die Interventionen.....	32

3.1.2 Veränderung des Metaboloms durch die Interventionen.....	38
3.1.3 Korrelation der verzweigtkettigen Aminosäuren mit der Insulinresistenz vor und nach den Interventionen.....	50
3.2 Ergebnisse des Tiermodells	52
3.2.1 Veränderungen des Gewichts durch die Interventionen.....	52
3.2.2 Veränderungen des Metaboloms durch die Interventionen	53
3.3 Übereinstimmungen der Ergebnisse der WAS und des Tiermodells	58
3.3.1 Ähnlichkeiten der Lipidprofile zwischen WAS und dem Tiermodell.....	58
3.3.2 Anstieg der Lecithine nach RYGB Operation gegenüber konservativer Therapie	58
4 Diskussion	61
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der WAS und des Tiermodells.....	61
4.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit ähnlichen Studien	65
4.3 Abfall der BCAA und Anstieg der Lecithine nach erfolgreicher Adipositas-therapie	66
4.4 Besonderheiten der Methodik.....	69
4.5 Limitationen und Stärken der Arbeit	70
4.6 Ausblick.....	73
5 Zusammenfassung	74
6 Angabe des Eigenanteils.....	76
7 Literaturverzeichnis	77

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis

III Tabellenverzeichnis

IV Danksagung

V Lebenslauf

VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

1 Einleitung

Eine übermäßige Vermehrung von Körperfettgewebe wird als Adipositas (lat. Adeps = Fett) bezeichnet. Sie ist charakterisiert durch eine chronische, krankhafte Kumulation von Fettmasse. Der Adipositas werden bei steigender globaler Prävalenz häufig pandemische Ausmaße attestiert [1-3].

Adipositas ist keine Normvariante, sondern führt bei einem Großteil der Betroffenen zu einer gravierenden Schädigung der Gesundheit und hat daher häufig einen erheblichen Krankheitswert. So besteht ein erhöhtes Risiko für metabolische, kardiovaskuläre, orthopädische und psychische Begleiterkrankungen mit einer deutlichen Minderung der Lebenserwartung und einer ebensolchen Erhöhung der Gesamtsterblichkeit. Insbesondere der *Typ 2 Diabetes mellitus* (T2DM) bzw. die vorausgehende Insulinresistenz lassen sich vermehrt bei Patienten mit höhergradiger Adipositas feststellen [4]. Diese Morbidität korreliert allerdings nur eingeschränkt mit den, durch den *Body Mass Index* (BMI) genormten, anthropometrischen Gewichtsklassen, die den Stadien der Adipositas zugrunde gelegt werden [5].

Mit Zunahme des Körpergewichtes kann eine Veränderung der Zusammensetzung des Blutes entstehen. Klassischerweise spiegelt sich eine Gewichtszunahme häufig in der Zunahme hochmolekularer Lipide, wie den *Chylomikronen* oder dem *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (LDL-C) sowie einer Abnahme des *High Density Lipoprotein Cholesterin* (HDL-C) wider. Dies deutet auf eine drohende oder bereits bestehende Hyperdyslipidämie hin [6]. Analog zum Lipidstoffwechsel verändert sich häufig der Blutzuckerstoffwechsel. Der *Hämoglobin A_{1c}* (HbA_{1c}) - Wert und der *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) stellen in diesem Fall hilfreiche Parameter zur Einschätzung des Glukosestoffwechsels und der Insulinresistenz dar. Ein HbA_{1c} von größer gleich 5,7 %, sowie ein HOMA-IR Index von größer gleich 2,5 kann dabei auf eine Glukosestoffwechselstörung bzw. auf eine beginnende Insulinresistenz hinweisen [7]. Zur Erhärtung des Verdachts einer Zuckerstoffwechselstörung kann der orale Glukosetoleranztest verwendet werden. Die genannten Instrumente geben einen Hinweis auf den Langzeitverlauf des Blutzuckers und eine drohende Zuckerstoffwechselstörung [8]. Außerhalb dieser hochmolekularen Stoffe beschreibt man niedermolekulare Stoffe, welche aus Kohlenhydraten, Aminosäuren, Lipiden und Nukleotiden bestehen. Deren Konstellation sowie die Zusammensetzung der hochmolekularen Stoffe

alteriert mit zunehmendem Gewicht [9]. Die Gesamtheit der niedermolekularen, als Metaboliten bezeichneten Stoffe wird Metabolom genannt. Die Messung des Metaboloms kann z.B. chromatographisch, massenspektrometrisch oder Kernspinresonanz-spektroskopisch erfolgen. Der erhobene Datensatz resultiert in einer charakteristischen Konstellation von Metaboliten in der untersuchten Probe. Beispielsweise kann so die Zusammensetzung im Blutserum profiliert werden, um Veränderungen mit zunehmendem Gewicht frühzeitig zu erkennen, ungünstigen Veränderungen entgegenzuwirken oder Konsequenzen für die Behandlung zu ziehen. Aus der Zusammenstellung der Metaboliten, die aus Proben von Körperflüssigkeiten oder Geweben erstellt werden, lassen sich Rückschlüsse auf mögliche vorliegende Pathologien des Stoffwechsels ziehen [10].

Der Krankheitswert der Adipositas und der damit häufig einhergehenden Insulinresistenz ist durch eine Vielzahl von Stoffwechselfaktoren geprägt, die in ihrer Gänze und in ihrer Wechselwirkung untereinander nicht umfassend bekannt sind. Eine Vielzahl an Studien hat sich bereits im Feld der Wechselwirkungen zwischen der Adipositas und den damit einhergehenden Veränderungen des Stoffwechsels beschäftigt [11, 12]. Allerdings sind weiterhin grundlegende Fragestellungen der Interaktionen innerhalb der Pathophysiologie, wie auch der Adipositas therapie nicht vollständig geklärt. Infolgedessen setzen sich weitere Studien, darunter auch die im Folgenden vorgestellte Würzburg Adipositas Studie (WAS), mit den Hintergründen des Stoffwechsels, der Diagnostik und der Behandlung von morbidem Adipositas auseinander.

1.1 Adipositas – eine chronische Erkrankung

Das Bundes-Gesundheitssurvey 1998 kam zum Ergebnis, dass die Prävalenz der Adipositas in Deutschland bei 18,9% für Männer und bei 22,5% für Frauen lag [13]. Bereits 2012 wurde ein deutlicher Anstieg auf 23,3% bei Männern und 23,9% bei Frauen dokumentiert [14]. Globale Analysen durch die *World Health Organization* (WHO) zeigten zwischen 1975 und 2011 eine Verdreifachung der weltweiten Anzahl adipöser Menschen. Aktuell sind über 1,9 Milliarden Erwachsene übergewichtig und davon über 650 Millionen adipös. In der Gruppe der Kinder und Heranwachsenden zeigt sich ebenfalls eine Zunahme der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas [1, 15].

Der Zuwachs der Adipositasprävalenz wird überwiegend durch die primäre Adipositas (95%) generiert, die von der sekundären Adipositas zu unterscheiden ist. Die primäre Adipositas wird ursachenerklärend als alimentäre Adipositas bezeichnet, während die sekundäre Adipositas als Folge auslösender Erkrankungen entsteht. Im Rahmen der sekundären Adipositas können extrinsische Ursachen, wie bestimmte Medikamenteneinnahmen von intrinsischen Ursachen unterschieden werden. Intrinsische Ursachen können wiederum in genetische Syndrome und endokrinologische Erkrankungen wie das Cushing Syndrom unterteilt werden (Tabelle 1) [16].

Tabelle 1 Beispiele von Ursachen der sekundären Adipositas.

Extrinsische Ursachen	Intrinsische, endokrine Ursachen	Intrinsische, genetische Ursache
Trizyklische Antidepressiva	Schäden des Hypothalamus (z.B. Kraniopharyngeom)	Kongenitaler Leptinmangel
Atypische Antipsychotika	Cushing Syndrom	MC4R Mutation
Antihistaminika	Hypothyreose	Prader-Willi Syndrom

Quelle: Modifiziert nach Karam et al. 2007 [17].

Die primäre Adipositas entsteht durch die Aufnahme und Speicherung von Nahrungsenergie in körperlichen Fettdepots, was eine positive Energiebilanz zum Ausdruck bringt. Häufig liegt hierfür keine extrinsische Krankheitsursache zugrunde. Die endogene Steuerung von Appetit, Hunger und Sättigung ist hier insofern gestört, als eine unverhältnismäßige Mehraufnahme von Nahrungsenergie resultiert [17].

Evolutionär bedingt reagiert der Stoffwechsel vergleichsweise empfindlicher auf eine negative, als auf eine positive Energiebilanz [15]. Dabei sind die Afferenzen von Appetit, Hunger und der nach der Nahrungsaufnahme resultierenden Sättigung sowohl hormonell, als auch neural über die sogenannte Darm-Hirn Achse geregelt. Hormone und Botenstoffe aus dem Magen-Darm-Trakt leiten Informationen insbesondere an das limbische und hypothalamische Regulierungssystem. Dieses vermittelt die entsprechenden Empfindungen von Hunger und Sättigung [18]. Gegenwärtig besteht insbesondere in westlichen Ländern durch die Vielfalt und Dichte an energie-, zucker- und fettreicher Nahrung ein Überangebot an Nährstoffen. Hieraus resultiert vermehrt eine positive Energiebilanz und letztlich eine Adipositas. Durch den chronischen Zustand der Adipositas verändern sich der Appetit und das Sättigungsgefühl. Dies hat mehrere zugrundeliegende Ursachen. Eine davon ist eine entstehende entzündliche

Reaktion in den Sättigungszentren des Körpers. Diese aus der Balance geratene Regelung von Hunger und Sättigung hat einen erheblichen Krankheitswert und begünstigt die Entstehung von Begleiterkrankungen [19].

Adipositas führt im Verlauf unter anderem durch die endokrine und inflammatorische Wirkung des kumulierten Fettes zu Begleiterkrankungen. Dabei fördern die entstehenden Begleiterkrankungen, wie die Insulinresistenz die weitere Zunahme des Körpergewichts. Adipositas zählt zu gravierenden Risikofaktoren für die Entwicklung einer Insulinresistenz und des T2DM, sowie einer Dyslipidämie und eines Bluthochdrucks [1]. Dies wiederum begünstigt die weitere Inflammation und resultiert oft in dem kumulativen Krankheitsbild des metabolischen Syndroms (MetS) [20].

1.1.1 Anthropometrie der Adipositas

Das seit langem gebräuchliche Instrument zur objektivierbaren Messung der Adipositas ist der BMI. Dieser wurde ursprünglich als Quet let Index in der zweiten Halfte des 19. Jahrhunderts entwickelt. Der BMI bildet einen Quotienten aus dem Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Metern $\left[\frac{kg}{m^2}\right]$ und erlaubt die Erkrankung, wie in Abbildung 1 beschrieben, numerisch zu klassifizieren. Dabei wird ein $BMI \geq 30 \frac{kg}{m^2}$ als Adipositas gewertet [21, 22].

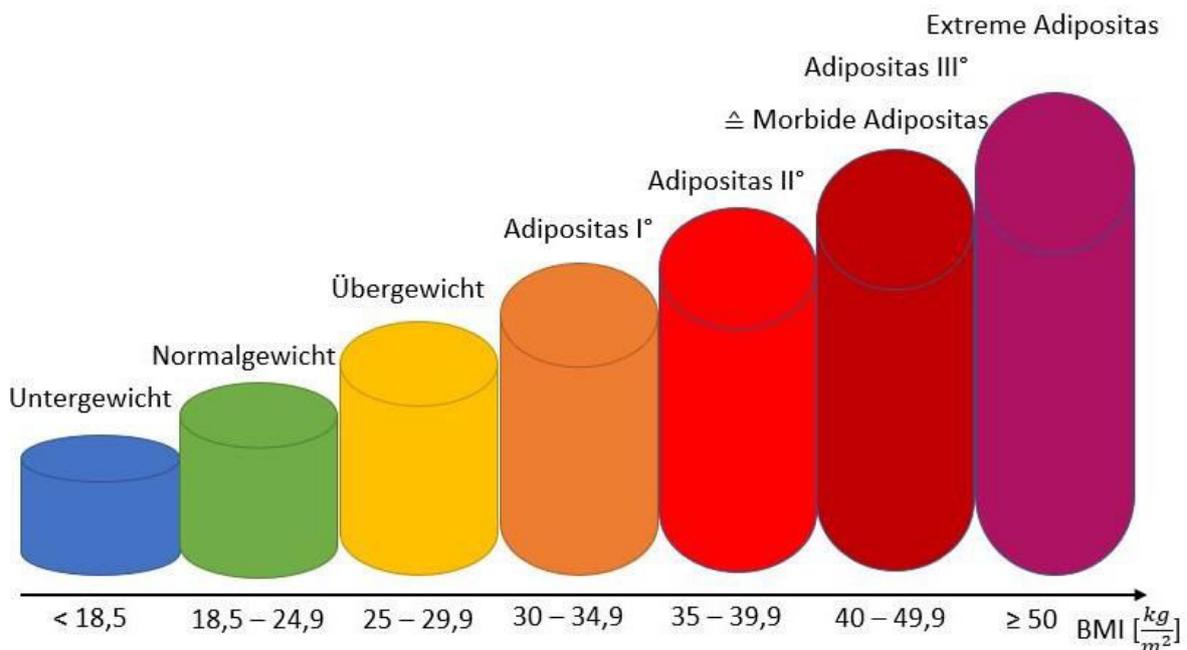


Abbildung 1 Anthropometrische Einteilung der Gewichtsklassen nach dem BMI.

Quelle: Modifiziert nach Wirth et al. 2013 [6].

Der BMI hat allerdings keine Aussagekraft bezüglich der Körperzusammensetzung und insbesondere nicht bezüglich der bestehenden Fettverteilung, die einen relevanten Einflussfaktor auf die resultierende Morbidität darstellt [23-25]. In diesem Zusammenhang werden zwei verschiedene Fettverteilungstypen unterschieden; der zentrale und der periphere Typ. Der zentrale bzw. androide oder viszerale Typ wird eher dem männlichen Geschlecht zugeordnet und beschreibt die Kumulation von Fettgewebe mit Betonung des Abdomens. Die Fettakkumulation im Bereich der Hüfte entspricht dem peripheren, bzw. gynoidem oder subkutanem Typ und wird eher dem weiblichen Geschlecht zugeordnet. Plakativ wird die resultierende Körperkontur auch als Apfelform oder Birnenform bezeichnet. Obwohl die Gesamtheit aller Fettzellen als eigenständiges metabolisches Organ betrachtet werden kann, wird dem intraabdominalen Fett ein höherer Krankheitswert attestiert. Beispielsweise wird hierdurch die Entstehung der koronaren Herzerkrankung begünstigt [8, 26-28].

Eine einfache, objektive und reproduzierbare anthropometrische Messmethode, die eine Aussage über die Körperfettverteilung erlaubt, ist der Quotient aus Taillenumfang und Bauchumfang, die sogenannte *Waist to Hip Ratio* (WHR). Dabei ergeben sich bezüglich der Fettverteilung, wie bereits angemerkt, geschlechtsspezifische Unterschiede [26]. Der Grenzwert, dessen Überschreitung mit erhöhter Morbidität durch eine überwiegend androide bzw. viszerale Fettakkumulation korreliert, liegt bei 1,0 bei Männern und bei 0,85 bei Frauen [6]. Als Orientierung kann auch der absolute Taillenumfang alleine herangezogen werden. Hier gilt, dass Frauen mit einem Taillenumfang von mehr als 80 cm bzw. Männer mit einem Taillenumfang von mehr als 94 cm ein erhöhtes Risiko für Begleiterkrankungen aufweisen. Zusätzlich zu den genannten Parametern findet häufig das mittlere überschüssige Körpergewicht bzw. *Excess Body Weight* (EBW) als Variable den Einzug in wissenschaftliche Untersuchungen der Adipositas. Dies dient als Orientierungshilfe, wie hoch der tatsächliche Gewichtsverlust sein soll, um in einen Zielbereich zu gelangen. Im Verlauf der Arbeit unterstützen die genannten Parameter die Darstellung und Interpretation der Untersuchungsergebnisse [29, 30].

Sowohl BMI, als auch WHR oder der Bauchumfang können, isoliert betrachtet keine adäquate Aussage über die Notwendigkeit und Art einer Therapie ermöglichen. Aktuell findet ein weiteres System, das *Edmonton Obesity Staging System* (EOSS) Einzug in die Leitlinien. Hier werden zusätzlich zu metabolischen Faktoren und Gewichtungsfaktoren

auch psychische Faktoren, sowie funktionelle Einschränkungen einbezogen. Diese gesamtheitliche Betrachtungsweise wird dem vielseitigen Charakter der Adipositas-erkrankung und einer individualisierten Therapie möglicherweise besser gerecht, als die alleinige Betrachtung des Körpergewichtes [31-33].

1.1.2 Metabolische Folgeerscheinungen der Adipositas

Es gibt vielzählige gesundheitsrelevante Konsequenzen der Adipositas. Sie werden häufig als *non-communicable chronic diseases* zusammengefasst. In der auf 20 Jahre angelegten *National Health and Nutrition Examination Survey* Studie konnte gezeigt werden, dass Begleiterkrankungen mit steigendem BMI korrelieren [14, 34]. Darauf folgende Metaanalysen mit über 2 Millionen Studienteilnehmern bestätigten ebenfalls die Korrelation metabolischer Begleiterkrankungen mit steigendem BMI [30, 35-37]. In beiden Studien ergaben Folgeerscheinungen der Insulinresistenz sowie das Vollbild des metabolischen Syndroms die häufigste Ursache kardiovaskulärer Ereignisse und der damit einhergehenden Mortalität[38]. Unter der Vielzahl von metabolischen, orthopädischen, psychiatrischen oder onkologischen Komorbiditäten der Adipositas sollen daher im Folgenden mit der Insulinresistenz und dem MetS zwei Folgeerscheinungen der Adipositas besonders hervorgehoben werden.

Als zugrunde liegender Pathomechanismus der Insulinresistenz gilt unter anderem eine Dysbalance in der Zusammensetzung der Kohlenhydrate, Aminosäuren und Lipide [39]. Bestimmte Lipide, wie die *Phosphatidylcholine* (PC) werden vom weißen Fettgewebe abgespalten oder stammen aus charakteristischen triglyzeridreichen Lipoproteinen [40]. An ein PC sind stets Fettsäuren konjugiert, welche in Abhängigkeit von ihrem Aufbau mit charakteristischen Systemwirkungen assoziiert sind [41]. Beispielsweise ist ein Mangel an langkettigen PCs mit reduzierter Wirksamkeit des Insulins assoziiert, indem die über GLUT4 vermittelte Glukoseaufnahme im Skelettmuskel und intrazelluläre Signalwege des Insulins, wie der Akt/PKB Signalweg gehemmt werden [12, 42].

Während Insulin eine antilipolytische Wirkung aufweist, führt die abnehmende Insulinsensitivität zur gesteigerten Lipolyse und konsekutiv zur Alteration zirkulierender Phospholipide. Die hepatische Sekretion von Glukose und Triglyzeriden wird hingegen stimuliert, die wiederum mit verstärkter Bildung des *Very Low Density Lipoprotein Cholesterols* (VLDL-C) und gehemmten Synthese des HDL-C einhergeht. Im Pankreas

erfolgt eine erhöhte Sekretion des Insulins, um das vermehrte Angebot von Substraten bei gleichzeitig verminderter Wirksamkeit des Insulin zu kompensieren [39, 43, 44]. Bedingt durch zusammenhängende metabolisch ungünstige Effekte der vermehrten Glukose und der Lipide versagt dieser Kompensationsmechanismus langfristig und resultiert in einer Dysfunktion der β -Zellen des Pankreas [45]. Zudem begünstigen vasokonstriktive Eigenschaften spezifischer PCs sowie die Insulin-vermittelte Stimulation des sympathischen Nervensystems eine arterielle Hypertonie [39, 44, 46].

Ein weiterer Aspekt der Insulinresistenz ist der oxidative Stress und die damit einhergehende Dysfunktion der Adipozyten. Mit steigender viszeraler Fettmasse erhöht sich die Sekretion proinflammatorische Zytokine wie dem Interleukin-6 und fördert in Folge eine Entwicklung der Insulinresistenz sowie eine Alteration charakteristischer Lipide. Das Adiponektin, welches unter anderem antiinflammatorisch wirkt und die Insulinsensitivität fördert, wird zudem vermindert aus den Adipozyten sezerniert. Die Konsequenz ist eine systemische Inflammation, die mit der Manifestation des MetS assoziiert ist. Diese Phänomene wurden bereits in Tierversuchen eindrücklich demonstriert [39, 47].

Die weltweite Häufung der Adipositas führte zu einer konsekutiven Zunahme in der Prävalenz des MetS innerhalb der letzten Jahre [48]. In Deutschland betrug die Prävalenz des MetS unter adipösen Patienten bereits vor einigen Jahren etwa 20%. In den Vereinigten Staaten haben etwa 40% der über 60-jährigen adipösen Bevölkerung ein MetS [49-51]. Das MetS erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und geht mit einer erhöhten Gesamtmortalität einher. Zudem ist es unter anderem mit Hyperurikämie, Cholelithiasis sowie nicht-alkoholischer Steatohepatitis und dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom assoziiert [46, 52]. Es haben sich verschiedene Definitionen des MetS etabliert. Tabelle 2 stellt die drei bekanntesten Definitionen dar [39, 53, 54]. Die IDF 2005 Kriterien stellen die Grundlage zur Einschätzung des Stoffwechsels mittels konventioneller Parameter in der vorliegenden Arbeit dar. Im Verlauf der Arbeit werden diese Kriterien aufgegriffen und als Vergleich zu metabolomischen Parametern in der Auswertung von Stoffwechselveränderungen gegenübergestellt. [29, 55].

Tabelle 2 Definitionen des metabolischen Syndroms.

	WHO (1999)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2005)
Voraussetzung	Insulinresistenz*	keine	Bauchumfang ♂ über 94 cm; ♀ über 80 cm
Anzahl zutreffender Kriterien	≥ 2	≥ 3	≥ 2
Adipositas	WHR ♂ ≥ 0,9 bzw. ♀ ≥ 0,85	Bauchumfang ♂ ≥ 102 cm bzw. ♀ ≥ 88 cm	BMI ≥ 30 $\frac{kg}{m^2}$
Triglyzeride	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
HDL-C	♂ ≤ 40 mg/dL; ♀ ≤ 50 mg/dL	♂ ≤ 40 mg/dL; ♀ ≤ 50 mg/dL	♂ ≤ 40 mg/dL; ♀ ≤ 50 mg/dL
Blutdruck	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
Glukose	Insulinresistenz*	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL
Weitere Kriterien	Mikroalbuminurie		

Quelle: Modifiziert nach Hwang et al. 2011 [56].

*Insulinresistenz wird durch die WHO als pathologischer oGTT definiert.

1.1.3 Therapie der Adipositas

Die Therapieindikation wird aktuell anhand des BMI und relevanter Komorbiditäten gestellt. Die Indikation zur konservativen Behandlung besteht bei einem BMI $\geq 30 \frac{kg}{m^2}$ oder bei einem BMI $\geq 25 \frac{kg}{m^2}$, wenn Begleitscheinungen wie beispielsweise ein T2DM oder eine arterielle Hypertonie vorliegen. Eine Indikation zur chirurgischen Therapie im Sinne einer bariatrischen Operation besteht nach Erschöpfung der konservativen Therapie bei einem BMI $\geq 40 \frac{kg}{m^2}$, bei einem BMI $\geq 35 \frac{kg}{m^2}$ mit definierten adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen oder bei einem BMI $\geq 30 \frac{kg}{m^2}$ mit einem nicht adäquat kontrollierten T2DM. In bestimmten Fällen, wie einem BMI $\geq 50 \frac{kg}{m^2}$ oder schweren Begleiterkrankungen, die zeitnah versorgt werden müssen, ist eine chirurgische Therapie ohne vorherige konservative Behandlung möglich. Grundsätzlich setzt sich die moderne Therapie der Adipositas heutzutage aus mehreren Modalitäten zusammen, die

im Folgenden beleuchtet werden [57, 58]. Kontraindiziert ist eine Adipositas therapie hingegen bei Schwangerschaft, Bulimie und schweren Allgemeinerkrankungen wie Tumorerkrankungen [6].

Im Hinblick auf die Möglichkeiten der Therapie soll insbesondere bei der morbidem Adipositas, die mit den Begriffen der Adipositas III^o und der Adipositas per magna gleichzusetzen sind, interdisziplinär entschieden werden. Hier ist hervorzuheben, dass die jeweiligen Therapiemodalitäten in Kombination eingesetzt werden können. Der langfristige Therapieerfolg hängt in erster Linie vom langfristigen Verhalten der Patienten ab. Eine hohe Eigenmotivation zur Gewichtsreduktion, sowie die regelmäßige Teilnahme an Schulungen zur Sekundär- und Tertiärprävention der Adipositas sind dabei entscheidende Faktoren. Im Fall einer Operation ist die lebenslange ärztliche Nachsorge ebenfalls ein gravierender Faktor für den anhaltenden Erfolg der Therapie.

Übliche Therapieoptionen bei bestehender Adipositas sind:

- Ernährungstherapie
- Verhaltens- und Bewegungstherapie
- Psychotherapie
- Medikamentöse Therapie
- Endoskopische Therapie
- Bariatrische Chirurgie

Die konservative Therapie bestehend aus Ernährungs- und Bewegungstherapie stellt die erste Stufe der langfristigen Gewichtssenkung dar. Ziel ist hierbei eine negative Energiebilanz mit Verbesserung der Begleiterkrankungen, sowie der Lebensqualität. Dabei kann beispielsweise ein Ernährungs- und Bewegungsprotokoll für den jeweiligen Patienten individuell an das Risikoprofil und das Therapieziel angepasst werden. Besonders effektiv zeigen sich Gruppenprogramme, die das private und berufliche Umfeld des Patienten miteinbeziehen. Hinzu kommen häufig psychotherapeutische Ansätze. Diese haben eine langfristige Änderung des Verhaltens, welches die Adipositas aufrechterhält, zum Ziel [58-60].

Ergänzend werden Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur kurz- bzw. langfristigen Anwendung eingesetzt. Eine besondere Bedeutung fällt hierbei der Gruppe der GLP-1-Agonisten wie dem aktuell in Deutschland zugelassenen Semaglutid zu. Hierdurch konnte eine langfristige Gewichtsreduktion erzielt werden. Allerdings

verläuft die Gewichtsabnahme im Vergleich zu chirurgischen Eingriffen langsamer und erbringt häufig eine eher geringe Senkung des Körpergewichtes [61-63]. Häufig nehmen die Patienten einen erheblichen Anteil ihres verlorenen Gewichts bereits im ersten Jahr wieder zu. Ein bedeutender Anteil kehrt nach drei bis fünf Jahren wieder zu dem Ausgangsgewicht zurück. Etwa 20% der Patienten können ihr reduziertes Gewicht für mindestens ein Jahr halten [64]. Aktuell befinden sich weitere GLP-1 Agonisten und GIP Agonisten in klinischen Phase 3 Studien. Besonders hervorzuheben ist die vergleichsweise neue Kombination von GLP-1 Agonisten und GIP Agonisten in einem Präparat zu dualen Agonisten. Erste Vertreter, wie Tirzepatid werden bereits in groß angelegten Phase 3 Studien untersucht [65-67].

Zunehmend etablieren sich endoskopische Verfahren in der Therapie der Adipositas. Hier wird eine breite Palette von minimal-invasiven Möglichkeiten, wie der Magenballon angeboten. Es ist besonders zu betonen, dass die Zielsetzung der endoskopischen Therapie sowohl als primäre Therapiemethode zur Gewichtssenkung, als auch als Überbrückungsmethode zur bariatrischen Chirurgie dienen kann. Insbesondere die minimal-invasiven Behandlungsmethoden, wie die endoskopische Schlauchmagen-Rekonstruktion stellen einen Schwerpunkt der aktuellen Forschung dar [68].

Die chirurgische Therapie ist aktuell die effektivste Möglichkeit der Gewichtsreduktion bei Adipositas. Die Termini der bariatrischen und metabolischen Chirurgie sollen hierbei differenziert betrachtet werden. Bariatrische Chirurgie und metabolische Chirurgie beinhalten die gleiche Methodik, das Ziel und die zu behandelnde Pathologie sind jedoch verschieden. Bei der bariatrischen Chirurgie steht vorwiegend der Gewichtsverlust als Ziel im Vordergrund. Die metabolische Chirurgie hingegen entstand aus der Erkenntnis der postoperativen Remission des T2DM infolge bariatrischer Operationen, insbesondere nach dem *Roux-en-Y Gastric Bypass* (RYGB). Demnach steht bei der metabolischen Chirurgie die Besserung und im optimalen Fall die Remission von Begleiterkrankungen wie dem T2DM im Vordergrund. 95% der bariatrischen Eingriffe in Deutschland werden als Schlauchmagen bzw. *Sleeve-Gastrectomy* (SG) oder RYGB durchgeführt. Unter anderem liegen die Ziele der SG in einer restriktiven und einer endokrinen Komponente, welche durch die Teilresektion des Magens einhergehen. Hingegen beinhaltet der RYGB sowohl eine restriktive, eine endokrine, wie auch eine malabsorptive Komponente, welche zur Senkung des

Gewichtes und zur Verbesserung der Komorbiditäten führt. So werden unter anderem eine Alteration von Ghrelin und Leptin zu häufig beobachteten endokrinologischen Veränderungen nach einer bariatrischen Operation gezählt. Ein Schwerpunkt aktueller Adipositasforschung ist die Untersuchung weiterer Effekte des RYGB. Dabei zeigt sich, dass insbesondere die RYGB Operation weitreichende Konsequenzen beinhaltet, welche unabhängig vom Gewichtsverlust erzielt werden. Beide Methoden führen zu einer deutlichen Alteration von zirkulierenden Metaboliten und Hormonen [69-74].

Zusammengefasst lässt sich die konservative, medikamentöse und chirurgische Adipositas therapie nur grob vergleichen, da sie im Hinblick auf die Effektivität bedeutende Unterschiede aufweisen. Sowohl direkte Wirkungen, wie die Gewichtsreduktion, als auch indirekte Wirkungen, wie die Remission der diabetischen Stoffwechsellage, weisen auf eine Überlegenheit der chirurgischen Eingriffe gegenüber den aktuell verfügbaren konservativen Therapieoptionen hin [75]. Im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität zeigt die chirurgische Therapie ebenfalls Vorteile. Die umfangreichste Untersuchung stellt bis jetzt die *Swedish Obese Subjects* Studie dar. Mit Hilfe von über 2000 bariatrisch operierten Patienten und über 2000 konservativ therapierten Patienten konnte bestätigt werden, dass die chirurgische Therapie sowohl im Hinblick auf die Gewichtsreduktion, auf das Gesamtüberleben, als auch auf die Remission von Begleiterkrankungen einen signifikanten Vorteil gegenüber der konservativen Therapie aufweist. Demgegenüber sind chirurgische Behandlungsmethoden naturgemäß mit Komplikationen der Operation verbunden. Letztlich wird die Therapie personalisiert durchgeführt und stellt aktuell einen weltweiten medizinischen und sozioökonomischen Forschungsschwerpunkt dar [4, 42, 76-78].

1.2 Metabolom – Qualitative und quantitative Charakteristika des Stoffwechsels

Nach üblicher Definition umfasst das menschliche Metabolom „alle niedermolekularen, stoffwechselaktiven Metaboliten (< 1500 Da) in Zellen, Flüssigkeiten, Geweben oder eines gesamten Organismus“ [79]. Die Metabolomik umfasst die Wissenschaft der Messung, Darstellung und Interpretation des Metaboloms, welches aus Aminosäuren, Kohlenhydraten, Lipiden und Nukleotiden aufgebaut ist. Die Matrices, welche für metabolomische Untersuchungen am Menschen verwendet werden, umfassen für

gewöhnlich Blutserum, Urin, Speichel, Gewebe oder Stuhl. Der Begriff des Metaboloms umfasst gleichfalls niedermolekulare Metaboliten anderer Systeme. So werden analog zu dem Metabolom des Menschen auch die Gesamtheit stoffwechselaktiver, niedermolekularer Metaboliten von Tieren, Nahrungsmitteln, aber auch Medikamenten beschrieben [80, 81].

Die Metabolomik ist ein vergleichsweise junger Zweig im zentralen Dogma der Molekularbiologie. Abbildung 2 soll eine Hilfestellung bei der Einordnung der Metabolomik in bekannte zelluläre Prozesse ermöglichen.

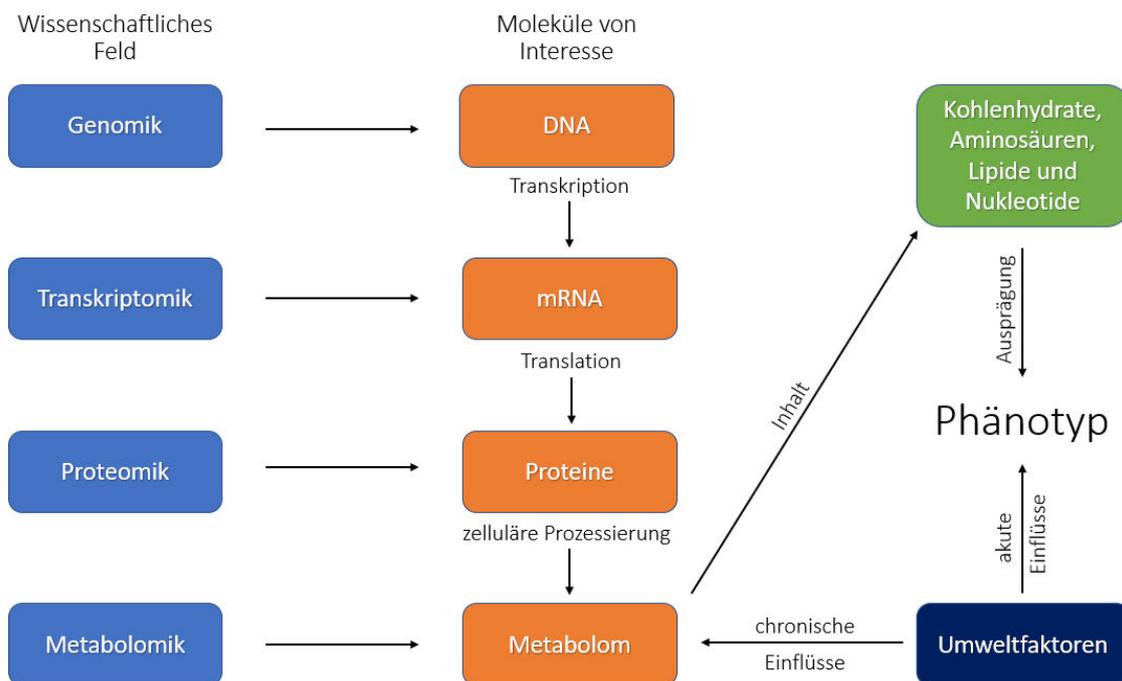


Abbildung 2 Zentrales Dogma der Molekularbiologie.

Quelle: Modifiziert nach Newgard et al. 2017 [82].

Zur besseren Einordnung umfasst die Genomik deskriptive und interpretative Ansätze der Gesamtheit des Genoms. Analog zum *Human Genome Project* begann 2004 eine Katalogisierung menschlicher Metaboliten in der *Human Metabolome Database* (HMDB) [83]. Die Disziplin, welche sich mit der Deskription und Interpretation der mRNA beschäftigt, wird analog als Transkriptomik bezeichnet. Die Proteomik umfasst folglich das deskriptive und interpretative Feld, welches die Gesamtheit aller in einer Zelle bis hin zu einem Organismus zirkulierender Eiweiße beinhaltet. Die darauffolgende, zelluläre Prozessierung umfasst sowohl enzymatische Modifizierungen an den Proteinen, als auch an weiteren zellulären Strukturen. Daraus resultiert letztlich eine

Komposition an intrazellulären Kohlenhydraten, Aminosäuren, Lipiden und Nucleotiden. In Ihrer Gesamtheit werden sie als das zelluläre Metabolom bezeichnet [82, 84].

1.2.1 Grundlegende Prinzipien der Metabolomik

Eine allgemein gültige Quantifizierung des gesamten Metaboloms stellt eine Schwierigkeit dar, da Umweltfaktoren das menschliche Metabolom stetig mitbestimmen. Als Annäherung wird daher vom endogenen Kernmetabolom ausgegangen, welches etwa 5 Millionen Metaboliten enthält. Dabei werden endogene Metaboliten als solche bezeichnet, welche durch einen oder mehrere Schritte des Anabolismus gebildet werden. Im Gegensatz dazu spricht man bei Metaboliten, welche von außen aufgenommen werden oder durch einen bzw. mehrere Schritte des Katabolismus entstehen, von exogenen Metaboliten [79]. Die in dieser Arbeit erfassten Metaboliten umfassen ausschließlich endogene Metaboliten [85, 86].

Im Rahmen der Metabolomik gibt es prinzipiell zwei Strategien der Messung. Die ungerichtete Metabolomik (*untargeted metabolomics*) hat zum Ziel möglichst alle Metaboliten einer Probe zu erfassen. Dabei werden bereits bekannte Metaboliten identifiziert und Spektren für bisher unbeschriebene Metaboliten erfasst. Hingegen hat die gerichtete Metabolomik (*targeted metabolomics*) die Identifikation und Quantifizierung von bereits bekannten Metaboliten zum Ziel. Deren Spektren, chemischer Aufbau und metabolischer Hintergrund sind in Datenbanken wie der HMDB oder der *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) hinterlegt.

Die erhobene Messung kann je nach der spezifischen Fragestellung nach zwei Prinzipien ausgewertet werden. Einerseits besteht die Möglichkeit einen metabolomischen Fingerabdruck (*metabolomic fingerprinting*) zu erheben. Hier werden möglichst viele Metaboliten in die Untersuchung eingeschlossen, um sukzessive die Konstellation der Metaboliten in einer Probe in erster Hinsicht qualitativ zu beschreiben. Der Ansatz kann zum Ziel haben Hypothesen zu bilden, welche ein Muster von Metaboliten einem bestimmten zellulären oder körperlichen Zustand zuteilen. Unter anderem können innerhalb des metabolomischen Fingerabdrucks beispielsweise Chromatogramme, Spektren oder vergleichbare Darstellungen erzeugt werden. Schließlich resultiert ein, überwiegend deskriptiver Eindruck der Probe [87-91].

Andererseits bietet die Auswertung des Datensatzes im Sinne eines metabolomischen Profils (*metabolomic profiling*) den zweiten Weg der Charakterisierung des Datensatzes. Bei einer bestehenden Hypothese wird hierbei eine vordefinierte Menge an Metaboliten in erster Linie quantitativ gemessen. Ziel dieses Schwerpunktes ist es, die Konzentration einer vordefinierten Menge von Metaboliten zu erheben. Im Vergleich zum metabolomischen Fingerabdruck liegt ein Schwerpunkt häufig in der Spezifizierung oder Validierung einer bestehenden Hypothese. In Zusammenschau mit der formulierten Fragestellung einer Untersuchung kann das metabolomische Profil weiter auf ein charakteristisches Lipidprofil, bzw. Aminosäuren-, Kohlenhydrat-, und Nukleotidprofil untersucht werden [84, 92].

Grundsätzlich schließt sowohl *untargeted*, wie auch *targeted metabolomics* sowohl Analysen im Sinne eines *metabolomic fingerprinting*, wie auch eines *metabolomic profiling* nicht aus. Als Resultat einer Untersuchung im Sinne eines metabolomischen Fingerabdrucks schließen sich häufig Untersuchungen des metabolomischen Profils an. Sukzessiv werden Metaboliten verifiziert, die einen bedeutenden Einfluss auf einen Signalweg oder eine Erkrankung haben. Solche Metaboliten können im Weiteren als potentielle Prädiktoren und Biomarker einer Erkrankung untersucht werden. Abbildung 3 fasst die Methoden der Metabolomik zusammen [81, 93].

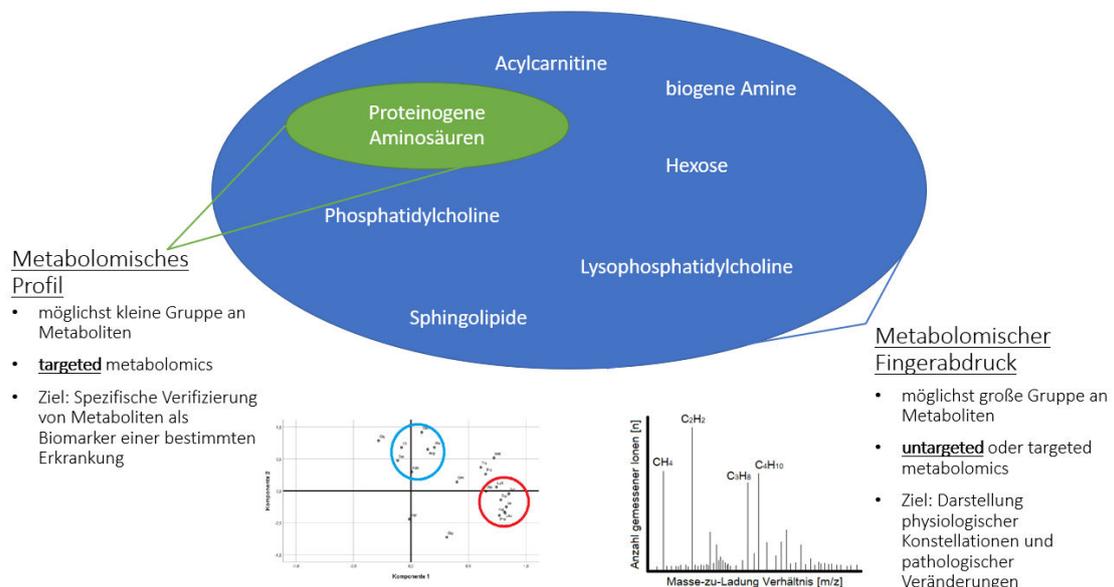


Abbildung 3 Schwerpunkte der Metabolomik.

Quelle: Modifiziert nach Newsholme et al. 2016 [81].

Die Metabolomik charakterisiert im Vergleich zur konventionellen Labordiagnostik seltener singuläre Stoffe, wie sie beispielsweise in der Onkologie als Tumormarker

bestimmter Krebsarten beschrieben werden. Vielmehr wird eine Konstellation funktional verwandter Metaboliten identifiziert und deren gruppierte Alteration mit einer bestimmten Pathologie korreliert. Im Rahmen der Adipositas kann beispielsweise ein charakteristisches Aminosäuren- oder Lipidprofil eine Hilfestellung bei der Einschätzung Zucker- oder Fettstoffwechsels darstellen [81, 94-96].

1.2.2 Bedeutung des Metabolom in der Beurteilung des Zucker- und Fettstoffwechsels

Die Qualität und Quantität der Nahrungsaufnahme führen zu einer Veränderung in den resorbierten und somit systemisch zirkulierenden Metaboliten. Als Konsequenz beobachtet man eine veränderte Zusammenstellung von Metaboliten in Blut, Urin, Speichel, Geweben und Stuhl [85]. Die Assoziation bestimmter metabolomischer Fingerabdrücke und Profile mit kardiovaskulären Erkrankungen ist umfangreich beschrieben [12, 91, 97]. Bereits seit über 20 Jahren werden metabolomische Analysen bei Adipositas und Insulinresistenz unternommen. Die Fragestellungen dazu sind vielfältig. Bei morbidem Adipositas, welche besonders häufig von Komorbiditäten wie der Insulinresistenz oder der Dyslipidämie begleitet wird, lassen sich definierte Veränderungen des metabolomischen Profils charakterisieren.

Im Hinblick auf die Aminosäuren lassen sich regelmäßig höhere Spiegel verzweigt-kettiger Aminosäuren bzw. *branched-chain amino acids* (BCAA), konkret Isoleucin, Leucin und Valin, messen [82, 98-101]. Demgegenüber ist die Zunahme der Insulinresistenz mit einer deutlichen Alteration im Lipidprofil assoziiert. Beispielhaft wird dabei die Abnahme langkettiger Phosphatidylcholine und Sphingolipide, deren Eigenschaften im weiteren Verlauf der Arbeit näher charakterisiert werden bei adipösen Patienten mit Insulinresistenz beschrieben. Mit der Analyse von Aminosäuren und Lipiden findet die Metabolomik vermehrten Einzug in die Forschung um Pathophysiologie und Diagnostik des Zucker- und Fettstoffwechsels [102-104]. Am Beispiel der BCAA soll an dieser Stelle eine Interaktion dieser Metaboliten mit Signalwegen des Insulins dargestellt werden.

Über die zytoplasmatische *branched-chain aminotransferase 1* (BCAT1 bzw. BCATc) und die mitochondriale *branched-chain aminotransferase 2* (BCAT2 bzw. BCATm) sowie die *branched-chain ketoacid dehydrogenase* (BCKDH) werden die BCAA zu

Acetyl-CoA bzw. Propionyl-CoA prozessiert und im Zitratzyklus verwertet. Hierbei besteht eine Präferenz der Enzyme gegenüber den drei BCAA. Die höchste Affinität der BCAT Enzyme besteht gegenüber Isoleucin, dann Leucin und schließlich Valin [105]. Es werden mehrere Mechanismen diskutiert, welche die Assoziation der Insulinresistenz mit einem Überschuss von BCAA erklären können. Zwei davon sollen im Folgenden näher beleuchtet werden [101].

Einerseits stimulieren BCAA direkt den *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1) und damit auch die *Serin 6 Kinase* (S6K). Als Konsequenz hieraus wird das *Insulin Rezeptor Substrat 1* (IRS1) gehemmt. Es resultiert eine abgeschwächte Antwort der Zelle bei Bindung von Insulin an den Insulinrezeptor [104, 106]. Andererseits wird angenommen, dass eine Kumulation von BCAA indirekt eine Dysfunktion der Mitochondrien auslösen kann. Im Fall einer Kumulation von BCAA entsteht eine Belastung der Mitochondrien mit einhergehendem oxidativen Stress. Eine daraus resultierende Folge ist die Dysfunktion der Adipozyten, die wiederum die Entstehung der Insulinresistenz fördert. Abbildung 4 stellt illustrativ die Signalwege dar, auf welche die BCAA in der Entstehung der Insulinresistenz einflussnehmen [102, 103, 107].

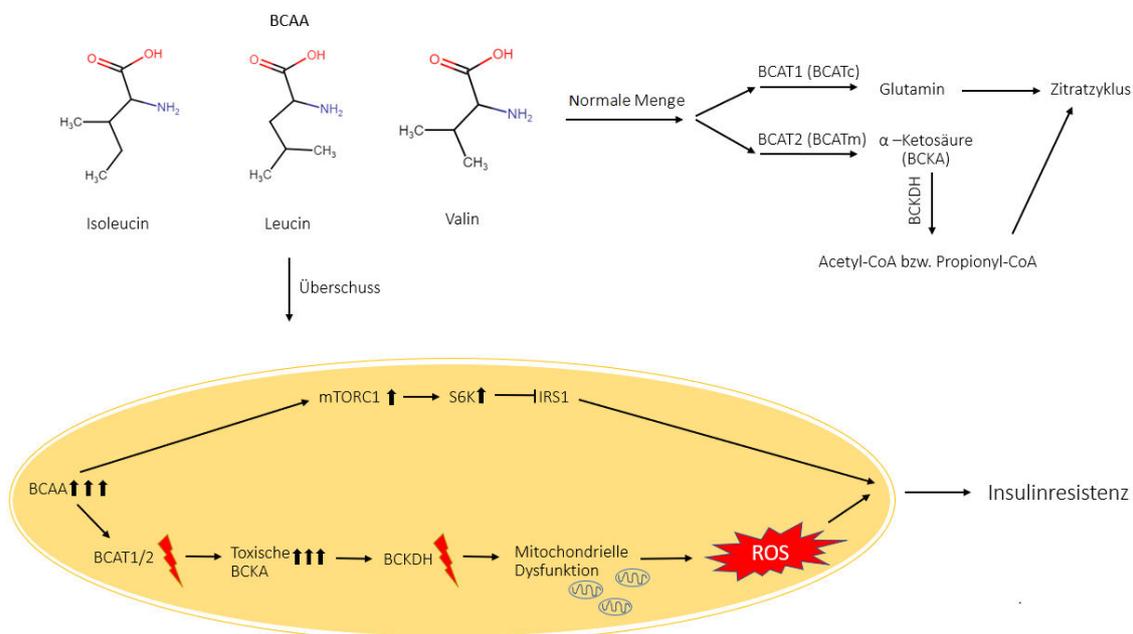


Abbildung 4 Signalwege der BCAA in der Insulinresistenz.

Quelle: Modifiziert nach Yoon et al. 2016 [106].

Es ist aktueller Gegenstand der Forschung, ob vermehrte BCAA als Ursache oder Konsequenz der Stoffwechselstörung interpretiert werden sollen [106].

1.3 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Den aktuellen wissenschaftlichen Stand zusammenfassend, kann festgehalten werden, dass Zusammenhänge zwischen Adipositas und Insulinresistenz einerseits seit Langem erforscht werden, aber andererseits sind teilweise grundlegende Aspekte wie die Folgen einer bariatrischen Operation für den Stoffwechsel, die über den Gewichtsverlust hinausgehen, nicht ausreichend charakterisiert und verstanden [42, 108-111].

Eine alterierte Blutkonzentration an BCAA und Phospholipiden wird einerseits als Korrelat mit der Insulinresistenz beschrieben. Andererseits stellt die klinisch relevante Quantifizierung der Insulinresistenz selbst mit konventionellen Methoden wie dem HOMA-IR und dem HbA1c eine Schwierigkeit dar [110, 112, 113].

Die Messung des Metaboloms kann als neuartiges Instrument dienen, die gewichtsunabhängigen Effekte des RYGB zu verdeutlichen. Hierzu dienen Daten der Würzburg Adipositas Studie, einer randomisiert kontrollierten Studie zur Untersuchung der kardiovaskulären Funktion und des Stoffwechsels nach bariatrischer Operation gegenüber intensivierter konservativer Therapie bei Patienten mit Adipositas III^o.

Ergänzend zu den humanen Daten, erfolgte ein vergleichbar aufgebauter Tierversuch mit bariatrisch operierten Ratten gegenüber körperrgewichtsangepassten Ratten. Im Sinne eines translationalen Ansatzes soll somit ein potentieller gewichtsverlust-unabhängiger Effekt der RYGB Operation genauer charakterisiert werden.

Die sich daraus ergebenden Fragestellungen lauten:

1. Welche Veränderung im Metabolom sehr adipöser Patienten lässt sich nach konservativer gegenüber adipositas-chirurgischer Therapie beschreiben?
2. Inwiefern lässt sich der Verlauf der Insulinresistenz in der WAS Kohorte mit dem HOMA-IR gegenüber metabolomischen Parametern vergleichen?
3. Kann ein gewichtsverlustunabhängiger Effekt des RYGB auf das Metabolom in der WAS und im Tiermodell ermittelt werden?

Zur Klärung dieser Fragen erfolgte die chromatographische und massenspektrometrische Messung des Metaboloms am Blutserum der humanen Kohorte zu mehreren Zeitpunkten und im Tiermodell.

2 Material und Methodik

Die dargestellten Messungen und Auswertungen von konventionellen und metabolomischen Merkmalen erfolgten im Rahmen der Würzburg Adipositas Studie und einem Tierversuch an adipösen Ratten, die jeweils am Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt wurden.

2.1 Würzburg Adipositas Studie

Bei der WAS handelt es sich um eine randomisierte, monozentrische, nicht verblindete Studie mit zwei Interventionsarmen. Als interdisziplinäre Studie des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz am Universitätsklinikum Würzburg wird der therapeutische Nutzen einer Gruppe mit intensivierter Lebensstilintervention (LS) im Vergleich zu einer Gruppe mit primärer adipositaschirurgischer Therapie (OP) bei Patienten mit Adipositas III° untersucht. Die primären und sekundären Endpunkte der WAS sind in Tabelle 3 aufgezählt.

Tabelle 3 Endpunkte der WAS.

Endpunkte der WAS	Instrument
Primäre Endpunkte	
Kardiopulmonale Funktion	Ergospirometrie
Lebensqualität	SF-36 Fragebogen
Sekundäre Endpunkte (Auswahl)	
Herzmorphologie	Echokardiographie
Laufdistanz	Sechs-Minuten-Gehtest
Gewicht	BMI
Leberschädigungsparameter	Blutabnahme, Elastographie
Zuckerstoffwechsel/ T2DM	HOMA-IR, HbA1c
Kardialer Fettgehalt	MRT
Metabolom	LC-MS/MS
Funktion des präfrontalen Kortex	NIRS, fMRT

Quelle: WAS Studienprotokoll.

Die Studie wurde unter Berücksichtigung der *International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice (ICH-GCP)* Kriterien durchgeführt. Alle an der Durchführung der Studie Beteiligten haben sich verpflichtet, die Deklaration von Helsinki und ihre Zusätze zu beachten. Das Studienprotokoll wurde 2008 von der

zuständigen Ethik-Kommission der Universität Würzburg unter dem Zeichen 182/08 zugelassen. Die Studie ist bei *Clinical Trials* (clinicaltrials.gov) unter der Identifikationsnummer NCT01352403 registriert. Die Patientenrekrutierung begann unter der Leitung von Prof. Dr. med. B. Allolio im Mai 2011. Die abschließende Auswertung der WAS wurde von Prof. Dr. med. M. Fassnacht geleitet.

2.1.1 Patientenselektion

Die Studienteilnehmer wurden über das Adipositaszentrum der Universitätsklinik Würzburg eingeschlossen. Unter anderen besteht es aus den Abteilungen der Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Klinik I, sowie der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie. Die Indikation zur Therapie wurde durch ein interdisziplinäres Adipositasboard bestehend aus Endokrinologen, Chirurgen, Psychiatern und Ökotrophologen gestellt. Dabei wurden das individuelle Risikoprofil, die voraussichtliche Compliance und die sozioökonomischen, sowie psychosozialen Umstände des Patienten in die Entscheidungsfindung einbezogen.

Die Indikationen zur chirurgischen Therapie entsprechen den Leitlinien der deutschen Adipositas-Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [58].

- Alter des Patienten ≥ 18
 - $\text{BMI} \geq 35 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen oder $\text{BMI} \geq 40 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$
 - Ergospirometrische Untersuchung möglich
 - Indikation zur bariatrischen Bypass-OP gegeben
 - Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten liegt vor
- Ausschlusskriterien:
- Schwangerschaft
 - Stillende Mütter
 - Patienten, die an konkurrierenden Studien teilnehmen
 - Instabile Angina Pectoris
 - Patienten mit einer Lebenserwartung unter 12 Monaten
 - Patienten, die aufgrund ihres Wohnortes nicht zu den Nachkontrollen erscheinen können

- Endokrine Erkrankungen als Ursache der Adipositas
- Medikamente: Dauerhafte systemische Kortikosteroid-Therapie (von Substitutionstherapie abgesehen)
- Medikamenten-, Alkohol- oder Drogenmissbrauch weniger als 5 Jahre zurückliegend

2.1.2 Ablauf der WAS

Bei der ersten Sichtung der Patienten wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Fall einer Eignung erhielt jeder Patient nach einer Studienaufklärung und dem Einverständnis zur Teilnahme mehrere Folgetermine, die im Weiteren als Studienvisiten (V) beschrieben werden.

Ein konservativer Therapieversuch vor der bariatrischen Operation wurde ab dem Zeitraum des Einschlusses in die Studie (V1) bis zur Randomisierung (V2) durchgeführt. Somit lag zum Zeitpunkt der zweiten Visite bei allen Teilnehmern die Genehmigung der Krankenkasse zur bariatrischen Operation vor. Abbildung 5 stellt den genauen zeitlichen Aufbau, sowie den Inhalt der einzelnen Studienvisiten dar. Nach bariatrischer Operation erhielten alle Patienten unabhängig vom Studienverlauf das Angebot einer lebenslangen Nachbetreuung.

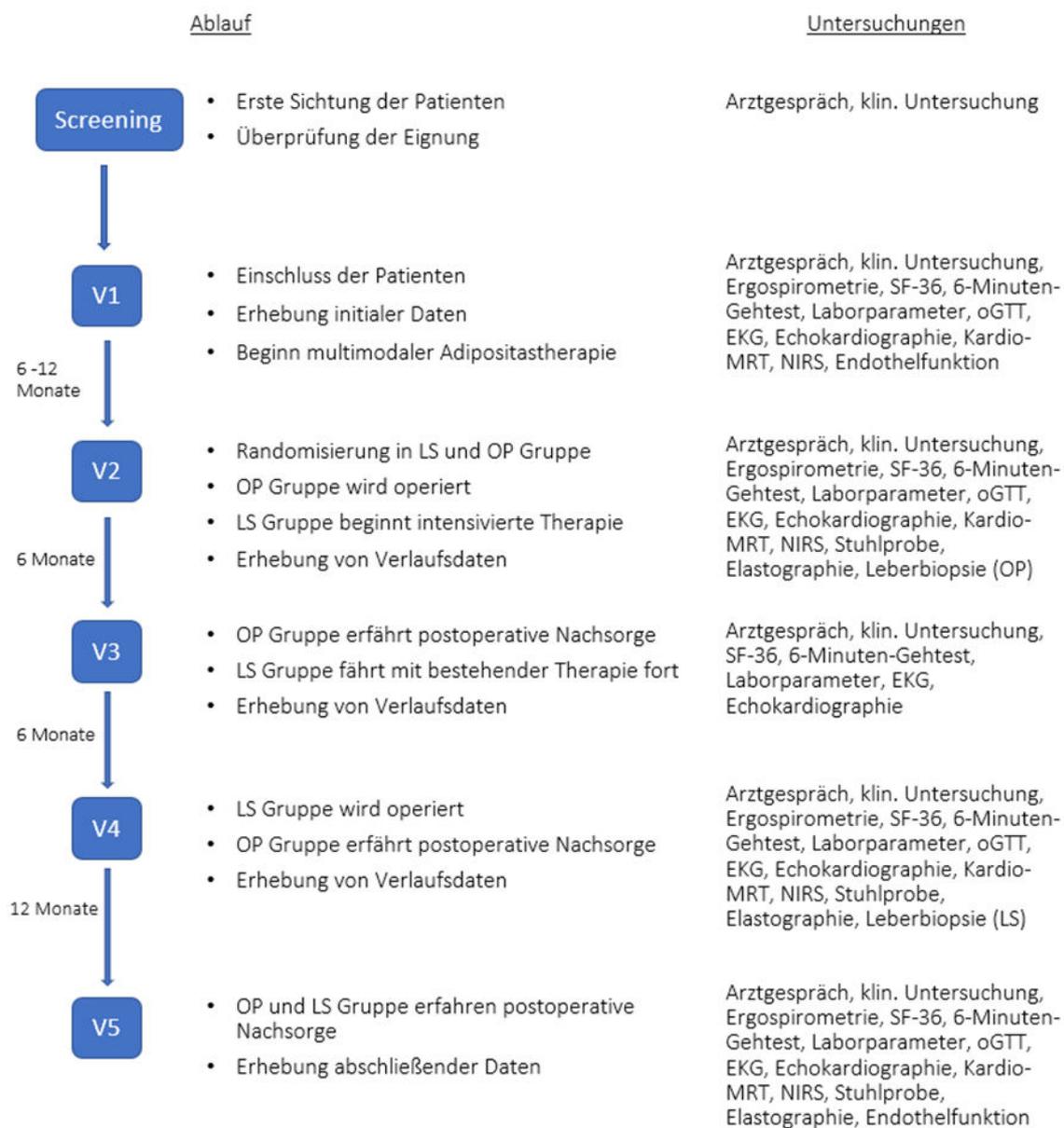


Abbildung 5 Ablauf der WAS.
Quelle: WAS Studienprotokoll.

2.1.3 Intensivierte Lebensstilintervention

Der konservative Studienarm führte nach der Randomisierung die vorher begonnene Ernährungs- und Bewegungstherapie für ein weiteres Jahr fort. Unter anderem absolvierten die Probanden regelmäßige Schulungen zu einer gesunden Ernährungsweise und wurden zu speziellen Programmen der Bewegungstherapie beraten. Ergänzt wurde die bisherige Therapie ab dem Zeitpunkt der Randomisierung von einer zusätzlichen psychotherapeutischen Komponente. Diese bestand aus der kognitiven

Verhaltenstherapie nach Cooper, sowie der dialektisch behavioralen Therapie nach Linehan [114, 115]. Ziel des psychotherapeutischen Ansatzes war die Psychoedukation und Selbstwertstärkung durch eine verbesserte Selbstwahrnehmung sowie die Optimierung des Umgangs mit dem sozialen Umfeld. Nach Beendigung der 12-monatigen multimodalen Intervention wurde den Patienten bei nicht zufriedenstellendem Gewichtsverlust eine adipositaschirurgische Intervention angeboten. Diese Intervention sollte nach Studienprotokoll als RYGB Operation erfolgen.

2.1.4 Adipositaschirurgischer Eingriff

Patienten des chirurgischen Studienarms wurden unmittelbar nach Randomisierung einer RYGB Operation zugeführt. Bei der RYGB Operation erfolgte von links-lateral und kleinkurvaturseitig die Eröffnung der Bursa omentalis und die Dissektion 30 mm in querer Richtung. Anschließend erfolgte die weitere Dissektion nach kranial bis zum His'schen Winkel. Nach Fertigstellung resultierte ein Magenpouch mit ca. 25 ml Volumen Fassungsvermögen. Nach Aufsuchen des Treitz'schen Bands wurden von dort aus 60 cm des Dünndarms nach kaudal abgemessen und anschließend durchtrennt. Der resultierende distale Dünndarmschenkel wurde anschließend als alimentärer Schenkel nach oben transponiert und mit dem Magenpouch anastomosiert. Die Anastomosierung des, vom Duodenum stammenden, kranialen Dünndarms als biliopankreatischer Schenkel erfolgte 150 cm unterhalb der Poucho-Jejunostomie. Hieraus resultierten die duodenale und partielle jejunale Exklusion des oberen Dünndarmes aus der Nahrungspassage sowie eine deutliche Verkleinerung des Magenvolumens [8, 58].

Bei der SG erfolgte von links-lateral und großkurvaturseitig die Dissektion des Magenansatzes in querer Richtung parallel zur großen Kurvatur. Anschließend erfolgte die Dissektion nach kranial bis zum His'schen Winkel. Nach Fertigstellung resultierte ein verbleibender Schlauchmagen, der ca. 70 ml Volumen fasst. Der dissezierte Anteil wurde entnommen, womit eine Restriktion des Magenvolumens einhergeht. Die Patienten erfuhren eine Vor- und Nachbehandlung gemäß den geltenden S3 Leitlinien [58]. Abbildung 6 stellt die RYGB Operation sowie die SG illustrativ dar.

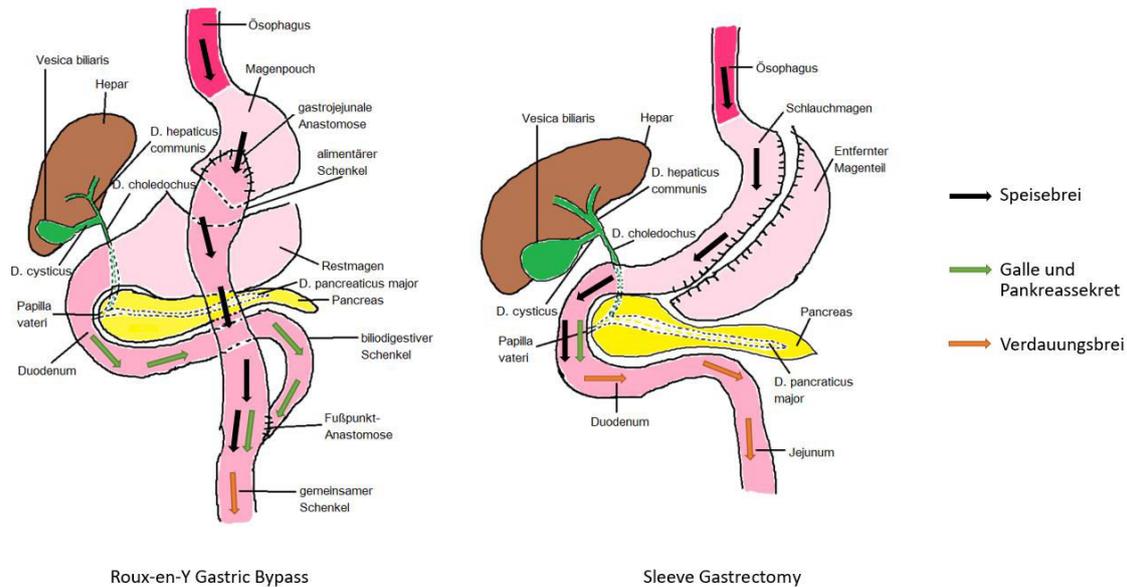


Abbildung 6 RYGB und SG.

Quelle: Modifiziert nach Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen [58].

2.2 Erhebung des WAS-Standard Datensatzes

Zu den beschriebenen Studienvisiten wurden Daten der Studienteilnehmer, wie in Abbildung 5 dargestellt, erhoben. Außer der Erfassung der Anthropometrik der Studienteilnehmer erfolgte zu jeder Visite eine Blut- und Urinabnahme nach 12-stündiger Nüchternheit. Die Blutabnahme erfolgte peripher aus der Vena mediana cubiti mit einer *Safety-Multifly*[®] Kanüle der Größe 21G (Sarstedt AG & Co.KG, Nümbrecht). Das entnommene Blut wurde in einer *S-Monovette*[®] Serum (Sarstedt AG & Co.KG, Nümbrecht) aufgefangen [116]. Die gewonnenen Proben wurden 10 Minuten bei 8000 Umdrehung zentrifugiert, das entstandene Serum in Mikroreaktionsgefäße pipettiert und bei -80°C bis zur Messung gelagert.

2.3 Translatiionaler Ansatz am Tiermodell mit diätinduzierter Adipositas

Der tierexperimentelle Versuch wurde an 13 männlichen Wistar-Laborratten (Charles River Laboratories, Großbritannien) mit einem mittleren Gewicht von $328,7 \pm 16,3$ g im Alter von 9 – 10 Wochen durchgeführt. Die Tiere wurden in Gruppen in einem Käfig mit einer mittleren Temperatur von 22 °C und einem 12 Stunden hell/dunkel Zyklus gehalten. In den ersten 6 Wochen hatten die Ratten freien Zugang zu fettreicher

Ernährung (C1090-60 HF Nahrung, 5228 kcal/kg; 60% Kalorien aus Fett, 16% aus Proteinen und 24% aus Kohlenhydraten; Altromin), um ein Übergewicht von ≥ 500 g zu induzieren. Die Tiere wurden anschließend in einen operativen Studienarm (RYGB_rat) und einen gewichtsadaptierten Studienarm (BWM_rat) randomisiert.

An Tieren im operativen Arm wurde eine RYGB Operation wie folgt durchgeführt. Mediane Laparotomie und Aufsuchen des Pylorus am anästhesierten Tier. Transsektion des Jejunum 16 cm aboral des Pylorus. Exposition des gastroösophagealen Übergangs und Mobilisation des Ösophagus. Schaffung des Magenpouches unter Schonung der linksseitigen gastrischen Gefäße und des N. Vagus. Verschluss des Restmagens mit Prolene 7-0 (Prolene 7-0; Ethicon, Inc., Somerville, NJ, USA) Einzelknopfnähten. Durchführen einer Gastrojejunostomie zwischen dem oralen Jejunum und dem Magenpuch (End-zu-Seit) mit einem Prolene 7-0 Faden. Aufsuchen des ileozökalen Übergangs. Durchführen einer Jejunojejunostomie in Seit-zu-Seit Technik zur Schaffung eines 25 cm langen, gemeinsamen Schenkels. Verschluss des Situs in allschichtiger, fortlaufender Fasziennaht mit Vicryl 5-0 (Vicryl 5-0; Ethicon, Inc., Somerville, NJ, USA). Hautverschluss mit Prolene 4-0 (Prolene 4-0; Ethicon, Inc., Somerville, NJ, USA) in Einzelknopftechnik. Im postoperativen Verlauf wurde dem chirurgischen Studienarm freier Zugang zu fettreicher und fettarmer Nahrung zugelassen. Tiere des konservativen Studienarms erfuhren eine Restriktion der Ernährung (*body weight matched*, BWM), welche an den Gewichtsverlauf der chirurgischen Gruppe angepasst wurde. Somit wurde ein vergleichbarer Verlauf der Nahrungsmittelaufnahme beider Gruppen gewährleistet. Die angepasste Ernährungsrestriktion ermöglichte hierbei eine tiefgreifende Untersuchung des Stoffwechsels [117].

Vier Wochen nach Beginn der jeweiligen Interventionen erfolgte die Euthanasie der Ratten. Hierzu wurden die Tiere im nüchternen Zustand mit Butorphanol (2 mg/kg KG) und Isofluran anästhesiert. Zur zentralvenösen Blutentnahme erfolgte eine mediane Laparotomie und die Präparation der Vena cava inferior. Mithilfe eines 24 G Katheters (Sarstedt AG & Co.KG, Nümbrecht) wurde das Gefäß punktiert und das zentralvenöse Blut aspiriert. Nach der Gewinnung von 2 ml Vollblut in einer *S-Monovette® Serum* (Sarstedt AG & Co.KG, Nümbrecht) erfolgte die anschließende Exsanguination und der Herzschnitt. Insgesamt ermöglicht der tierexperimentelle Versuch, die Ergebnisse der

klinischen Studie zu validieren bzw. potentielle Störfaktoren zu identifizieren [69, 118-120].

Die Tierversuche wurden von der Regierung von Unterfranken, Würzburg unter dem Aktenzeichen AZ:55.2-2532-2-467 erfasst und genehmigt. Alle Interventionen erfolgten unter Beachtung der entsprechenden deutschen und europäischen Richtlinien (TierSchG, TierVersV, Directive 2012/63/EU). Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um das Leiden der Tiere zu minimieren.

2.4 Technische Charakteristika der Metabolomik

Die Messung des Metaboloms dient, wie in der Einleitung beschrieben, der Identifizierung und Charakterisierung von Metaboliten. Bei den gegebenen Fragestellungen stellt sich das Prinzip der *targeted metabolomics* als geeignet dar, um ein metabolomisches Profil erheben zu können.

2.4.1 Die LC-MS/MS Messung

Die Messung des Serummetaboloms erfolgte mittels Flüssigchromatographie Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS), in der Zentraleinheit klinische Massenspektrometrie des Universitätsklinikums Würzburg (ZKMS).

Chromatographie bezeichnet im Allgemeinen die Auftrennung von Stoffgemischen anhand ihrer physikalischen Eigenschaften, vornehmlich ihrer Polaritäten. Dabei fließt in einer festen Säule eine mobile Phase an einer stationären Phase vorbei. Bildlich gesprochen, kann eine stationäre Phase aus einem Feststoff bestehen, der an der Innenseite der Säule haftet und durch die dichte Packung der Partikel eine große Oberfläche für Wechselwirkungen mit den Komponenten der mobilen Phase ermöglicht. Die mobile Phase kann je nach Ansatz eine Flüssigkeit (Flüssigchromatographie, (LC)) oder ein Gas (Gaschromatographie, (GC)) sein, die in Folge einer angelegten Spannung, eines Lösungsmittelflusses oder entlang der stationären Phase fließen. Die zu messende Probe wird in den Fluss der mobilen Phase eingebracht. Mit Einbringen der Probe kommt es zu physikalischen Wechselwirkungen zwischen der zu messenden Probe, der mobilen Phase und der stationären Phase [121]. Die Gesamtheit der Wechselwirkungen, darunter die Bildung von Wasserstoff-Brückenbindungen und *Van-der-Waals* Wechselwirkungen, bewirken stoffabhängige charakteristische Retentionen der

einzelnen Verbindungen. Kern der Chromatographie ist es, die zu messenden Stoffe, im vorliegenden Fall Metaboliten im Blutserum, aufgrund ihrer charakteristischen Verteilungsgleichgewichte zwischen stationärer und mobiler Phase zu separieren [122]. Für die Detektion und Quantifizierung der Metaboliten wird die Massenspektrometrie (MS) der Chromatographie nachgeschaltet. Die Massenspektrometrie bietet die Möglichkeit der Messung gasförmiger Ionen in einer Probe mittels Erhebung des Masse-zu-Ladung Verhältnisses. Im Wesentlichen besteht das in dieser Arbeit verwendete Massenspektrometer aus drei Komponenten. Die Ionenquelle ionisiert die Probenmoleküle, der Analysator trennt die Ionen nach ihrer Masse auf und der Detektor erfasst die Ionen. Hierzu wird die flüssige Probe zunächst zu einem Nebel zerstäubt und somit das Lösungs- bzw. Fließmittel entfernt. Im nächsten Schritt erfolgt die Ionisierung durch das Anlegen einer Spannung an der Zerstäubernadel. Die Elektrospray-Ionisation zählt zu den sogenannten weichen Ionisierungsarten, bei denen die Fragmentierung des erzeugten Analyten vermieden und intakte Analytionen gebildet werden. Anschließend werden die Ionen durch eine angelegte Spannung und den vorliegenden Druckgradienten in den Hochvakuumbereich des Massenspektrometers geleitet. Im Anschluss durchlaufen die Ionen den Quadrupol. Aufgebaut ist der Quadrupol aus vier Stabelektroden. Jeweils zwei Stäbe liegen sich mit gleicher Polarität gegenüber. Durch Variation der Frequenz der Polaritätswechsel werden die Ionen auf massespezifische Spiralbahnen gezwungen. Nur Ionen eines vorgegebenen Masse/Ladungsverhältnisses können den Filter passieren, die übrigen Ionen werden an den Elektroden entladen bzw. gestreut. Häufig werden mehrere Quadrupole in Reihe geschaltet, wobei an jeden Quadrupol eine andere Spannung und Polaritätsfrequenz angelegt werden kann. Durch das Zwischenschalten einer Kollisionszelle werden Fragmentionen erzeugt. Diese charakteristischen Bruchstücke werden letztendlich am Detektor registriert. Durch dieses Prinzip werden Sensitivität und Spezifität des Verfahrens erheblich erhöht. Besonders in biologischen Matrices mit erheblichem Interferenzpotential und oft geringen Abundanzen der Zielanalyte stellt die LC-MS/MS Technologie ein sehr leistungsfähiges Verfahren dar. Die im Rahmen dieser Arbeit verwendete Methodik bedient sich eben dieses Prinzips. Es werden hierbei zwei Ionenfilter in Reihe geschaltet (*Tandem-Massenspektrometrie*). Die gemessenen Signale werden am Detektor erfasst und in Form von *counts per second* (cps) wiedergegeben. Anhand der Proportionalität

zwischen cps und der Konzentration des Analyten kann die Quantifizierung nach Kalibrierung mit Hilfe einer Standardkurve unter Zuhilfenahme von Isotopenstandards [123, 124] erfolgen. Abbildung 7 illustriert grob den Aufbau der LC-MS/MS Messung.

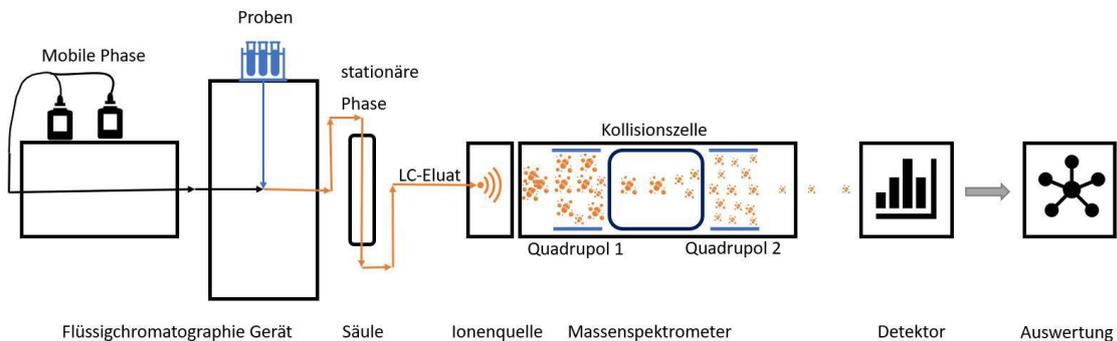


Abbildung 7 Fließschema einer LC-MS/MS Messung.

Quelle: Modifiziert nach Ashraf et al. 2020 [123].

Die Messungen wurden an einem *Sciex4500QTRAP MD* (SCIEX®, Framingham, USA) Massenspektrometrie System durchgeführt, das an ein *Agilent 1290* Ultrahochleistungs-Flüssigchromatographie-System gekoppelt war (G4226A autosampler, Infinity BinPump, G1316C column-oven, G1330B Thermostat (Agilent, Santa Clara, USA)) [125]. Die Direktflussanalyse (FIA) ermöglicht die Messung der Acylcarnitine, Lipide und Hexosen, während die LC Einheit die Messung von Aminosäuren und Differenzierung von biogenen Aminen ermöglicht. Das Verfahren erlaubt durch Derivatisierung und Extraktion von Analyten den sensitiven und spezifischen massenspektrometrischen Nachweis und die Quantifizierung der Metaboliten [126].

2.4.2 Biocrates AbsoluteIDQ® p180-Kit

Die Messung des Metaboloms in der WAS-Studie und im Tiermodell wurde mit dem *AbsoluteIDQ® p180-Kit* (BIOCRATES Life Sciences AG, Innsbruck, Österreich) durchgeführt. Das Kit entspricht den Vorgaben der *European Medicines Agency* Richtlinie zur Validierung bioanalytischer Methoden [127]. Mit diesem Kit können vordefinierte Metaboliten in Blut, Speichel, Urin oder Gewebe gemessen werden. Es erlaubt die Identifizierung und quantitative Bestimmung von bis zu 188 Metaboliten. Darin sind 40 Acylcarnitine (C), 21 Aminosäuren, 21 biogene Amine, 76 Phosphatidylcholine (PC), 14 Lysophosphatidylcholine (lysoPC), 15 Sphingolipide (SM) und eine Hexose enthalten. Die Bezeichnungen der Metaboliten folgt dem Standard der HMDB [83].

2.4.3 Taxonomie und Biochemie der Substanzklassen

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften der erhobenen Metaboliten tragen maßgeblich zur Pathophysiologie den Zucker- und Fettstoffwechsels bei.

Die gemessenen Lipide weisen sowohl die chemische Eigenschaft von Zwitterionen auf, als auch eine Amphiphilie. Das Carnitin der Acylcarnitine bzw. das Phosphat samt dem Cholin der Phospholipide bildet den polaren Anteil und erlaubt damit die Interaktion mit hydrophilen Substraten. Verwiesen sei hier auf das Flüssig-Mosaik-Modell nach Singer [128]. Zwischen den polaren Cholinresten der Phospholipid Doppelschicht besteht die Zellmembran aus unterschiedlich langen, apolaren Fettsäuren. Die Länge der Fettsäure und deren Modifikation ist namensgebend für den gemessenen Metaboliten. Hierbei werden im groben kurzkettige Fettsäuren mit weniger als sechs Kohlenstoffatomen von mittelkettigen Fettsäuren mit sechs bis zwölf Kohlenstoffatomen, von langkettigen Fettsäuren mit mehr als 12 Kohlenstoffatomen abgegrenzt. Die Konstellation der spezifischen Fettsäuren unterliegt stetiger Veränderung, da die enthaltenen Fettsäuren, häufig Eicosanoide wie die Arachidonsäure einen wesentlichen Bestandteil von Signalwegen darstellt [129]. Die in diesem Kit gemessenen Lipide entsprechen überwiegend membrangebundenen Lipiden [128]. Abbildung 8 zeigt die allgemeine Formel der gemessenen Lipide, wobei die Fettsäuren als R1 bzw. R2 hinterlegt sind.

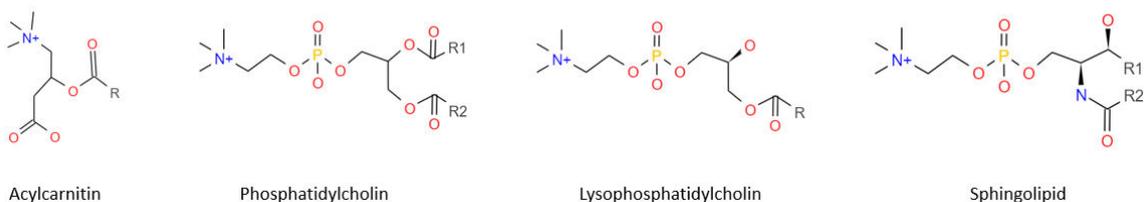


Abbildung 8 Allgemeine Formel der gemessenen Lipide.

Quelle: Modifiziert nach Berg et al. 2017.

Die erhobenen Aminosäuren wurden nach der Standardbezeichnung der *International Union of Pure and Applied Chemistry – International Union of Biochemistry* benannt. Die chemischen Eigenschaften der alpha-Aminocarbonsäuren verleihen den Aminosäuren ihren Charakter als Zwitterionen. Sie weisen anhand ihrer Seitenkette sowohl polare als auch apolare Eigenschaften auf, welche ihnen die Interaktion mit jeglichen Signalwegen erleichtern [130].

Bei den gemessenen biogenen Aminen handelt es sich um Substanzen, die sich untereinander sehr stark in ihrem Aufbau und ihrer Funktion unterscheiden. In dieser Klasse ist einerseits ein Ausschnitt an nicht-proteinogenen Aminosäuren, wie dem Kynurenin enthalten. Andererseits sind Abbauprodukte des Nukleotidmetabolismus wie das Spermidin vertreten. Außerdem erfasst das verwendete Kit Moleküle mit aliphatischen Ringstrukturen, wie das DOPA oder das Serotonin. Zudem werden kleinere Amine mit Sulfatgruppen, wie das Taurin quantifiziert. Gemeinsam ist den biogenen Aminen, die Entstehung durch enzymatische Decarboxylierung von Aminosäuren [131].

Die Hexosen der Kohlenhydrate können massenspektrometrisch erfasst werden. Wie bereits beschrieben, unterscheidet die verwendete Messmethode nicht zwischen den Isomeren, dennoch kann laut Herstellerangaben davon ausgegangen werden, dass 90% der gemessenen Hexosen, Glukose ist. Die bedeutende chemische Eigenschaft der Hexosen ist die Stereoisomerie. Der menschliche Körper kann lediglich die D-Glukose zur Energiegewinnung und als Signalmolekül verwenden. Als annähernd chemisch inerte Stoff fand die L-Glukose bereits Anwendung als präoperatives Laxans [132]. Sämtliche in der Arbeit erwähnten Metaboliten sind mit Aufbau und chemischen Eigenschaften in der HMDB hinterlegt [83, 131].

2.4.4 Ablauf der Messung

Die analytischen Spezifikationen für Nachweisgrenzen, Quantifizierungsbereiche, Identitäten quantitativer und semiquantitativer Metaboliten, Spezifitäten, mögliche Interferenzen, Linearität, Präzision und Genauigkeit, Reproduzierbarkeit und Stabilität wurden aus dem Herstellerhandbuch *AS-P180* (BIOCRATES Life Sciences AG, Innsbruck, Österreich) übernommen. Die Probenvorbereitung und LC-MS/MS Einstellungen zur Messung von Metaboliten wurden gemäß Herstellerangaben *UM-P180-SCIEX-13* (BIOCRATES Life Sciences AG, Innsbruck, Österreich) durchgeführt.

Ein Mess-Kit umfasste eine 96-Well-Kit-Platte, Filterpapier, eine Verriegelungsfolie, sowie die notwendigen Reagenzien und Lösungen. Die ersten 14 Probenplätze wurden für die Qualitätskontrolle und Normalisierung der Daten eingesetzt. Um die Vergleichbarkeit der Daten zwischen Chargenmessungen sicherzustellen, wurde jeder Wert auf fünf humane Referenzproben normalisiert, die in jeder Messung mitgeführt wurden. Die Blutproben wurden auf Eis aufgetaut und bei 4°C zentrifugiert. Zehn Mikroliter Serum

wurden in die Vertiefungen der 96-Well-Filterplatte des p180-Kits gegeben. Die Proben wurden hierauf 30 Minuten mittels eines Stickstoffstroms getrocknet. Aminosäuren und biogene Amine in den Proben wurden mit einem Überschuss einer fünfprozentigen (33% Methanol, 33% Wasser, 33% Pyridin) Phenylisothiocyanat-Lösung 20 Minuten lang derivatisiert und unter einem Stickstoffstrom getrocknet. Die Proben wurden durch eine Zentrifugation über 5 Minuten bei $500 \times g$ bei Raumtemperatur eluiert. Der Anteil des Eluats für die FIA-MS/MS Messung wurde mit einem Biocrates-Kit-Lauflösungsmittel, der Anteil für die LC-MS/MS Messung mit Wasser verdünnt. Die Konzentrationen der Metaboliten wurden als Mikromol pro Liter angegeben.

Die *MetIDQ*TM - Software 5.5.4-DB 100 Boron-2623, die ein Bestandteil des p180-Kits ist, wurde zur Validierung und Verarbeitung der massenspektrometrischen Daten verwendet. Metaboliten die bei mehr als 60% der Proben unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze bzw. *Limit of Detection* (LOD) gemessen wurden, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung und die Darstellung der statistischen Analysen erfolgte mit den Programmen *Excel* (Excel Version 2019, Microsoft, USA), *SPSS* (PASW Version 25.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) und *MetaboAnalyst* (Version 5.0, www.metaboanalyst.ca). Die Stichproben wurden auf Verteilung und Skalenniveau untersucht.

Zur deskriptiven Statistik wurde die Normalverteilung mittels des *Kolmogorov-Smirnov* Tests untersucht. Die erhobenen Merkmale ergaben überwiegend eine fehlende Normalverteilung. Somit erfolgte die Anwendung nicht-parametrischer Tests. Mittels der univariaten Statistik wurden Lage- und Streuungsmaße bestimmt. Die Verteilung der Häufigkeiten der Metaboliten wurde in hierarchischen *Cluster* – Modellen dargestellt.

Alle Werte sind, sofern nicht anders beschrieben, als Mittelwerte (MW) angegeben. Das metabolomische Profil wurde zu den Zeitpunkten V2, V4 und V5 sowie vier Wochen nach Beginn der Intervention am Tiermodell erhoben. Für Vergleiche von zwei gepaarten Stichproben wurde der *Wilcoxon-Test* eingesetzt, für den Vergleich unabhängiger Stichproben wurde der *Mann-Whitney-U-Test* verwendet. Weiterhin wurde die Effektstärke r nach Cohen berechnet. Die Effektstärke kann wie folgt

angenommen werden: $r > 0.1$: kleiner Effekt, $r > 0.3$: mittlerer Effekt, $r > 0.5$: großer Effekt [133]. Korrelationsanalysen wurden mithilfe eines einfachen linearen Regressionsmodells berechnet. Die Varianzhomogenität der Modelle wurde mittels einer einfaktoriellen *Analysis of Variance* (ANOVA) überprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0.05$ festgelegt, nach Tuckey korrigiert und mit * markiert.

Zur explorativen Faktorenanalyse wurden Verfahren der multivariaten Statistik angewandt. Zur Berechnung und Darstellung der konventionellen Variablen wurde eine Hauptkomponentenanalyse bzw. *Principal Component Analysis* (PCA) berechnet. Die Validität der PCA wurde mittels eines Bartlett-Test und des *Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy* (KMO-MSA) berechnet. Gemäß des Kaiser Kriteriums wurden ausschließlich Faktoren mit einem Eigenwert ≥ 1 berücksichtigt. Die berechneten Hauptkomponenten wurden als neue Variablen, sogenannte *Factor analysis component* (FAC) definiert [134]. Jeder gemessenen Probe bzw. dem dazugehörigen Probanden wird somit ein diskreter Wert zugewiesen, der das Verhältnis zu dieser Variable ausdrückt. Letztlich konnten mittels der Hauptkomponentenanalyse sowohl Variablen identifiziert werden, die funktionell zusammengehören, als auch Patienten und Tiere anhand dieser Variablen charakterisiert werden [135, 136].

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung der WAS Kohorte

An der Würzburg Adipositas Studie haben insgesamt 93 Patienten teilgenommen. Allerdings komplettierten nur 60 die multimodale Therapiephase und konnten zur Visite V2 randomisiert werden. Vierzehn dieser Patienten sind vorzeitig aus der Studie herausgefallen, so dass letztlich 46 Patienten bei der Visite V4 ausgewertet wurden, was aber genau der berechneten notwendigen Fallzahl entsprach. Somit bilden 46 adipöse Patienten die Grundlage der humanen Daten für die vorgelegte Untersuchung. 24 Patienten wurden der intensivierten Lebensstilintervention (LS) Gruppe und 22 Patienten der adipositaschirurgischen Therapie (OP) Gruppe zugeordnet. Die Geschlechterverteilung innerhalb der Studienarme wird in Tabelle 4 dargestellt. Der Mittelwert des Alters lag zum Zeitpunkt der Randomisierung (V2) bei 41 Jahren.

Tabelle 4 Geschlechterverteilung der WAS, jeweils in Klammern die relative Anzahl.

Geschlecht	LS	OP	Gesamt
Weiblich	18 (39%)	21 (46%)	39 (85%)
Männlich	6 (13%)	1 (2%)	7 (15%)
Gesamt	24 (52%)	22 (48%)	46 (100%)

Gemäß dem Studienprotokoll waren alle 22 Patienten der OP Gruppe mittels RYGB operiert worden. Von 24 Patienten der LS Gruppe wurden zwei Teilnehmer aufgrund von *lost to follow-up* auch später nicht operiert, einem Patienten gelang eine ausreichende Gewichtsabnahme und bei drei wurden eine SG-Operation durchgeführt. Im Endeffekt wurden demnach nach V4 18 Patienten mittels RYGB operiert und konnten dann nochmals zum Zeitpunkt V5 ausgewertet werden.

3.1.1 Veränderung des Gewichts und der konventionellen Stoffwechsel-Parameter durch die Interventionen

Als Annäherung einer Darstellung des Zucker- und Fettstoffwechsels mittels konventioneller Parameter wurden die IDF 2005 Variablen verwendet. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen zum Zeitpunkt V2 im BMI, HbA1c, HOMA-IR, Bauchumfang, Nüchtern glukose, Triglyzeride, HDL-C und im Blutdruck ermittelt werden.

Allerdings zeigen sich zum Zeitpunkt V4 signifikante Unterschiede in nahezu allen Parametern. Patienten aus dem konservativen Studienarm wiesen signifikant höhere Werte in BMI, HbA1c, HOMA-IR, Bauchumfang, Triglyzeride und arteriellem Blutdruck, als Patienten aus dem operativen Studienarm auf. Zudem weist die LS Gruppe ein signifikant niedrigeres HDL-C als die OP Gruppe auf [133].

Zum Zeitpunkt V5, ein Jahr nach der Operation der LS Gruppe und zwei Jahre nach der Operation der OP Gruppe, zeigt sich eine annähernd homogene Verteilung der Merkmale, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Lediglich im HDL-C zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen [133]. Alle Charakteristika der konventionellen Stoffwechselfparameter sind in Tabelle 5 hinterlegt.

Signifikante Unterschiede innerhalb der Studienarme zwischen jeweils zwei Zeitpunkten wurden ebenfalls untersucht. Hierzu wurde aufgrund der überwiegend fehlenden Normalverteilung der *Wilcoxon-Test* verwendet. Zunächst wurde der zeitliche Verlauf der Stoffwechsel-Parameter innerhalb der konservativ therapierten Patientengruppe auf signifikante Unterschiede untersucht. Im Beobachtungszeitraum von V2 zu V4 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den erhobenen Stoffwechsel-Parametern. Die erhobenen Daten und die statistische Signifikanz und die Effektstärke werden in Tabelle 6 abgebildet [133]. Nach dem bariatrischen Eingriff ergaben sich zwischen V4 und V5 signifikante Unterschiede in allen Merkmalen. Zusammengefasst weist die LS Gruppe zum Zeitpunkt V4 signifikant höhere Werte im BMI, HbA1c, HOMA-IR, Bauchumfang, Nüchtern glukose, Triglyzeride und arteriellem Blutdruck auf, als zum Zeitpunkt V5. Zudem weist sie signifikant niedrigere Werte im HDL-C auf. Die Effektstärken liegen zwischen 0.5 und 0.87 nach Cohen 1992 [133]. Letztlich ergeben sich zwischen den Zeitpunkten V2 und V5 signifikante Unterschiede in allen Merkmalen. Die LS Gruppe weist zum Zeitpunkt V2 signifikant höhere Werte im BMI, HbA1c, HOMA-IR, Bauchumfang, Nüchtern glukose, Triglyzeride und arteriellem Blutdruck auf, als zum Zeitpunkt V5. Zudem weist sie signifikant niedrigere Werte im HDL-C auf. Die Effektstärken liegen zwischen 0.46 und 0.87 nach Cohen 1992 [133]

Nach Betrachtung der LS Gruppe wurde die OP Gruppe auf signifikante zeitliche Unterschiede untersucht und in Tabelle 7 dargestellt. Zusammengefasst weist die OP Gruppe zum Zeitpunkt V2 signifikant höhere Werte im BMI, HbA1c, HOMA-IR, Bauchumfang, Nüchtern glukose, Triglyzeride und arteriellem Blutdruck, sowie signifikant niedrigere Werte im HDL-C auf, als zum Zeitpunkt V4. Die Effektstärken liegen zwischen 0.47 und 0.88 [133]. Im Zeitraum zwischen V4 und V5 ergab sich, dass das HDL-C der OP Gruppe zum Zeitpunkt V4 signifikant niedriger, als zum Zeitpunkt V5 war [133]. Letztlich ergeben sich über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikante Unterschiede in allen Merkmalen. Die Effektstärken liegen zwischen 0.58 und 0.88 [133].

Tabelle 5 Veränderung des Gewichts und der konventionellen Stoffwechsel-Parameter der LS- und OP Gruppe; 95% CI jeweils in Klammern. Bei einem p-Wert < 0.05 wird der Gruppenunterschied als signifikant angenommen.

Mann-Whitney-U Test	V2			V4			V5		
	LS	OP	p-Wert	LS	OP	p-Wert	LS	OP	p-Wert
BMI [$\frac{kg}{m^2}$]	48.2	49.1	0.51	47.5	32	<0.001	31.8	31.4	0.92
HbA1c [%]	6.2	5.6	0.27	6.1	5.3	<0.01	5.3	5.3	0.49
HOMA-IR	7.5	5.1	0.93	7.5	1.4	<0.001	1.8	1.5	0.83
Bauchumfang [cm]	135.9	129.8	0.10	133.5	98.9	<0.01	102	98.2	0.74
Nüchtern glukose [mg/dL]	102	102	0.10	104	86	.118	86	87	0.43
HDL-C [mg/dL]	47.6	53.9	0.12	46.8	65.2	<0.01	57.6	73.4	<0.01
TG [mg/dL]	159.2	152	0.59	162.8	82.5	<0.01	90.6	77.9	0.22
Art. RR [mmHg]	133/83	135/83	0.72	135/85	123/78	<0.01	122/77	121/75	0.92

Tabelle 6 Vergleich der Zeitpunkte innerhalb der LS Gruppe. Ein p-Wert <0.05 gibt einen signifikanten Unterschied zwischen zwei Zeitpunkten an. Ab einer Effektstärke $r > .5$ wird ein hoher Effekt angenommen.

LS Gruppe									
Wilcoxon-Test				V2 – V4		V4 – V5		V2 – V5	
	V2	V4	V5	Effektstärke	p-Wert	Effektstärke	p-Wert	Effektstärke	p-Wert
BMI [$\frac{kg}{m^2}$]	48.2	47.5	31.8	.42	0.07	.87	<0.01	.87	<0.01
HbA1c [%]	6.2	6.1	5.3	.08	0.68	.8	<0.01	.85	<0.01
HOMA-IR	7.5	7.5	1.8	.43	0.1	.72	<0.01	.73	<0.01
Bauchumfang [cm]	135.9	133.5	102	.41	0.12	.86	<0.01	.89	<0.01
Nüchternblutglukose [mg/dL]	102	104	86	.06	0.76	.5	0.02	.46	0.03
HDL-C [mg/dL]	47.6	46.8	57.6	.13	0.52	.76	<0.01	.77	<0.01
TG [mg/dL]	159.2	162.8	90.6	.16	0.42	.74	<0.01	.81	<0.01
Art. RR [mmHg]	133/83	135/85	122/77	.26	0.23	.82	<0.01	.57	0.04

Tabelle 7 Vergleich der Zeitpunkte innerhalb der OP Gruppe. Ein p-Wert <0.05 gibt einen signifikanten Unterschied zwischen zwei Zeitpunkten an. Ab einer Effektstärke $r > .5$ wird ein hoher Effekt angenommen.

OP Gruppe									
Wilcoxon-Test				V2 – V4		V4 – V5		V2 – V5	
	V2	V4	V5	Effektstärke	p-Wert	Effektstärke	p-Wert	Effektstärke	p-Wert
BMI [$\frac{kg}{m^2}$]	49.1	32	31.4	.88	<0.01	.27	0.2	.88	<0.01
HbA1c [%]	5.6	5.3	5.3	.79	<0.01	.33	0.13	.68	<0.01
HOMA-IR	5.1	1.4	1.5	.88	<0.01	.09	0.71	.88	<0.01
Bauchumfang [cm]	129.8	98.9	98.2	.88	<0.01	.29	0.29	.88	<0.01
Nüchtern glukose [mg/dL]	102	86	87	.79	<0.01	.13	0.54	.79	<0.01
HDL-C [mg/dL]	53.9	65.2	73.4	.82	<0.01	.78	<0.01	.87	<0.01
TG [mg/dL]	152	82.5	77.9	.84	<0.01	.35	0.11	.85	<0.01
Art. RR [mmHg]	135/83	123/78	121/75	.49	0.02	.12	0.61	.58	0.013

Das bereits beschriebene mittlere überschüssige Körpergewicht bzw. EBW der LS Gruppe fiel innerhalb des ersten Jahres von 67,1 (95% CI, 60,5– 73,7) kg auf 65,1 (95% CI, 59,1– 71,1) kg, was einem Verlust des überschüssigen Körpergewichtes bzw. *Excess Body Weight Loss* (EBWL) von 2 (95% CI, -1,9 – 6,0) % entspricht. Im zweiten Jahr fiel das EBW auf mittlere 19,3 (95% CI, 12,3– 26,3) kg ab. Insgesamt wurde ein EBWL von 71,8 (95% CI, 61,2 – 82,4) % über den beobachteten Zeitraum festgestellt. Der mittlere EBW der OP Gruppe fiel innerhalb des ersten Jahres von 66,2 (95% CI, 60,1 – 72,3) kg auf 19,1 (95% CI, 14,4 – 23,8) kg, was einem mittleren EBWL von 70,9 (95% CI, 63,8 – 78,1) % entspricht. Im zweiten Jahr fiel der EBW auf mittlere 17,8 (95% CI, 12,7 – 22,8) kg. Insgesamt wurde ein mittlerer EBWL von 73,1 (95% CI, 65,5 – 80,8) % über den beobachteten Zeitraum festgestellt.

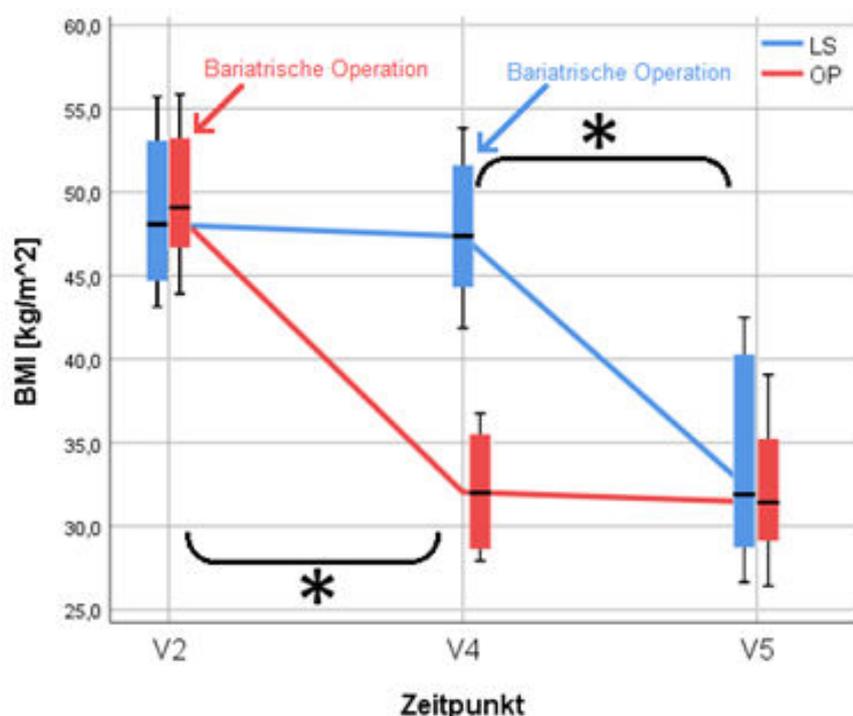


Abbildung 9 Verlauf des BMI der LS- und OP Gruppe

Darüber hinaus hebt Abbildung 9 den Verlauf des BMI in den einzelnen Studienarmen graphisch hervor. In Abbildung 10 wird der Verlauf der konventionellen Parameter, welche zur Abschätzung einer Zuckerstoffwechselstörung verwendet werden, graphisch dargestellt.

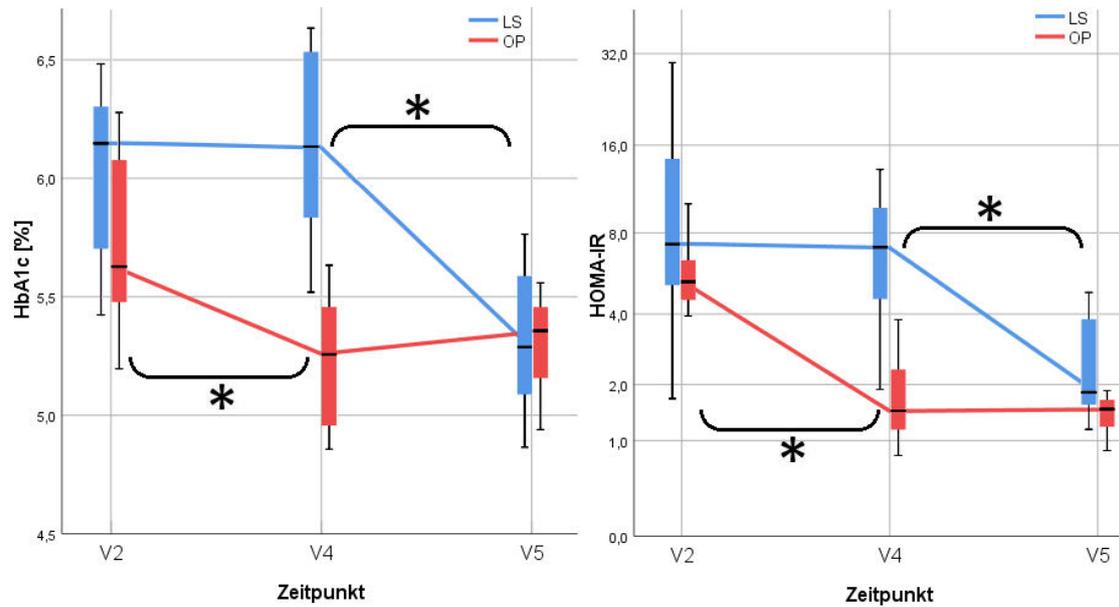


Abbildung 10 Verlauf des HbA1c und des HOMA-IR der LS- und der OP Gruppe.

3.1.2 Veränderung des Metaboloms durch die Interventionen

Nach Berücksichtigung der LOD wurden 139 Metaboliten quantifiziert und ausgewertet. Zum Zeitpunkt V2 wiesen 13 der 139 Metaboliten signifikante Unterschiede zwischen der LS- und der OP Gruppe auf. 12 Monate später, somit ein Jahr nach Operation der OP Gruppe und am Ende der intensivierten Lebensstilintervention der LS Gruppe wiesen 57 der 139 Metaboliten einen signifikanten Unterschied auf. Ein weiteres Jahr später, somit ein Jahr nach Operation des LS Studienarms wiesen 23 der 139 Metaboliten einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen auf. Die Darstellung der *metabolomic profiles* und der hierarchischen *Cluster – Modelle* bietet eine Möglichkeit zur Beschreibung des Metaboloms und dessen Veränderungen im Beobachtungszeitraum. Abbildung 11 spiegelt den Ausgangszustand der signifikanten Unterschiede im Metabolom beider Studienarme wider. Zu diesem Zeitpunkt gibt es insgesamt keinen Hinweis auf einen systemischen Unterschied in zusammenhängenden Klassen des Metaboloms. Die *Cluster – Modelle* in Abbildung 12 spiegeln in den horizontalen Spalten die Ausprägungsintensität der Metabolite wieder. Die Abundanzen der Metaboliten sind bei vermehrter Konzentration in rötlichen Tönen bzw. bei verringerter Konzentration in bläulichen Tönen hinterlegt. Eine Untersuchung der 13 signifikant unterschiedlichen Metaboliten ergibt keine gemeinsamen biochemischen oder funktionellen Klasse.

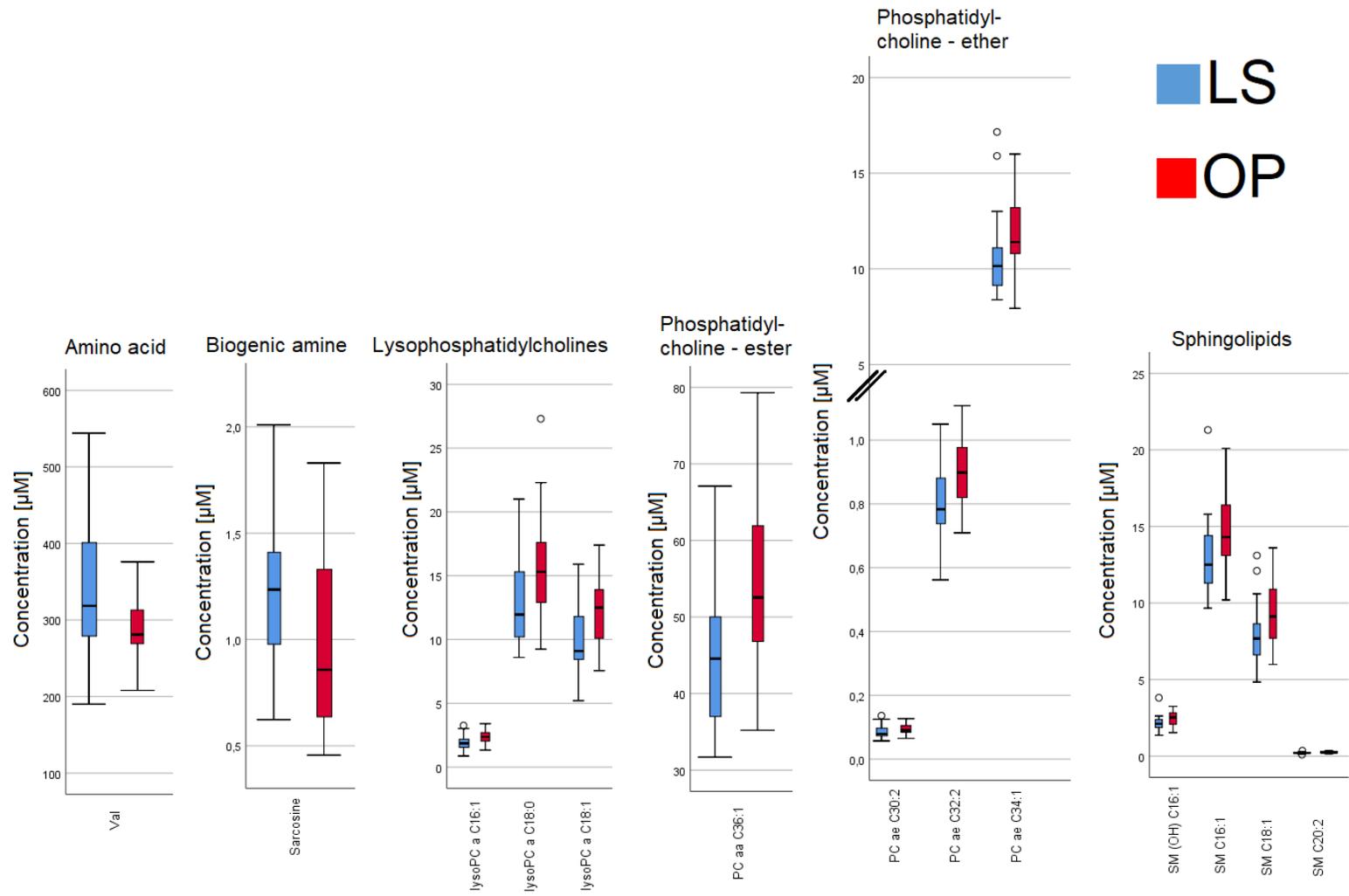


Abbildung 11 Metabolisches Profil der WAS Kohorte zum Zeitpunkt V2. Metaboliten mit einem signifikanten Unterschied sind mit * markiert. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.

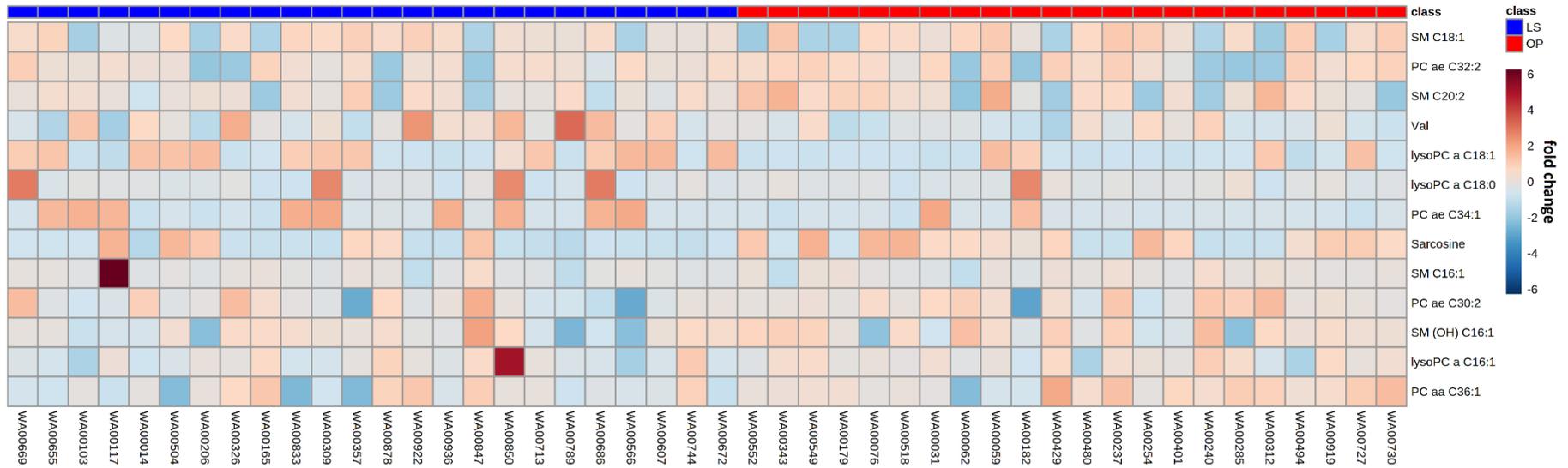


Abbildung 12 Hierarchisches Cluster – Modell der skalierten relativen Abundanzen innerhalb der WAS Kohorte zum Zeitpunkt V2. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.

Zum Zeitpunkt V4 wird der Unterschied in den Metaboliten in Abbildung 13 und Abbildung 14 widerspiegelt. 57 Metaboliten weisen einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen der WAS Kohorte auf. Hier zeigt sich eine deutliche Alteration im Aminosäure- und Lipidprofil. Insbesondere die BCAA und PCs mit Fettsäuren von insgesamt 42 Kohlenstoffatomen und entweder einer Ester- oder einer Etherbindung, dementsprechend PC aa C42:Y oder PC ae C42:Y, zeigen einen signifikanten Unterschied auf. Im weiteren Verlauf der Arbeit werden die pathophysiologischen Hintergründe der BCAA und der langkettigen Phosphatidylcholine, welche auch als Lecithine beschrieben werden, näher beleuchtet [83]. Das resultierende Lipid- und Aminosäurenprofil in Abbildung 14 dient analog zu Abbildung 12 einer näheren Charakterisierung der signifikant unterschiedlichen Metaboliten. Hierbei zeigen sich unter den Lipiden, weiterhin Phosphatidylcholine mit 42 Kohlenstoffatomen und entweder einer Ester Bindung oder einer Ether Bindung in vermehrter Konzentration innerhalb der chirurgischen Gruppe. Im Hinblick auf das Aminosäurenprofil sind vereinzelte Aminosäuren, konkret Citrullin, Glycin und Glutamin ebenfalls in vermehrter Konzentration innerhalb der OP Gruppe zu finden. Dagegen zeigen sich Metaboliten verschiedener Substanzklassen, darunter die BCAA innerhalb der konservativen Gruppe in vermehrter Konzentration. Sowohl die absolute Anzahl der signifikant unterschiedlichen Metabolite, als auch deren biochemische Zugehörigkeit unterstreicht bereits an dieser Stelle einen potentiellen Effekt der RYGB Operation auf den Stoffwechsel. Insgesamt lässt sich eine Verschiebung des metabolomischen Profils als Ganzes nach bariatrischer Operation beschreiben.

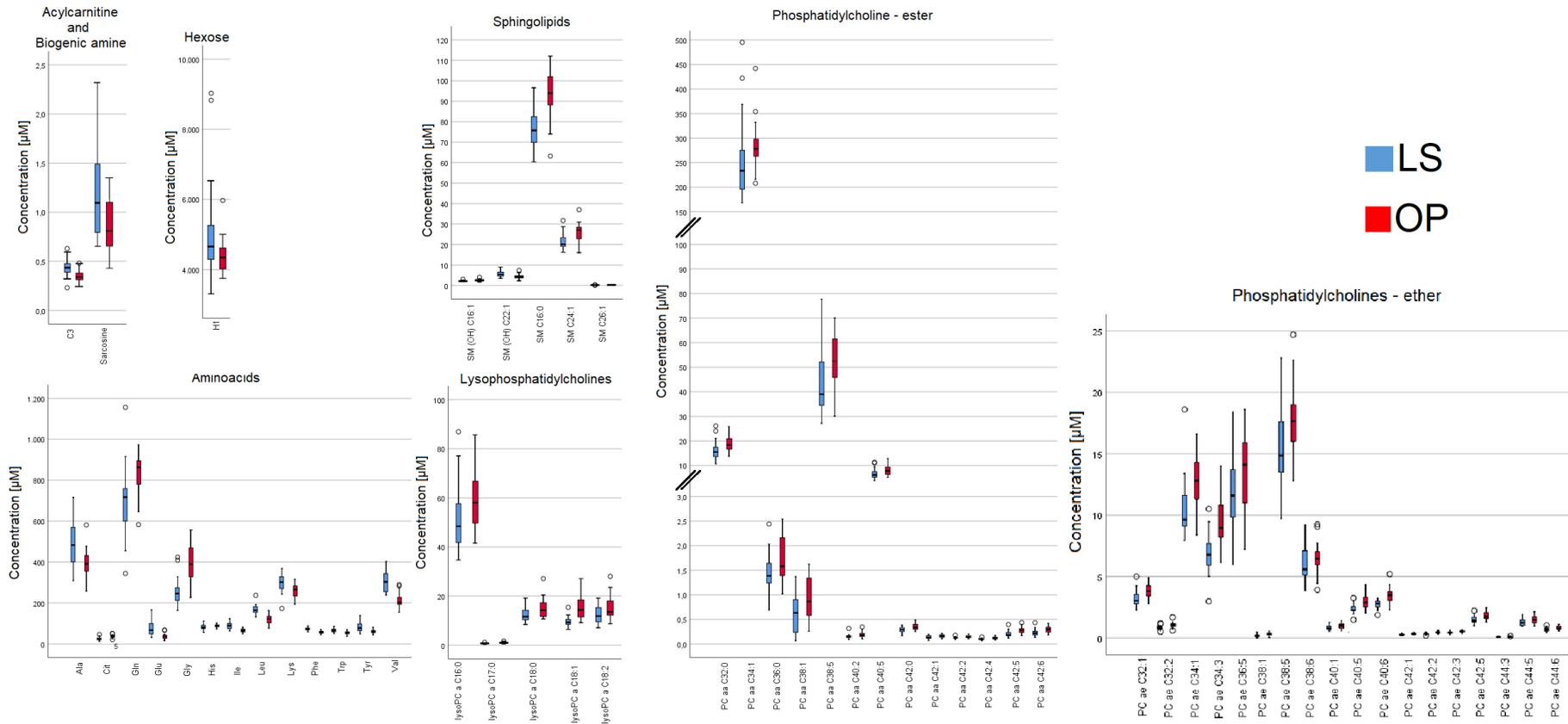


Abbildung 13 Metabolisches Profil der WAS Kohorte zum Zeitpunkt V4. 57 Metaboliten mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.

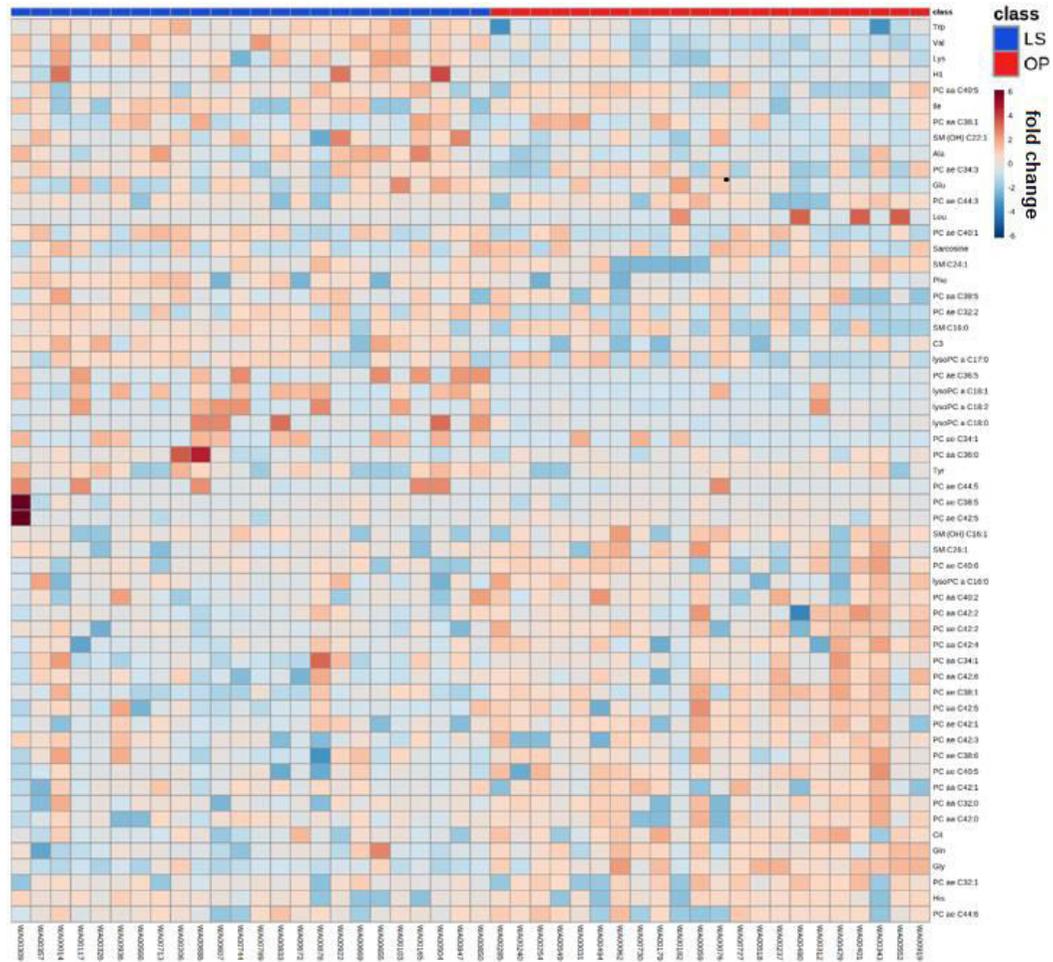


Abbildung 14 Hierarchisches Cluster – Modell der skalierten relativen Häufigkeit von 57 Metaboliten, die sich signifikant zwischen der LS- und der OP-Gruppe zum Zeitpunkt V4 unterscheiden. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.

Zum Zeitpunkt V5 unterscheiden sich 23 Metaboliten zwischen den Studienarmen signifikant (Abbildung 15). Während sich die langkettigen PC mit Ether Bindung nicht mehr signifikant zwischen der konservativen und der chirurgischen Gruppe unterscheidet, verbleibt der signifikante Unterschied in den Lecithinen mit Ester Bindung. Im weiteren Verlauf wird dieses Phänomen näher erläutert. Bei näherer Betrachtung der relativen Verteilung der Konzentrationen der signifikanten Metaboliten wird die vermehrte Konzentration der langkettigen PC mit Ester Bindung innerhalb der chirurgischen Gruppe erneut hervorgehoben (Abbildung 16). Somit wird zwei Jahre nach der RYGB Operation der OP Gruppe eine signifikante Erhöhung der Lecithine im Vergleich zur LS Gruppe deutlicher hervorgehoben.

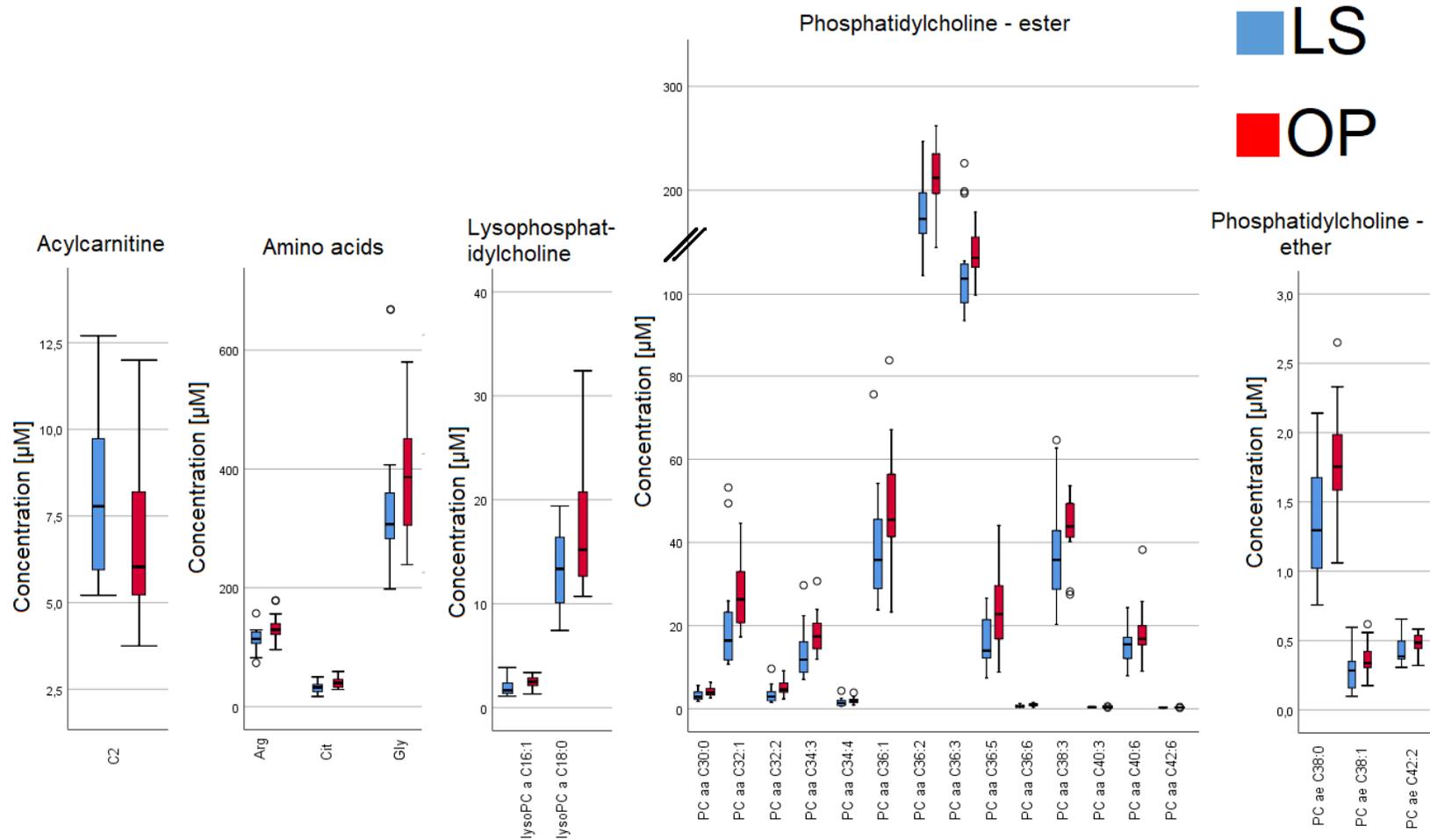


Abbildung 15 Metabolomisches Profil der WAS Kohorte zum Zeitpunkt V5. Signifikante Unterschiede sind mit einem * markiert. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.

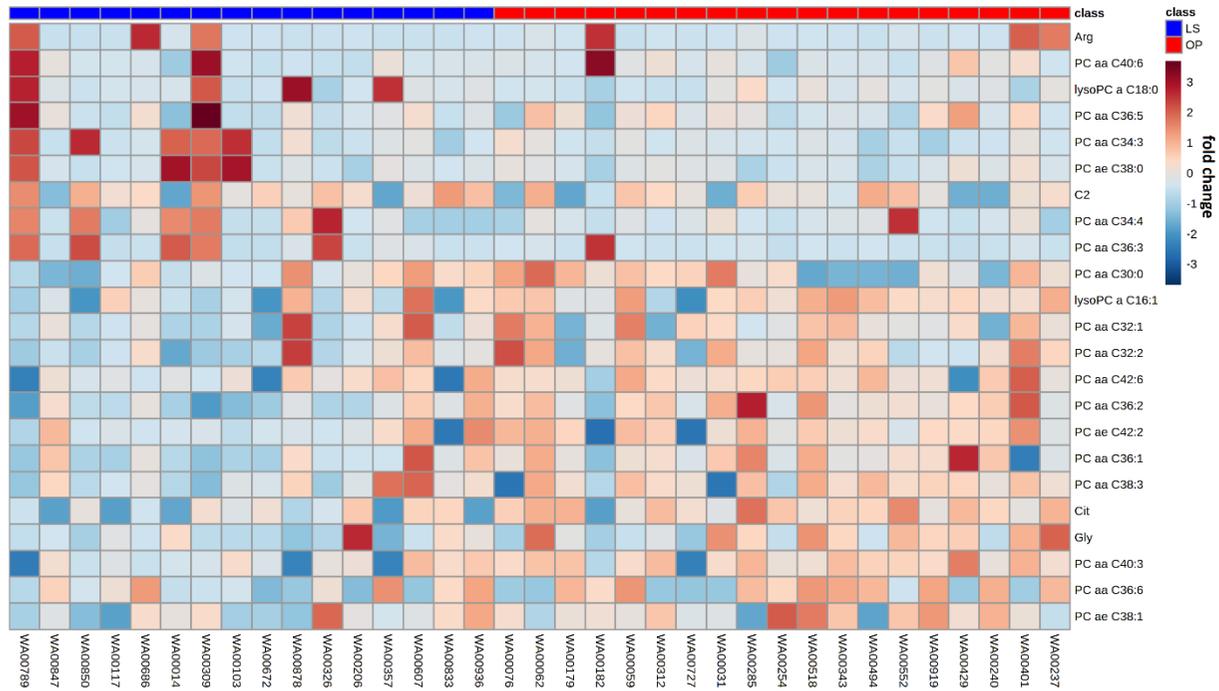


Abbildung 16 Hierarchisches Cluster – Modell der skalierten relativen Häufigkeit von 23 Metaboliten, die sich signifikant zwischen der LS- und der OP-Gruppe zum Zeitpunkt V5 unterscheiden. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.

Zur näheren Untersuchung der Konstellationen von Metaboliten auf funktionelle Substanzklassen wurden Hauptkomponentenanalysen der signifikant unterschiedlichen Metaboliten durchgeführt. Zum Zeitpunkt V2 weist eine PCA der 13 signifikant unterschiedlichen Metaboliten sowohl im Bartlett-Test (Chi-Quadrat = 412, $p < .01$), als auch im KMO-MSA (0.724, $p < .01$) darauf hin, dass sich das Modell für eine Hauptkomponentenanalyse eignet. Drei Komponenten ergaben einen Eigenwert > 1 , wovon die ersten beiden Hauptkomponenten 60 % der Varianz erklärten. Allerdings konnte hier keine Auftrennung der Kohorte in die jeweiligen Studienarme erzielt werden. Dies ist in Abbildung S1 im Anhang dargestellt.

Eine PCA der 57 signifikant unterschiedlichen Metaboliten zum Zeitpunkt V4 wies sowohl mit dem Bartlett-Test (Chi-Quadrat = 877, $p < .01$), als auch mit dem KMO-MSA (0.955, $p < .01$) darauf hin, dass sich das Modell für eine Hauptkomponentenanalyse eignet. Insgesamt wurden 12 Hauptkomponenten mit einem Eigenwert über 1 erhoben. Davon erklärten die ersten beiden Hauptkomponenten bereits 49 % der Varianz. Somit wurde eine zwei Faktor-Lösung zur Aufteilung der WAS Kohorte in einem Streudiagramm in Abbildung 17 durchgeführt. Unter Betrachtung der ersten Hauptkomponente ließ sich ermitteln, dass sie insbesondere mit einer positiven Ausprägung der langkettigen PC und Sphingolipide charakterisiert ist. Dies unterstreicht das Ergebnis des metabolomischen Profils, wonach sich ein distinktes Lipidprofil zum Zeitpunkt V4 ermitteln lässt. Im Hinblick auf die zweite Hauptkomponente hat sich gezeigt, dass sie mit einer positiven Ausprägung von Aminosäuren charakterisiert ist (Abbildung 17). Bei näherer Untersuchung der zweiten Hauptkomponente wurden die BCAA als besonders maßgebliche Metaboliten des Aminosäurenprofils zur Charakterisierung der PC2 ermittelt. Letztlich wurde eine PCA mit 23 signifikanten Metaboliten zum Zeitpunkt V5 gerechnet. Sowohl der Bartlett-Test (Chi-Quadrat = 775, $p < .01$), als auch das KMO-MSA (0.357, $p < .01$) weisen darauf hin, dass sich das Modell mit 23 Metaboliten zum Zeitpunkt V5 eignet, um ein Lipidprofil und ein Aminosäurenprofil mittels einer PCA zu erheben. Vier Komponenten ergaben einen Eigenwert > 1 , wovon die ersten beiden 64 % der Varianz erklärten. Hier konnte keine Diskrimination der Kohorte in die jeweiligen Studienarme gezeigt werden. Dies ist in Abbildung S2 im Anhang hinterlegt.

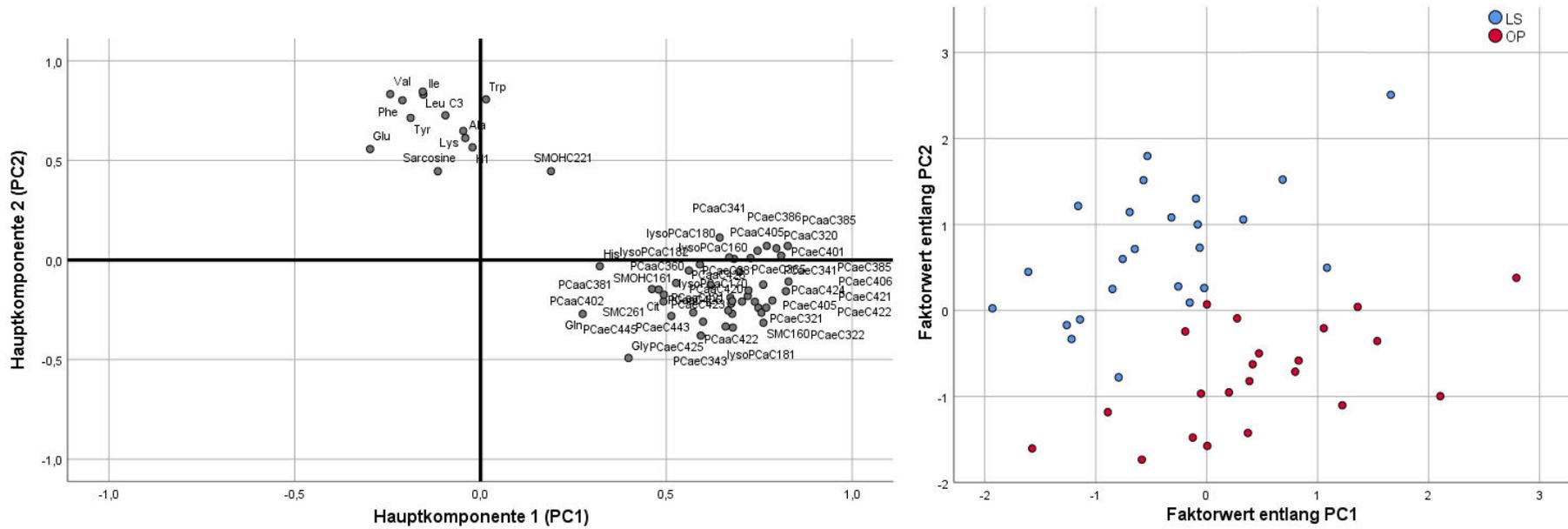


Abbildung 17 Hauptkomponentenanalyse mit 57 Metaboliten, die einen signifikanten Unterschied zwischen der LS- und der OP Gruppe zum Zeitpunkt V4 aufzeigen (li.). Streudiagramm aus den ermittelten Faktorenwerten (FAC) der einzelnen Studienarme (re.).

Aufgrund der bekannten Assoziation der BCAA mit der Insulinresistenz und der deutlichen Korrelation der BCAA mit der zweiten Hauptkomponente wurde der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit neben der Charakterisierung der Lecithine, auf die nähere Beschreibung der BCAA gelegt. Alterationen der BCAA wurden sowohl auf eine Abnahme der einzelnen Aminosäuren, als auch deren kumulativer Skalenwert bzw. *Summenscore* untersucht, ein verbreitetes Verfahren der Metabolomik darstellt [85].

Tabelle 8 Verlauf der metabolomischen Parameter der LS- und OP Gruppe, jeweils in Klammern 95% CI. Bei einem p-Wert < 0.05 wird der Gruppenunterschied als signifikant angenommen.

Mann-Whitney U Test	V2			V4			V5		
	LS	OP	p-Wert	LS	OP	p-Wert	LS	OP	p-Wert
Isoleucin [μM]	93	81	0.32	90	65	<0.01	67	61	0.46
Leucin [μM]	165	146	0.18	168	122	<0.01	135	128	0.52
Valin [μM]	332	289	0.43	305	212	<0.01	228	212	0.26
Summe BCAA [μM]	548	503	0.65	562	400	<0.01	415	423	0.44

Tabelle 8 stellt die Mittelwerte der einzelnen BCAA zu den jeweiligen Zeitpunkten dar. Insbesondere kann anhand der Darstellung verdeutlicht werden, dass die Veränderung der BCAA nicht durch eine dominante Aminosäure herbeigeführt wird. Stattdessen nehmen die drei BCAA konkordant ab.

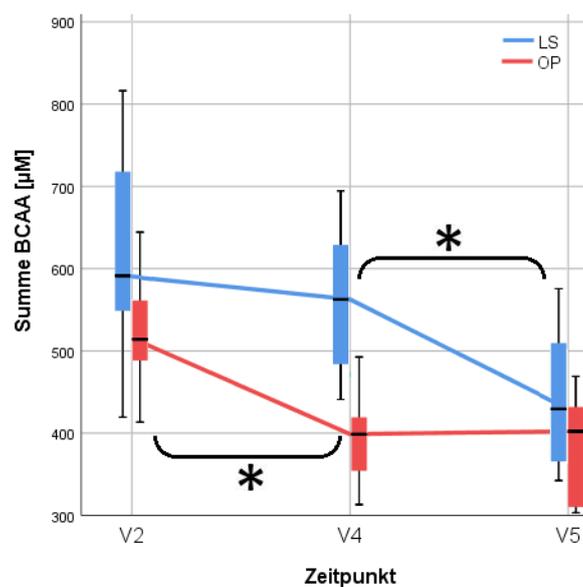


Abbildung 18 Zeitlicher Verlauf der BCAA der LS- und der OP Gruppe.

In Abbildung 18 wird der Verlauf der BCAA als *Summenscore* dargestellt. Hier lässt sich erkennen, dass lediglich die bariatrische Operation gegenüber der intensivierten Lebensstiltherapie zu einer signifikanten Abnahme der BCAA führt. Allerdings lässt sich ein leichter Abfall der BCAA nach einem Jahr der konservativen Therapie festhalten. Darüber hinaus lässt sich eine Ähnlichkeit im Muster des Verlaufs der metabolischen Parameter in Abbildung 18 mit dem Verlauf des Gewichts und der konventionellen Stoffwechselfparameter in Abbildung 9 und Abbildung 10 feststellen. Diese Vergleichbarkeit soll im Folgenden näher untersucht werden.

3.1.3 Korrelation der verzweigtkettigen Aminosäuren mit der Insulinresistenz vor und nach den Interventionen

Im nächsten Schritt sollen die Zusammenhänge der gemessenen Merkmale mittels Methoden der bivariaten Statistik näher beleuchtet werden. Dazu verdeutlicht die Berechnung des Bestimmtheitsmaßes R^2 und der graphischen Darstellung der Regressionsgeraden den Zusammenhang zweier Merkmale. Hieraus lässt sich die Effektstärke nach Cohen 1992 berechnen [133, 137]. Zur besseren Darstellung der einfachen linearen Regression werden die Daten beider Studienarme in einem gemeinsamen Streudiagramm illustriert. Dabei führt eine weite Streuung der Absolutwerte zu einer breiten Distribution und ermöglicht somit eine exakte Berechnung der linearen Regression. Im Fall der WAS sind sowohl zum Zeitpunkt der Randomisierung, als auch zwei Jahre nach Randomisierung überwiegend nahe gelegene Absolutwerte von BMI, HOMA-IR und *Summe BCAA* zu finden. Die dazugehörigen Regressionsmodelle zu den Zeitpunkten V2 und V5 sind im Anhang als Abbildung S3, S4, S5 und S6 hinterlegt.

Hingegen liegt zum Zeitpunkt V4 die größtmögliche klinische Heterogenität und die größtmögliche Verteilung der Absolutwerte vor. Das Regressionsmodell zwischen dem BMI und dem HOMA-IR resultiert in einem R^2 von 0,516 mit $p < .01$. Somit ist die einfache lineare Regression mit dem BMI als unabhängige Variable und dem HOMA-IR als abhängige Variable zum Zeitpunkt V4 signifikant. 51,6 % der Varianz des HOMA-IR können über den BMI erklärt werden. Nach Cohen 1992 entspricht dies mit einem $f^2 = 1,06$ einem starken Effekt (Abbildung 19) [133].

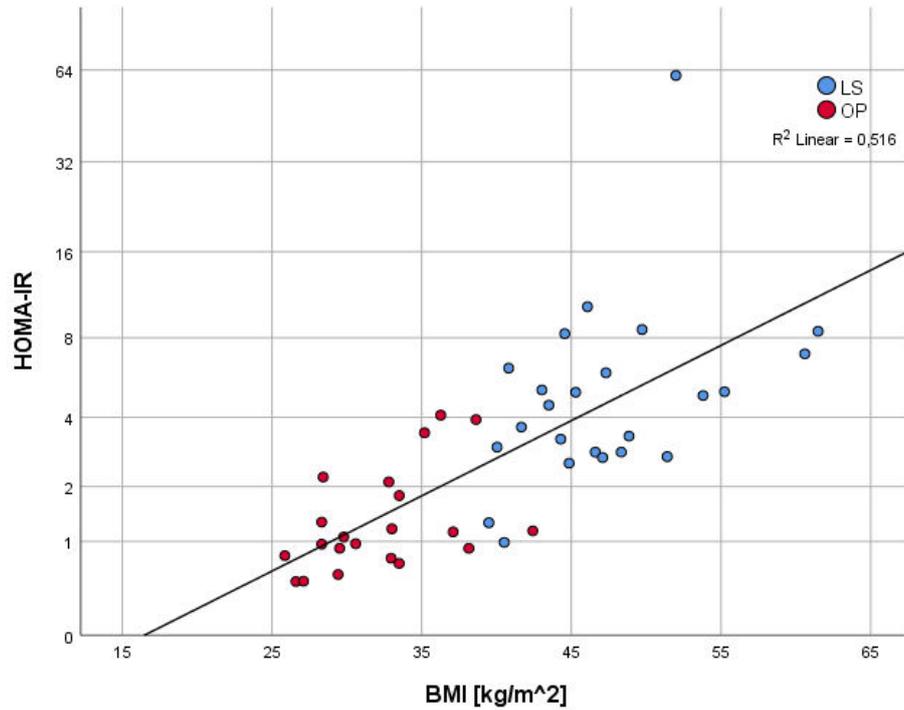


Abbildung 19 Einfaches lineares Regressionsmodell zwischen BMI und HOMA-IR der LS- und OP Gruppe zum Zeitpunkt V4.

Bei näherer Betrachtung der Verläufe des BMI und der BCAA resultiert, im Vergleich zu der bivariaten Korrelationsanalyse zwischen dem BMI und dem HOMA-IR, ein geringeres Bestimmtheitsmaß.

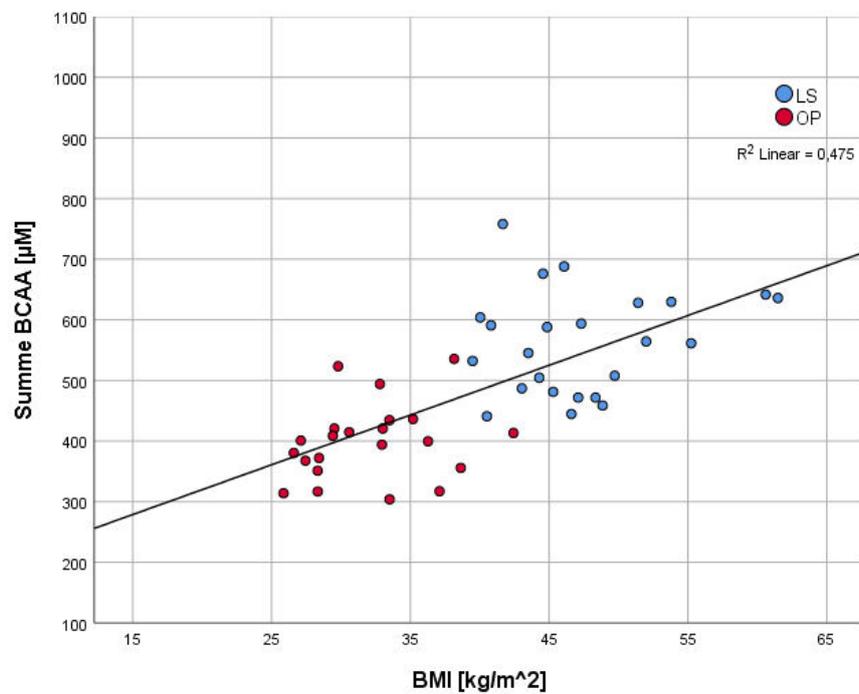


Abbildung 20 Einfaches lineares Regressionsmodell zwischen BMI und Summe BCAA der LS- und OP Gruppe zum Zeitpunkt V4.

Das R^2 liegt zum Zeitpunkt V4 bei 0,475 mit $p < .001$. Somit ist die einfache lineare Regression mit dem BMI als unabhängige Variable und den BCAA als abhängige Variable signifikant. Es können 47,5 % der Varianz der BCAA über den BMI erklärt werden, was mit einer Effektstärke von $f^2 = 0,9$ einem starken Effekt entspricht (Abbildung 20) [133]. Zusammengefasst zeigen sowohl der HOMA-IR, als auch die BCAA eine direkte Korrelation mit dem BMI. Anhand der Daten der WAS stellt der HOMA-IR in den abgebildeten Bereichen allerdings eine stärkere Korrelation mit dem BMI dar, als die BCAA mit dem BMI, was im weiteren Verlauf diskutiert wird.

Aufgrund einer nicht-ausreichenden Gewichtsabnahme in der LS Gruppe ließen sich Effekte der RYGB Operation, welche unabhängig von dem Gewichtsverlust sind, innerhalb der WAS nicht adäquat ermitteln. Zur Untersuchung dieser Effekte erfolgte der beschriebene Tierversuch als translationaler Ansatz.

3.2 Ergebnisse des Tiermodells

Nach Randomisierung von 13 Tieren erfolgte an sechs ein RYGB Eingriff. Sieben Tiere erfuhren eine gewichtsangepasste Restriktion der Ernährung zur Vergleichbarkeit mit der operativen Gruppe.

3.2.1 Veränderungen des Gewichts durch die Interventionen

Zunächst wurden das Ausgangsgewicht und das Gewicht vier Wochen nach Beginn der Intervention festgehalten. In Tabelle 9 ist sowohl der Gewichtsverlauf, als auch die Signifikanz der Gruppenunterschiede dargestellt.

Tabelle 9 Klinische Parameter des untersuchten Tiermodells.

Mann-Whitney U Test	BWM_rat	RYGB_rat	p-Wert
Gewicht [g] vor Intervention	481,9	486,8	0.73
Gewicht [g] vier Wochen nach Intervention	476,4	451,3	0.36
Gewichtsverlust [g]	5,5	35,5	0.03
Gewichtsverlust [%]	1,1	7,3	0.04

Nach einer Woche, in der die RYGB_rat Gruppe an Gewicht verloren hatte, stagnierte das Gewicht der Gruppe. Mithilfe eines fehlenden signifikanten Unterschieds vor Beginn der Intervention und vier Wochen nach Intervention, wird die prinzipielle Vergleichbarkeit innerhalb des Tiermodells ermöglicht. Insbesondere stellt dieser

Versuch ein entscheidendes Instrument im Hinblick auf die Übertragbarkeit von metabolomischen Veränderung im Tiermodell nach bariatrischer Operation gegenüber humanen Daten und auf die Untersuchung des Gewichtsverlust-unabhängigen Effekts der RYGB Operation dar [119, 138].

3.2.2 Veränderungen des Metaboloms durch die Interventionen

Analog zur WAS Kohorte erfolgte die Untersuchung des Metaboloms mit der gleichen Methodik. Ein Vergleich des Metaboloms von Menschen mit Ratten wurde im Sinne eines translationalen Ansatzes bereits mehrfach in der Adipositasforschung publiziert [69, 119]. Nach Berücksichtigung der LOD wurden 131 Metaboliten valide gemessen und in die Auswertung eingeschlossen. 62 der 131 Metaboliten wiesen einen signifikanten Unterschied zwischen der BWM_rat und der RYGB_rat Gruppe auf. Hier zeigt sich sowohl eine deutliche Separation einzelner Metabolite, als auch des vollständigen Lipidprofils. Im Vergleich zur konservativ geführten Gruppe zeigt sich, vergleichbar zur humanen Kohorte eine signifikante Erhöhung langkettiger PC in der chirurgischen Gruppe [128]. Analog zur WAS Kohorte sind in Abbildung 21, die 57 Metabolite dargestellt, welche einen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsarmen aufweisen. Bei näherer Betrachtung der Verteilung der signifikanten Metaboliten in Abbildung 22 werden die zusammenhängenden Substanzklassen des Lipidprofils genauer hervorgehoben. Hierbei zeigen sich PC mit 42 Kohlenstoffatomen und entweder einer Ester- oder einer Ether-Bindung in vermehrter Konzentration innerhalb der chirurgischen Gruppe. Im Gegensatz zur humanen Kohorte zeigen sich deutlich weniger signifikante Unterschiede im Profil der Aminosäuren. Insbesondere zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den verzweigtkettigen Aminosäuren. Dies kann einerseits an der gleichmäßigen Abnahme der BCAA in beiden Gruppen liegen und würde den Erfolg der konservativen Therapie unterstreichen. Andererseits kann dies durch eine initial fehlende Vermehrung der BCAA vor Therapie und damit einen fehlenden Effekt der Maßnahmen auf den Stoffwechsel verzweigtkettiger Aminosäuren bedingt sein [139].

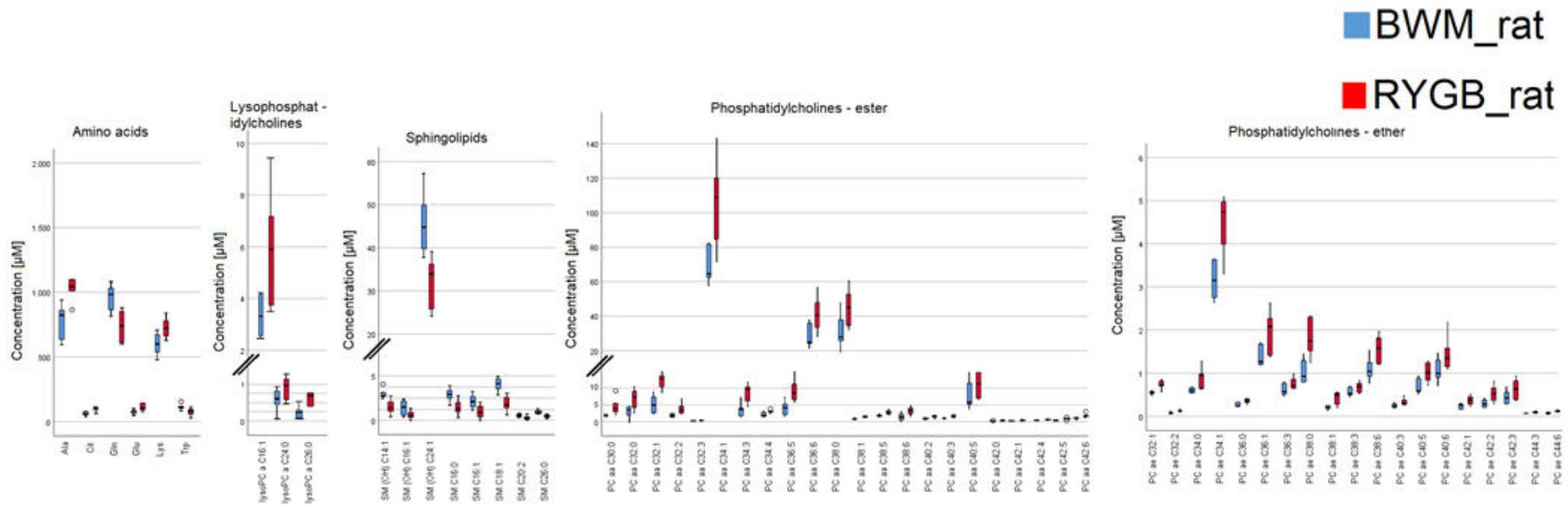


Abbildung 21 Metabolisches Profil des Tiermodells vier Wochen nach Beginn der Interventionen. 62 Metaboliten mit einem signifikanten Gruppenunterschied zwischen RYGB_rat und BWM_rat. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.

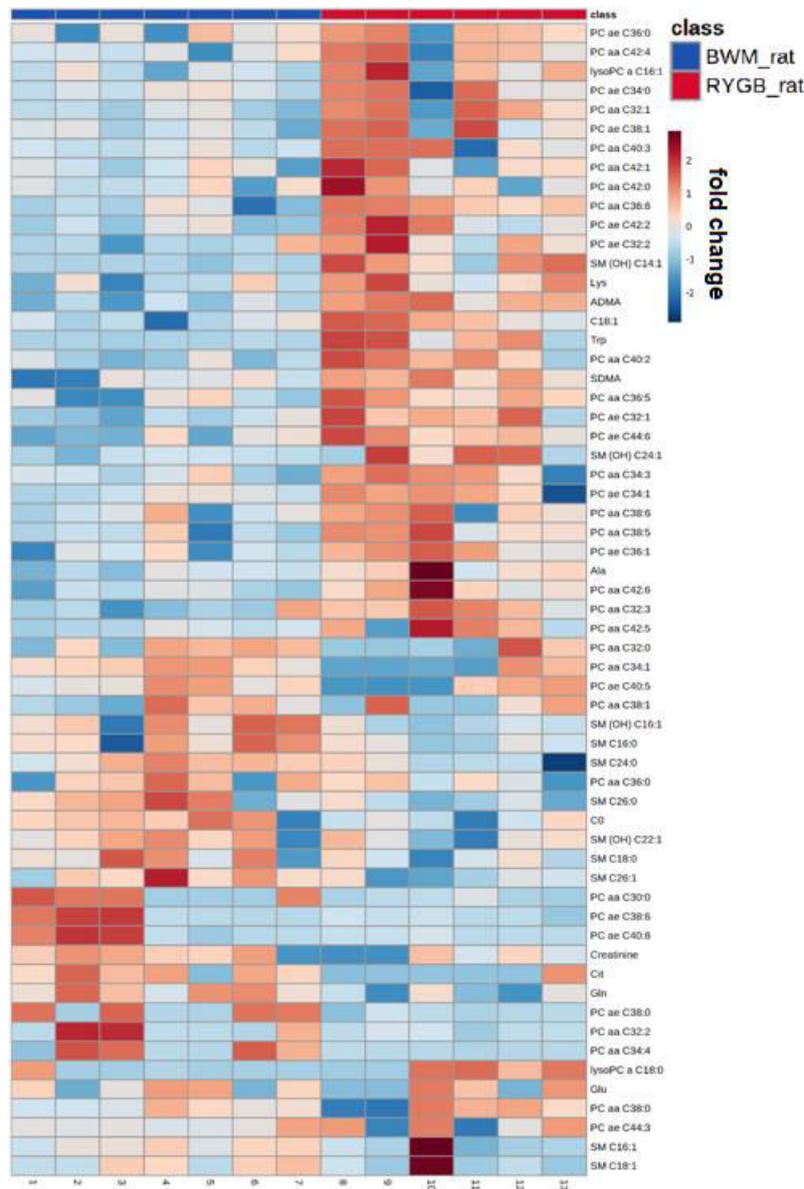


Abbildung 22 Hierarchisches Cluster – Modell der skalierten relativen Häufigkeit der 62 Metaboliten mit einem signifikanten Unterschied zwischen der BWM_rat Gruppe und der RYGB_rat Gruppe. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.

Insgesamt lässt sich eine Verschiebung des metabolomischen Profils nach bariatrischer Operation gegenüber der konservativen Therapie beschreiben, welches im weiteren Verlauf der Arbeit näher charakterisiert wird. Das resultierende Lipidprofil kontrastiert an dieser Stelle erneut den gravierenden Effekt der RYGB Operation auf den Stoffwechsel niedermolekularer Blutbestandteile.

Als nächstes erfolgte vergleichbar zur humanen Kohorte die Charakterisierung der signifikanten Metaboliten in funktionelle Substanzklassen mittels Hauptkomponenten-

analysen. Eine PCA der 62 signifikant unterschiedlichen Metaboliten wies sowohl mit dem Bartlett-Test (Chi-Quadrat = 781, $p < .01$), als auch mit dem KMO-MSA (0.829, $p < .01$) darauf hin, dass sich das Modell für eine Hauptkomponentenanalyse eignet. Insgesamt wurden 8 Hauptkomponenten mit einem Eigenwert > 1 erhoben. Davon erklärten die ersten beiden Hauptkomponenten bereits 74 % der Varianz. Somit wurde eine zwei Faktor-Lösung durchgeführt um die Tierkohorte in einem Streudiagramm aufzuteilen. Unter Betrachtung der ersten Hauptkomponente ließ sich ermitteln, dass sie insbesondere mit einer negativen Ausprägung der Sphingolipide charakterisiert ist (Abbildung 23). Im Hinblick auf die zweite Hauptkomponente hat sich keine eindeutige Substanzklasse abgrenzen lassen. Vielmehr führen hohe Konzentrationen der langkettigen Phosphatidylcholine mit Ester- oder Ether Bindung, sowie niedrige Konzentrationen der Sphingolipide zur positiven Charakterisierung auf PC1, welche 52 % der Varianz erklärt.

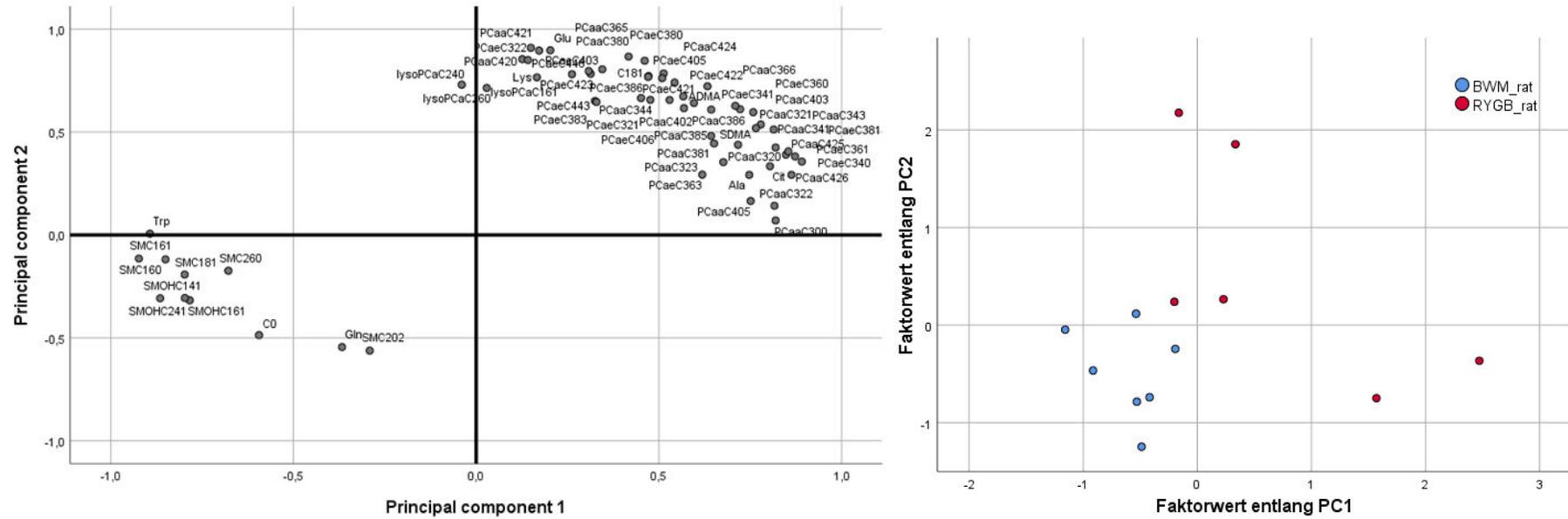


Abbildung 23 Hauptkomponentenanalyse mit 62 Metaboliten, die einen signifikanten Unterschied zwischen der BWM_rat- und der RYGB_rat Gruppe aufzeigen (li.). Streudiagramm aus den ermittelten Faktorenwerten (FAC) der einzelnen Studienarme (re.).

3.3 Übereinstimmungen der Ergebnisse der WAS und des Tiermodells

Im weiteren Verlauf wurden die Ergebnisse der humanen Kohorte mit dem Tiermodell verglichen und auf Zusammenhänge untersucht, um einen potentiellen Effekt der RYGB Operation unabhängig vom Gewichtsverlust zu beleuchten.

3.3.1 Ähnlichkeiten der Lipidprofile zwischen WAS und dem Tiermodell

Die Studienvsiste V4 wurde hier als am ehesten geeigneter Zeitpunkt für den Vergleich gewählt, da hier die größtmögliche Heterogenität der WAS Kohorte vorlag. Die 57 signifikant unterschiedlichen Metaboliten zum Zeitpunkt V4 wurden zusammen mit den 62 signifikant unterschiedlichen Metaboliten im Tiermodell auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede untersucht. Hier ließen sich 31 Metaboliten ermitteln, die zwischen dem jeweils konservativen Studienarm und dem jeweils operativen Studienarm sowohl in der humanen Kohorte als auch im Tiermodell unterscheiden (Abbildung 24).

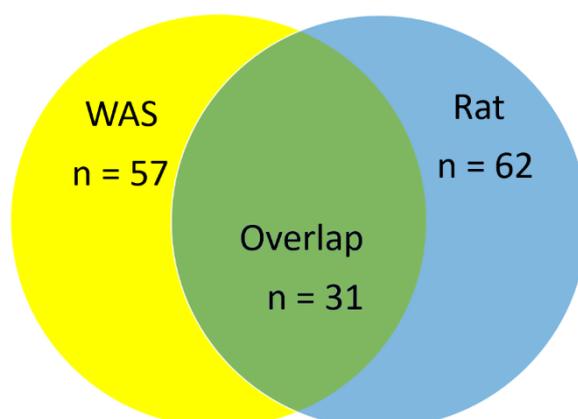


Abbildung 24 Venn Diagramm von Metaboliten, welche sowohl einen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsarmen der WAS Kohorte zum Zeitpunkt V4 aufwiesen, als auch einen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen am Tiermodell aufwiesen.

3.3.2 Anstieg der Lecithine nach RYGB Operation gegenüber konservativer Therapie

Als nächstes erfolgte die Untersuchung, ob die Modalität der Veränderung der 31 Metaboliten ähnlich ist. Hier zeigte sich, dass 25 Metaboliten zwischen beiden Kohorten eine konkordante Veränderung aufweisen, während sich sechs Metaboliten diskordant verändern. In Tabelle 10 werden die signifikant unterschiedlichen Metaboliten der jeweiligen Kohorten aufgeteilt auf ihre biochemischen Kategorien dargestellt. Metabolite, welche in der WAS und im Tiermodell überlappen, sind

verstärkt hervorgehoben. Die Veränderung der überlappenden Metaboliten in den jeweiligen Konstellationen ist mit einem Pfeil hinterlegt. Hierbei wird stets die Perspektive des jeweiligen chirurgischen Studienarms (OP und RYGB_rat) gegenüber dem jeweiligen konservativen Studienarm, (LS und BWM_rat) dargestellt. Die Darstellung alleinstehender Metaboliten, in dem Fall der Acylcarnitine, C3, C0 und C18:1; der biogenen Amine Sarcosin, ADMA und SDMA und der Hexose wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit ausgeschlossen.

Im Hinblick auf überschneidende Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den Lipid- und Aminosäureprofilen konnte dargestellt werden, dass sechs Aminosäuren in beiden Kohorten überlappen. Allerdings verhalten sich lediglich zwei davon, nämlich Tryptophan und Citrullin konkordant in den jeweiligen Kohorten. Bei näherer Betrachtung der Lysophosphatidylcholine kann festgestellt werden, dass keine Überschneidung zwischen der humanen Kohorte und dem Tiermodell besteht. Elf langkettige PC mit Ester Bindungen überlappen in beiden Kohorten. Alle elf Metaboliten weisen eine konkordante Veränderung in beiden Kohorten auf. Zwölf langkettige PC mit Ether Bindungen überlappen, wobei vergleichbar zu den PC mit Ester Bindung, alle überlappenden Metaboliten konkordant alterieren. Letztlich überlappen zwei Sphingolipide in den entsprechenden Kohorten. Beide alterieren jedoch diskordant.

Tabelle 10 Signifikante Metabolite der humanen Kohorte und des Tiermodells. Die Pfeilrichtung gibt innerhalb der jeweiligen Kohorte eine erhöhte bzw. verringerte Konzentration des Metaboliten in der chirurgisch behandelten gegenüber der konservativ geführten Gruppe an. Fett markierte Metaboliten überlappen in beiden Kohorten konkordant.

Aminosäuren		Lysophosphatidylcholine		Phosphatidylcholine – Ester		Phosphatidylcholine – Ether		Sphingolipide	
WAS	Ratte	WAS	Ratte	WAS	Ratte	WAS	Ratte	WAS	Ratte
Gly ↑		lysoPC a C16:0 ↑		PC aa C36:0 ↑		PC ae C34:3 ↑		SM (OH) C22:1 ↓	
His ↑		lysoPC a C17:0 ↑		PC aa C42:2 ↑		PC ae C36:5 ↑		SM C24:1 ↑	
Ile ↓		lysoPC a C18:0 ↑		PC aa C32:0 ↑ ↑ PC aa C32:0		PC ae C38:5 ↑		SM C26:1 ↑	
Leu ↓		lysoPC a C18:1 ↑		PC aa C34:1 ↑ ↑ PC aa C34:1		PC ae C40:1 ↑		SM (OH) C16:1 ↑ ↓ SM (OH) C16:1	
Val ↓		lysoPC a C18:2 ↑		PC aa C38:1 ↑ ↑ PC aa C38:1		PC ae C42:5 ↑		SM C16:0 ↑ ↓ SM C16:0	
Phe ↓			↑ lysoPC a C16:1	PC aa C38:5 ↑ ↑ PC aa C38:5		PC ae C44:5 ↑		↓ SM (OH) C14:1	
Tyr ↓			↑ lysoPC a C24:0	PC aa C40:2 ↑ ↑ PC aa C40:2		PC ae C32:1 ↑ ↑ PC ae C32:1		↓ SM (OH) C24:1	
Trp ↓ ↓ Trp			↑ lysoPC a C26:0	PC aa C40:5 ↑ ↑ PC aa C40:5		PC ae C32:2 ↑ ↑ PC ae C32:2		↓ SM C16:1	
Lys ↓ ↑ Lys				PC aa C42:0 ↑ ↑ PC aa C42:0		PC ae C34:1 ↑ ↑ PC ae C34:1		↓ SM C18:1	
Ala ↓ ↑ Ala				PC aa C42:1 ↑ ↑ PC aa C42:1		PC ae C38:1 ↑ ↑ PC ae C38:1		↓ SM C20:2	
Cit ↑ ↑ Cit				PC aa C42:4 ↑ ↑ PC aa C42:4		PC ae C38:6 ↑ ↑ PC ae C38:6		↓ SM C26:0	
Gln ↑ ↓ Gln				PC aa C42:5 ↑ ↑ PC aa C42:5		PC ae C40:5 ↑ ↑ PC ae C40:5			
Glu ↓ ↑ Glu				PC aa C42:6 ↑ ↑ PC aa C42:6		PC ae C40:6 ↑ ↑ PC ae C40:6			
				↑ PC aa C30:0		PC ae C42:1 ↑ ↑ PC ae C42:1			
				↑ PC aa C32:1		PC ae C42:2 ↑ ↑ PC ae C42:2			
				↑ PC aa C32:2		PC ae C42:3 ↑ ↑ PC ae C42:3			
				↑ PC aa C32:3		PC ae C44:3 ↑ ↑ PC ae C44:3			
				↑ PC aa C34:3		PC ae C44:6 ↑ ↑ PC ae C44:6			
				↑ PC aa C34:4		↑ PC ae C34:0			
				↑ PC aa C36:5		↑ PC ae C36:0			
				↑ PC aa C36:6		↑ PC ae C36:1			
				↑ PC aa C38:0		↑ PC ae C36:3			
				↑ PC aa C38:6		↑ PC ae C38:0			
				↑ PC aa C40:3		↑ PC ae C38:3			
						↑ PC ae C40:3			

4 Diskussion

Metabolomische Studien konnten in den vergangenen Jahren die Forschung zu kardio-vaskulären und metabolischen Erkrankungen bereichern. Die Mehrzahl der metabolomischen Untersuchungen legt dabei ihren Schwerpunkt auf die Atherosklerose und die koronare Herzerkrankung [81, 82, 140]. Hingegen existieren wenige Studien zum Metabolom insulinresistenter Adipositas-Patienten und zu Konsequenzen der multimodalen Adipositas-therapie auf das Metabolom [141]. Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammengefasst und diskutiert.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der WAS und des Tiermodells

In der humanen Kohorte hat die konservative Therapie in Zusammenschau der Ergebnisse von 36 Monaten zu keiner signifikanten Besserung des Gewichtes, des Zucker-, oder des Fettstoffwechsels geführt. Erst der bariatrische Eingriff führte sowohl in der LS-, als auch bereits im ersten Schritt in der OP Gruppe zu einer Verbesserung dieser Parameter [116]. Mittels der deskriptiven Statistik ließen sich gruppenabhängige Effekte erkennen, die sowohl den Verlauf des absoluten Gewichtes, des EBW und EBWL, als auch des Zucker- und Fettstoffwechsels beschreiben. Im ersten Jahr zeigte sich in der LS Gruppe keine signifikante Abnahme von BMI, EBW, EBWL, Insulinresistenz gemessen am HbA1c und HOMA-IR, den IDF 2005 Kriterien, den BCAA und den Phospholipiden. Im zweiten Jahr hingegen kam es nach der Operation zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung dieser Parameter. In der OP Gruppe zeigte sich dieses Muster bereits im ersten Jahr. Diese abnehmende Tendenz setzte sich im zweiten Jahr nicht fort. Die gemessenen Parameter stagnierten annähernd auf dem Niveau, welches bereits ein Jahr nach der Operation erreicht wurde. Eine Ausnahme stellen hier die Lecithine und das HDL-C dar, die sowohl im ersten, als auch im zweiten Jahr nach der bariatrischen Operation anstiegen. Anhand der univariaten Statistik wurde gezeigt, dass der Unterschied zwischen der LS- und OP Gruppe zum Zeitpunkt der größtmöglichen Heterogenität der Kohorte in allen Merkmalen außer der Nüchtern glukose signifikant war. Über den Beobachtungszeitraum zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede innerhalb der Studienarme. Während der Unterschied innerhalb der LS Gruppe im ersten Jahr nicht signifikant war, zeigte sich im zweiten Jahr ein signifikanter Unterschied in den erhobenen Variablen. Innerhalb der

OP Gruppe zeigte sich ein entgegengesetztes Bild. Hier war der zeitliche Unterschied bereits nach dem ersten Jahr signifikant.

Unter der Prämisse, dass die konservative Therapie zu keinem signifikanten Gewichtsverlust und zu keiner Verbesserung des Zucker- und Fettstoffwechsels geführt hat, ergaben sich zahlreiche Veränderungen im Metabolom adipöser Patienten nach konservativer gegenüber chirurgischer Therapie. Nach konservativer Therapie zeigten sich gegenüber der chirurgischen Therapie eine Verschiebung der Abundanzen sowie signifikante Unterschiede in 57 Metaboliten aller gemessenen Substanzklassen. Ein vergleichbar ausgeprägter Unterschied im Metabolom zum Zeitpunkt der Randomisierung, sowie zur Abschlussvisite blieb aus. Eine Hauptkomponentenanalyse der 57 signifikant unterschiedlichen Metaboliten zum Zeitpunkt V4 ergab mit einem Lipidprofil und einem Aminosäureprofil zwei biochemisch differenzierbare Substanzklassen, welche die Studienarme voneinander separieren konnten. Anhand der Eigenwerte und der erklärten Varianz von PC1 und PC2 ließ sich die OP Gruppe mithilfe des resultierenden Lipidprofils deutlicher von der LS Gruppe separieren, als mithilfe des Aminosäureprofils. Im Vergleich zum konservativen Studienarm wurden im Hinblick auf zusammenhängende Substanzklassen eine signifikante Abnahme der verzweigt-kettigen Aminosäuren, sowie eine signifikante Zunahme der langkettigen PC in der chirurgischen Gruppe festgestellt. Im Vergleich zum Zeitpunkt V4 wurde zum Zeitpunkt V5 kein signifikanter Unterschied mehr in den langkettigen PC mit Ether-Bindung ermittelt. Hier wiesen langkettige PC mit Ester-Bindung weiterhin einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen auf. Dies kann auf eine anhaltende Alteration des Fettstoffwechsels zwei Jahre nach der RYGB Operation hinweisen.

Durch die Betrachtung der Verläufe der konventionellen Stoffwechsel-Parameter werden die bisherigen Aussagen über die Effektivität der operativen Therapie gegenüber der konservativen Therapie gestützt. So wiesen bereits fehlende signifikante Unterschiede im Verlauf der konservativen Therapie in nahezu allen Merkmalen auf eine Unterlegenheit der intensivierten konservativen Therapie hin. Demgegenüber zeigte die operative Therapie signifikante Unterschiede mit hohen Effektstärken in allen Merkmalen außer der Nüchtern glukose [133].

Mit Hilfe der bivariaten Statistik konnte eine lineare Abhängigkeit von BMI, HOMA-IR und *Summe BCAA* beschrieben werden. Dabei erbrachte das Modell einzig zum Zeitpunkt V4 signifikante Unterschiede mit hoher Effektstärke. Das Bestimmtheitsmaß zwischen dem BMI und dem HOMA-IR zum Zeitpunkt der größtmöglichen Heterogenität der Kohorte resultierte in einer hohen Effektstärke. Hingegen ergab das Bestimmtheitsmaß zwischen dem BMI und der *Summe BCAA* lediglich eine mittlere Effektstärke. Eine Gegenüberstellung der Korrelationen zwischen dem BMI mit dem HOMA-IR sowie dem BMI mit den BCAA als *Summenscore* deutete auf eine potentielle Vergleichbarkeit dieser metabolomischen Parameter als Merkmale der Insulinresistenz hin. Anhand der Effektstärke korreliert der HOMA-IR allerdings stärker mit dem BMI, als die BCAA mit dem BMI. Insgesamt lässt sich der Verlauf der Insulinresistenz durch metabolomische Parameter ähnlich zu dem HOMA-IR charakterisieren. Allerdings zeigt sich der HOMA-IR ungeachtet des technischen und personellen Aspektes als besseres Korrelat zum BMI, als die BCAA im beobachteten Wertebereich. Eine maßgebliche Korrelation zwischen dem HOMA-IR und den BCAA wurde bereits in mehreren großangelegten Untersuchungen, wie der *Framingham Heart Study* festgestellt. Darüber hinaus konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass sich erhöhte Konzentrationen von BCAA negativ auf die Insulinsensitivität auswirken [98, 104, 105]. Zusammengefasst reihen sich die ermittelten Ergebnisse konsensuell in Voruntersuchungen zu der Rolle der BCAA in der Insulinresistenz ein [142, 143].

Ein methodisch vergleichbarer Versuch am Tiermodell ergab als translationaler Ansatz ebenfalls eine Vielzahl an Erkenntnissen. Hier konnten Effekte der RYGB Operation die unabhängig vom Gewichtsverlust sind, näher untersucht werden, da der Gewichtsverlauf der beiden Interventionsarme BWM_rat und RYGB_rat deutlich gezielter gelenkt werden konnte. Die Erhebung des Metaboloms vier Wochen nach der RYGB Operation bzw. nach Beginn der Nahrungsrestriktion zeigte analog zur humanen Kohorte eine unterschiedliche Verteilung der Abundanzen, sowie 62 signifikant unterschiedliche Metaboliten im direkten Gruppenvergleich. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit und dem Gewichtsverlauf ergab eine Hauptkomponentenanalyse hingegen einen deutlichen Unterschied in der Separierbarkeit der Ratten anhand des Metaboloms. Hier zeigte sich keine, mit der WAS vergleichbare Auftrennung der Studienarme in zwei biochemisch nachvollziehbare Substanzklassen. Allerdings

resultierten zwei biochemische Charakteristika, konkret eine erhöhte Konzentration an langkettigen PC und eine verringerte Konzentration an Sphingolipiden, welche mit dem postinterventionellen Zustand assoziiert sind. Es wurde hingegen festgestellt, dass unabhängig von der Modalität der Therapie, kein signifikanter Gruppenunterschied in der Nüchtern glukose oder den BCAA vorlag. Einerseits kann damit eine potentielle Vergleichbarkeit der konservativen Therapie gegenüber der bariatrischen Operation im Hinblick auf die Insulinresistenz gezeigt werden. Andererseits sind weitere translationale Ansätze mit zusätzlichen Messzeitpunkten erforderlich, um den Zucker- und Fettstoffwechsel genauer zu vergleichen.

Um den Effekt der RYGB Operation über den Gewichtsverlust hinaus näher zu untersuchen, erfolgte ein Vergleich der signifikant unterschiedlichen Metaboliten der humanen Kohorte mit den signifikant unterschiedlichen Metaboliten des Tiermodells. Es ergab sich eine deutliche Schnittmenge von Metaboliten, welche in beiden Kohorten einen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Studienarmen aufwiesen. Die Charakterisierung der überlappenden Metaboliten ergab mehrere interessante Aspekte. Beginnen mit den groben Substanzklassen zeigte sich keine deutliche Überlappung in den Aminosäuren. Hingegen zeigte der Großteil der Phospholipide eine deutliche Überschneidung. Bei den wenigen überlappenden Aminosäuren zeigten sich überwiegend gar diskordante Veränderungen zwischen der humanen Kohorte und dem Tiermodell. Demgegenüber wiesen annähernd alle überlappenden Phospholipide in eine konkordante und vermehrte Richtung in den chirurgischen Gruppen OP und RYGB_rat gegenüber den beiden konservativen Gruppen LS und BWM_rat. Trotz im weiteren Verlauf genannten Limitationen der Untersuchungen kann somit ein Effekt der RYGB Operation auf den Lipidstoffwechsel angedeutet werden, welcher unabhängig vom Gewichtsverlust ist.

Trotz der bereits beschriebenen Schwierigkeit den gewichtsverlust-unabhängigen Effekt der bariatrischen Operation mithilfe der WAS zu untersuchen, dient das Tiermodell als nützliches Instrument für diese Fragestellung. Die signifikant unterschiedliche und im weiteren Vergleich konkordante Veränderung der Lecithine in den chirurgischen Studienarmen OP und RYGB_rat weisen auf spezifische Effekte der bariatrischen Operation hin. Letztlich lässt sich der Effekt der RYGB Operation auf den Menschen

mithilfe der WAS nicht mit Sicherheit beschreiben, da die nicht-ausreichende konservative Therapie zur fehlenden Vergleichbarkeit der Studienarme geführt hat.

4.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit ähnlichen Studien

In einer Arbeit von Yoshino et al. aus dem Jahr 2020 wurde im Rahmen einer mit der WAS methodisch vergleichbaren Studie der Effekt der konservativen Therapie gegenüber der RYGB Operation bei 22 adipösen Patienten mit T2DM über sechs Monate im Hinblick auf das Gewicht und die Insulinresistenz untersucht [42]. Zusammengefasst führte die konservative Therapie zu einer Abnahme im BMI von $42,9 \frac{kg}{m^2}$ auf $35,2 \frac{kg}{m^2}$ und einer Abnahme im HbA1c von 8,0 % auf 5,6 %. Demgegenüber fiel der BMI der chirurgischen Gruppe von $43,2 \frac{kg}{m^2}$ auf $35,1 \frac{kg}{m^2}$ und der HbA1c von 7,2 % auf 6,0 %. Als Konsequenz verbesserte sich die Insulinresistenz der konservativen Studienarmen nahezu identisch, wie in den operativen Studienarmen. Die Insulinresistenz wurde hierbei mit Hilfe des *hyperinsulinemic euglycemic clamp* gemessen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Verbesserung der Insulinresistenz in erster Linie mit dem Gewichtsverlust korreliert und unabhängig von der Intervention ist. Allerdings wurden Auswirkungen der RYGB Operation beschrieben, welche unabhängig vom Gewichtsverlust waren. Dazu gehörte eine signifikant höhere Abnahme der BCAA und der C3 und C5 Acylcarnitine in der chirurgischen Gruppe gegenüber der konservativen Gruppe und Erhöhung der Gallensäuren in der chirurgischen Gruppe gegenüber einer Abnahme der Gallensäuren in der konservativen Gruppe nach sechs Monaten. Eine signifikante Verbesserung des Zuckerstoffwechsels korrelierte allerdings weder mit der Abnahme der BCAA noch mit der Zunahme der Gallensäuren. Die Autoren schlossen, dass die Verbesserung der Insulinresistenz sowie die Gewichtsabnahme in erster Hinsicht vom Gewichtsverlust und nicht von der Modalität der Therapie abhängt [42]. Eine Erhebung des gesamten Metaboloms beider Studiengruppen wäre hier äußerst interessant gewesen.

Im weiteren Vergleich untersuchte eine groß angelegte Studie, die *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) Studie seit 2000 den Zusammenhang zwischen Ernährung, Umweltfaktoren, Krebserkrankungen und weiteren *non-communicable chronic diseases* [144]. Hierbei ist es gelungen insgesamt über eine halbe Millionen Teilnehmer aus zehn europäischen Ländern einzuschließen.

Ein Teilaspekt dieser Studie waren metabolomische Messungen an einer Subkohorte von 719 Teilnehmern, die in zwei etwa gleich große Gruppen mit einerseits adipösen Patienten, andererseits gesunden, schlanken Patienten aufgeteilt waren [145]. Die Messung erfolgte mit dem gleichen Kit wie in der vorliegenden Arbeit, sodass die Methodik der beiden Studien vergleichbar ist [146]. Hierbei wurde beschrieben, dass die BCAA wie auch Alanin, Tryptophan, Glutamat und Tyrosin positiv mit dem BMI korrelieren. Hingegen korrelierten Lecithine, Glutamin, Glycin und Serin negativ mit dem BMI, womit die Resultate konsensuell zu den Ergebnissen der WAS sind. Mittels eines metabolomischen Profils wurde den BCAA in dieser Untersuchung ebenfalls eine gravierende Bedeutung in der Auftrennung der adipösen von den schlanken Patienten attestiert. Ein Nachteil im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der WAS mit der EPIC-Studie ist die Tatsache, dass der BMI, nicht aber explizit die Insulinresistenz und deren Zusammenhang mit dem Metabolom untersucht wurden [147].

Zahlreiche Versuche an adipösen Mäusen untersuchten bereits seit mehreren Jahren die Auswirkung der ernährungsbedingt-induzierten Adipositas und deren konservative, medikamentöse und chirurgische Behandlung auf den Zucker- und Fettstoffwechsel [148]. Insbesondere die Auswirkungen bariatrischer Operationen welche unabhängig vom Gewichtsverlust sind, lassen sich mithilfe konservativer Kontrollgruppen leichter untersuchen, als in humanen Kohorten. So konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die bariatrische Operation, die medikamentöse Therapie mit GLP-1 Agonisten, als auch die konservative Therapie mittels Nahrungsrestriktion, die sich an die Ernährung der chirurgischen Gruppe orientiert, zu vergleichbarer Gewichtsabnahme führen kann [117]. Zusätzlich konnte hier gezeigt werden, dass die bariatrische Operation, nicht aber eine ähnlich effektive medikamentöse gewichtsreduzierende Therapie zu einer Alteration der Genexpression in den Hunger- und Sättigungszentren im Hypothalamus führt [149]. Die Auswirkungen bariatrischer Operationen auf das Metabolom und die Hunger- und Sättigungszentren werden aktuell in weiteren tierexperimentellen Versuchen untersucht [150, 151].

4.3 Abfall der BCAA und Anstieg der Lecithine nach erfolgreicher Adipositas therapie

Unter Betrachtung aller genannten Aspekte der vorliegenden Arbeit sollen einige Schlussfolgerungen über die Bedeutung des Metaboloms und explizit der BCAA und der Lecithine für die Insulinresistenz hervorgehoben werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden Signalwege präsentiert, mittels derer Isoleucin, Leucin und Valin einen gravierenden Anteil an der Entwicklung von Insulinresistenz beitragen. Damit kann das Verständnis über die Entwicklung, Diagnose und Therapie der Insulinresistenz erweitert werden [106, 152]. Dennoch besteht weiterhin keine Klarheit darüber, ob die BCAA eine kausale Rolle in der Entwicklung der Insulinresistenz darstellen oder die Folge einer metabolischen Dysfunktion widerspiegeln [107]. In der *Framingham Heart Study* konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhter BCAA Blutkonzentration ein erhöhtes Risiko haben, innerhalb von zehn Jahren an einem T2DM zu erkranken [97]. Allerdings zeigten Untersuchungen aus Skandinavien, dass erhöhte Spiegel an BCAA lediglich bei Männern zu einer Insulinresistenz führen [153]. Demgegenüber wurden auch Daten erhoben, welche den grundsätzlichen Zusammenhang zwischen BCAA und zunehmender Insulinresistenz infrage stellen [112]. Letztlich finden sich mehr Hinweise auf eine Zunahme der Insulinresistenz mit steigenden BCAA [105].

Von besonderem Interesse für den Verlauf der Insulinresistenz sind auch die langkettigen Phosphatidylcholine bzw. Lecithine. Hierbei sollen PCs mit Esterbindung separat von solchen mit einer Ether Bindung beschrieben werden. Phosphatidylcholine mit Esterbindung werden üblicherweise als Lecithine definiert und sind prinzipiell häufiger an Zellmembranen zu finden, als Phospholipide mit Etherbindung. Die Zusammensetzung langkettiger PCs, wie den PC aa C42:Y besteht aus zwei Fettsäuren mit jeweils 18 bis 24 Kohlenstoffatomen [154]. Phosphatidylcholine mit einer Etherbindung zwischen dem Glycerin und den zwei Alkylketten sind gegenüber den PCs mit Esterbindung nicht in pflanzlichen Nahrungsmitteln zu finden [155]. Die wesentliche Funktion der langkettigen Etherlipide liegt in der Speicherung und Bereitstellung von Arachidonsäure für die Signaltransduktion [38]. Durch die kontinuierliche Konformationsänderung der Zellmembran unterliegen die einzelnen Fettsäuren der Lipiddoppelschicht einem ständigen Fluss. Die erhöhte Konzentration

der Lecithine und des HDL-C in der OP Gruppe gegenüber der LS Gruppe deckt sich mit bisherigen Ergebnissen der erwähnten Studien [40]. Konkret stellen Lecithine das wesentliche Substrat der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase dar, welche freie Cholesterine an freie Lecithine im Blut bindet und zu einer Veresterung des Cholesterins führt. Die resultierenden Cholesterinester binden an das prä-HDL Cholesterin und führen im weiteren Verlauf zur Reifung des prä-HDL Cholesterins zum bekannten HDL-C [131]. Die positive Korrelation der Lecithine mit dem HDL-C, sowie die negative Korrelation der Lecithine mit dem BMI und der Insulinresistenz wurde zwar bereits in Untersuchungen bestätigt. Es fehlen jedoch groß angelegte Studien zur Ermittlung der therapeutischen Konsequenz von erniedrigten Lecithin Konzentrationen [129]. Im Vergleich zur Vermehrung, führt ein kongenitaler Mangel der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase zu deutlich niedrigeren HDL-C Konzentrationen im Blut. Patienten mit einem angeborenen LCAT Mangel, dem sogenannten Norum-Syndrom entwickeln unter anderem in früher Kindheit eine manifeste Atherosklerose mit entsprechenden Begleiterscheinungen [40, 41].

Insgesamt resultierten die durchgeführten Interventionen in einer deutlichen Alteration der metabolomischen Profile. Ebendieser vielschichtige Charakter ist für metabolomische Merkmale typisch und zeigt erneut, dass die Metabolomik ein hochkomplexes Fachgebiet ist und aktuell nur eingeschränkt als isoliertes Kriterium verwendet werden kann. Stattdessen können die BCAA sowie die langkettigen PC als repräsentative metabolomische Merkmale gemeinsam mit klinischen und laborchemischen Merkmalen einen weiteren Einblick in den Stoffwechsel von insulinresistenten Patienten geben [156]. Abschließend soll erwähnt werden, dass im Rahmen der WAS erhöhte BCAA in einer bereits alterierten Homöostase des Stoffwechsels gemessen wurden. Inwieweit andere, teils nicht gemessene Metaboliten auf den Metabolismus der BCAA eingewirkt haben, kann nicht abschließend gesagt werden [157, 158].

Das metabolomische Profil kann behilflich sein, ein gemeinsames Muster von metabolomischen und konventionellen Merkmalen aufzuzeigen. Im vorliegenden Fall konnte mittels massenspektrometrischer Untersuchung gezeigt werden, dass die Alteration des Stoffwechsels nach einem bariatrischen Eingriff im Rahmen der vorgestellten Studie konsensuell zu der wissenschaftlichen Datenlage ist [77]. Das relativ neuartige Instrument des metabolomischen Profils wurde somit als Hilfsmittel

der Musterfindung präsentiert und sollte idealerweise in weiteren Untersuchungen als diagnostisches Instrument zur Bestimmung einer insulinresistenten Stoffwechsellage verifiziert werden [92]. Das metabolomische Profil wurde ebenfalls als mögliche Methode präsentiert, welche einerseits zwei Kohorten unterschiedlicher Spezies, wie auch zwei Studienarme gleicher Spezies voneinander unterscheiden kann. Andererseits werden dadurch wesentliche Bestandteile, die zur Auftrennung beitragen, identifiziert. Allerdings ist die Zusammenstellung funktioneller Substanzklassen des metabolomischen Profils entscheidend für dessen Aussagekraft. Hier besteht weiterhin ein großes Potential die korrekte Zusammenstellung zu identifizieren. Unter Bezugnahme auf das relativ junge Alter des Verfahrens und der Gegenüberstellung des potentiellen Nutzens in weiteren Fragestellungen, soll die Methode des metabolomischen Profils weiterhin ausgebaut werden [108-110].

4.4 Besonderheiten der Methodik

Die Metabolomik zeigte sich als vielversprechende Methode in der Identifizierung und Quantifizierung des Stoffwechsels dar. Mit anspruchsvollen Techniken, wie der Flüssigchromatographie, der Massenspektrometrie und der Kernspinresonanz-Spektroskopie werden neue Möglichkeiten geschaffen, die stoffliche Zusammensetzung von biologischen Proben zu messen [121]. Die metabolomische Analyse wird interdisziplinär verwendet, um Pathologien zu erkennen, voneinander zu differenzieren und Biomarker für Erkrankungen zu identifizieren [159]. Als deskriptiver und interpretativer Ansatz trägt die Metabolomik einen weiteren Baustein zum Verständnis von Kausalität und Konsequenz zahlreicher Erkrankungen bei [124].

Gegenüber konventionellen Messverfahren, wie optischen oder elektroanalytischen Verfahren, zeigen die chromatographischen und spektroskopischen Messverfahren in der Metabolomik mehrere Unterschiede auf. Beginnend in der Präanalytik wird im Vergleich zu konventionellen Messverfahren lediglich ein Bruchteil der Materialmenge zur Untersuchung benötigt [160]. So gelingt die qualitative und quantitative Messung bereits mit 10 Mikroliter eines Mediums. Die weitere Präprozessierung einer Probe besteht aus der Lyophilisierung der Probe sowie der Kalibrierung und der Kontrolle der Instrumente. Sowohl die dazu benötigte Expertise, als auch der kapazitative Aufwand bei jeder Messung stellt eine, im Vergleich zu konventionellen Verfahren große Heraus-

forderung an die Ressourcen des Labors dar. Insbesondere die medizinische Validität und das Qualitätsmanagement stellen aufgrund des relativ jungen Alters der Methodik ebenfalls eine große Herausforderung dar [80, 161]. Eine resultierende Vergleichbarkeit sowohl innerhalb eines Labors, als auch zwischen verschiedenen Laboren, ist einerseits gegeben. Ein externes Qualitätsmanagement, wie es in konventionellen Messverfahren beispielsweise mittels regelmäßiger Ringversuche und Audits durchgeführt wird, wird andererseits noch nicht im alltäglichen Gebrauch praktiziert [141].

Im Hinblick auf die klinische Methodik wurden alle Patienten von einem definierten chirurgischen Team des zertifizierten Referenzzentrums für Adipositaschirurgie operiert. Insbesondere bei bariatrischen und metabolischen Operationen besteht eine Vielzahl von potentiellen Fehlerquellen. Darunter seien exemplarisch diverse Möglichkeiten des perioperativen Managements wie der Lagerung, medikamentöser Führung, verschiedener Größen des Magenpouches oder verschiedener Techniken der Anastomosierung genannt [162]. In der WAS konnte dank einer gleichbleibenden Konstellation der behandelnden Ärzte eine annähernd konstante Qualität des Eingriffes gewährleistet werden.

Die durchgeführte Methodik des Tierversuchs ermöglicht mit einer gewichtsangepassten Kontrollgruppe die spezifische Charakterisierung des Metaboloms nach RYGB Operation. Die durchgeführte RYGB Operation am Tiermodell entspricht in der anatomischen Konfiguration weitgehend der humanen Situation. Da sich die Veränderungen im Stoffwechsel nach der RYGB Operation beider Spezies stark ähneln, sind die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse gut mit der WAS Kohorte vergleichbar [18, 163]. Die Blutentnahme zum Ende des Versuchs stellt ein Alleinstellungsmerkmal des translationalen Versuchs dar. Aufgrund des Blutvolumens der Tiere sind zwar größere Blutmengen im Vergleich zu humanen Kohorte nicht ohne weiteres zu erheben. Allerdings kann die zur Untersuchung des Metaboloms benötigte Menge ohne hämodynamische Konsequenzen zu mehreren Zeitpunkten abgenommen werden [119]. Die standardisierten Abläufe und Methoden sind im Tiermodell leichter anwendbar, als bei klinischen Studien, da eine die wissenschaftliche Arbeit mit Patienten, eine hohe Compliance voraussetzen. Darüber hinaus können chirurgische Eingriffe unabhängig von vorhergehenden Eingriffen und Erkrankungen einfacher durchgeführt und verglichen werden [138].

4.5 Limitationen und Stärken der Arbeit

Zu den Limitationen der Arbeit ist zunächst festzuhalten, dass die Fallzahl sowie die Verteilung der Geschlechter nicht suffizient waren, um eine Generalisierbarkeit der ermittelten Ergebnisse zu untersuchen.

Insgesamt ist als bedeutende Limitation der WAS eine nur bedingte Vergleichbarkeit der Studienarme zu konstatieren. Die LS Gruppe hat mit alleiniger intensivierter konservativer Therapie keine klinisch relevante Senkung des BMI und der BCAA, sowie keinen signifikanten Anstieg der Lecithine erreicht. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob der Vorteil für den Stoffwechsel von der Gewichtsabnahme oder primär vom operativen Eingriff abhängig ist [42, 111]. Zur Beantwortung dieser Frage ist eine umfangreichere Auswertung des Stoffwechsels beispielsweise in Urin-, und Stuhlproben erforderlich. Eine daran anknüpfende Limitation stellt in gewissem Maße die Modalität der intensivierten konservativen Therapie dar. Im Vergleich zu anderen Studien mit konservativen Therapien der Adipositas, weist die WAS einen vergleichsweise permissiven Ablauf der intensivierten konservativen Therapie auf [42]. Einerseits existierten klare Anweisungen an die Patienten bezüglich des Ess- und Bewegungsverhaltens, sowie eine regelmäßige psychiatrische Betreuung [114]. Andererseits bestand keine kontrollierte Kalorienrestriktion, sodass die tatsächliche Kalorienzufuhr der Patienten höher gewesen sein könnte. Letztlich wurde hier im Sinne einer *intention to treat*, statt einer *per protocol* Methode verfahren, da die Anforderung an die Patienten sehr hoch war und die Adhärenz der Patienten im Vordergrund stand. Zur konventionellen Messung der Insulinresistenz wurde in der Arbeit der HOMA-IR verwendet, dessen Aussagekraft jedoch limitiert ist. Etwas genauer in der Erhebung der Insulinresistenz ist der *hyperinsulinemic euglycemic clamp* [164]. Allerdings stellt dies wiederum einen invasiven Eingriff mit einhergehenden Risiken dar. Somit ist zumindest infrage zu stellen, ob dieser Test für repetitive Messungen an Patienten zumutbar und gerechtfertigt gewesen wäre [165].

Das angewandte Tiermodell spiegelt einerseits aufgrund der zusätzlichen Erkenntnisse eine deutliche Stärke der vorliegenden Arbeit wider. Andererseits ist die Fallzahl analog zur humanen Kohorte gering, was aber natürlich dadurch ausgeglichen wird, dass die Rattenkohorte aufgrund des gleichen genetischen Hintergrunds und der exakt gleichen

äußeren Rahmenbedingungen deutlich homogener ist, als die bei einer klinischen Studie mit Menschen jemals der Fall ist. Eine weitere größere Schwäche des tierexperimentellen Teils ist, dass es weder eine initiale Erhebung des Metaboloms der Ratten gegeben hat, noch eine *ad libitum* Tiergruppe mit dem entsprechenden Ernährungsprofil gab, um eine weitere Kontrolle des Gewichtsverlaufs zu gewährleisten. Somit konnte im Vergleich zu ähnlich strukturierten Untersuchungen keine umfangreiche Charakterisierung des Verlaufs bestimmter Stoffwechselfparameter erfolgen [117, 119, 166].

Die WAS, das translationale Tiermodell, sowie die vorliegende Arbeit weisen neben den genannten Limitationen eine Vielzahl an Stärken auf. Die Patienten wurden an einem seit Jahren etablierten interdisziplinären Adipositaszentrum von einem besten Stamm von ärztlichen und nicht-ärztlichen Therapeuten betreut. Die operativen Eingriffe wurden in dem hauseigenen, zertifizierten Referenzzentrum für Adipositaschirurgie durchgeführt, womit eine zu jeder Zeit bestehende, interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Fachgebiete vorhanden war. Damit hatten die Patienten eine gleichbleibende Betreuung aus Ökotrophologen, Ärzten, Psychologen, Diätassistenten und weiteren Mitarbeitern, welche die Abdeckung medizinischer und nicht-medizinischer Fragestellungen gewährleisteten [116]. Darüber hinaus zeigen sich die Rahmenbedingungen der WAS als deutliche Stärke. Diese zeichnen sich insbesondere durch den standardisierten, prospektiven und randomisiert kontrollierten Charakter mit vielzähligen Endpunkten aus. Damit erfüllt die WAS die Kriterien für eine Studie der höchsten Evidenzklasse außerhalb der Metaanalysen. Das Messverfahren des Metaboloms kann ebenfalls als Stärke aufgeführt werden. Die LC-MS/MS zeichnet sich gegenüber alternativen Verfahren durch eine hohe Sensitivität bei vergleichbar geringem Probeneinsatz aus [159, 161, 167]. So konnte eine Vielzahl an Metaboliten innerhalb einer Messung identifiziert und quantifiziert werden. Der Beobachtungszeitraum der Teilnehmer ist ebenfalls als bedeutende Stärke der Studie hervorzuheben. Die Visiten, welche für die vorliegende Arbeit von Interesse waren, deckten bereits einen Zeitraum von mindestens 36 Monaten ab. Darüber hinaus zeigt sich die Methodik am Tiermodell als wesentliche Stärke. Hier gelang es trotz der überschaubaren Fallzahl der Tiere, die gleiche operative Prozedur durchzuführen und somit eine annähernd

gleichbleibende Veränderung im Metabolom der chirurgisch behandelten Ratten zu gewährleisten.

Zuletzt ist hervorzuheben, dass zwar bereits zahlreiche Untersuchungen mit Fragestellungen zur Adipositas und Insulinresistenz bestehen. Allerdings wird mit dem Tiermodell und der WAS innerhalb einer Institution eine hohe Anzahl an Fragestellungen der Endokrinologie, Kardiologie, Chirurgie, Psychologie, Epidemiologie, Radiologie und Hepatologie abgedeckt, was eine Stärke darstellt, die von nur sehr wenigen prospektiven randomisierten Studien geleistet wurde [168].

4.6 Ausblick

Die Erhebung des Metaboloms läuft aktuell noch primär im Forschungskontext [88]. Allerdings sind bereits Ansätze zu Anwendung des metabolomischen Profils in der Primärdiagnostik, der Ansprechrate einer Behandlung, sowie der Nachsorge formuliert [82]. Entsprechend der vielschichtigen Pathophysiologie der Insulinresistenz bestehen analog zur WAS Ansätze diagnostische Methoden und Parameter, welche über die Bestimmung von hochmolekularen Strukturen auch eine Erhebung des Aminosäuren- und Lipidprofils beinhalten [169].

Da die biologische Antwort des Metaboloms auf Interventionen deutlich früher ausfallen kann, können sich Veränderungen metabolomischer Parameter im Vergleich zu konventionellen Parametern früher einstellen [100]. In einer zunehmend auf Früherkennung und Vorsorge konzentrierten Medizinwelt sind entsprechende Messungen von großer prognostischer Relevanz [170]. Eine drohende Insulinresistenz bietet hier die Möglichkeit mittels *Metabolomics* früher erkannt und entgegengewirkt zu werden [100]. Insbesondere bei longitudinal angelegten Untersuchungen an initial gesunden Menschen besteht hierbei ein erhebliches Potential Prädiktoren für die Insulinresistenz zu finden. Darüber hinaus ist das Metabolom als Prädiktor für den Erfolg einer konservativen oder chirurgischen Therapie vorstellbar [40]. Darunter kann die Veränderung des metabolomischen Profils zur Erstellung von Risikoprofilen für eine erneute Gewichtszunahme prädiktiv hervorheben [152, 171, 172].

Im Hinblick auf die Methodik kann es sich in zukünftigen Untersuchungen rentieren weitere Metaboliten der Signalwege der Insulinresistenz zu untersuchen. Beispielsweise kann eine weitere Untersuchung der Acylcarnitine, als Abbauprodukte der BCAA einen

Aufschluss über die tatsächliche Kumulation der BCAA als potentiell toxisch wirkende Produkte geben. In dieser Hinsicht sind explizit die kurzkettigen C3- und C5 Acylcarnitine für weitere Untersuchungen von Interesse [152]. Diese Überlegung trifft ebenfalls auf Metaboliten von Signalwegen zu, welche über andere Abläufe auf die Insulinresistenz einwirken. An dieser Stelle seien insbesondere die langkettigen Phosphatidylcholine und Sphingolipide genannt, welchen bereits in der vorliegenden Arbeit eine tragende Rolle zugesprochen wird [153, 173].

Für die einzelnen Fragestellungen sind weitere Untersuchungen nötig, um das volle Potential dieses spannenden Forschungsgebietes zu erkennen und ausnutzen zu können.

5 Zusammenfassung

Die Auswirkungen der chirurgischen und konservativen Adipositas­therapie auf das Metabolom sind bisher nicht eindeutig geklärt. Der Veränderung bestimmter Metaboliten, darunter den verzweigt­kettigen Aminosäuren (BCAA) und den langkettigen Phosphatidylcholinen (PC) bzw. Lecithinen, wird eine tragende Rolle in der Adipositas und der Insulinresistenz zugesprochen. Sie sind in zahlreichen Signalwegen des Zuckerstoffwechsels und des Fettstoffwechsels involviert. Eine Erhebung von metabolomischen Profilen und deren funktionelle Aufteilung in Aminosäuren- und Lipidprofile bietet eine neue Möglichkeit zur Charakterisierung des Stoffwechsels.

Die Würzburg Adipositas Studie (WAS) stellt eine randomisiert kontrollierte Studie mit 46 Patienten mit Adipositas III° dar. Über 24 Monate wurde die adipositaschirurgische Gruppe, welche primär einer *Roux-en-Y Gastric Bypass* (RYGB) Operation zugeführt wurde der konservativen Gruppe, welche primär einer intensivierten Lebensstilintervention zugeführt wurde, gegenübergestellt. Innerhalb von WAS untersucht die vorliegende Arbeit, den Verlauf konventioneller Stoffwechselfparametern wie den International Diabetes Federation 2005 Kriterien und vergleicht diese mit Veränderungen im Metabolom. 188 Metaboliten wurden dazu mittels Flüssigchromatographie und Massenspektrometrie gemessen und als metabolomische Profile abgebildet.

Die RYGB Operation führte in der chirurgischen Gruppe zu einer Abnahme des BMI von durchschnittlich $49,1 \frac{kg}{m^2}$ auf $32 \frac{kg}{m^2}$ und einer Abnahme des HbA1c von durchschnittlich 6,1 % auf 5,3 % bzw. des *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) von 5,1 auf 1,4, sowie zu einer signifikanten Verschiebung von 57 der 188 gemessenen Metaboliten führt. Die konservative Therapie führte dagegen zu keinen signifikanten Änderungen: BMI vorher $48,2 \frac{kg}{m^2}$ vs. nachher $47,5 \frac{kg}{m^2}$, HbA1c 6,2 % vs. 6,1 % bzw. HOMA-IR 7,5 vs. 7,4. Nach der RYGB Operation wurde ein signifikanter Anstieg der Lecithine sowie ein signifikanter Abfall der BCAA festgestellt, welche als mögliche Biomarker der Insulinresistenz gegenüber dem HOMA-IR verglichen wurden. Die Korrelation der Insulinresistenz mit dem BMI wurde mithilfe des HOMA-IR deutlicher abgebildet, als mit den BCAA. Aufgrund der

fehlenden Vergleichbarkeit des konservativen- gegenüber dem chirurgischen Studienarm im Hinblick auf Auswirkungen, die unabhängig vom Gewichtsverlust sind, erfolgte ein Tierversuch als translationaler Ansatz. Hierzu wurde an sechs Ratten eine RYGB Operation durchgeführt. In einer randomisierten Kontrollgruppe erhielten sieben Ratten eine an die chirurgische Gruppe angepasste Ernährung. Folglich war der Gewichtsverlauf in diesen beiden Gruppen dann auch vergleichbar. Dennoch zeigte sich ein Unterschied in 62 Metaboliten zwischen den Studienarmen des Tiermodells. Die nähere Untersuchung der signifikant unterschiedlichen Metaboliten zwischen den Studienarmen der WAS und den signifikant unterschiedlichen Metaboliten zwischen den Studienarmen des Tiermodells wies eine konkordante Erhöhung von 23 langkettigen PCs auf einen Effekt der RYGB Operation, welcher unabhängig vom Gewichtsverlust war. Hingegen zeigten die BCAA keinen signifikanten Unterschied im Tiermodell auf. Der signifikante Anstieg langkettiger PCs – besser bekannt als Lecithine – und der signifikante Abfall der BCAA konnte mit einem verbesserten Glukose- und Fettstoffwechsel im Rahmen der Gewichtsabnahme in Zusammenhang gebracht werden.

In Zusammenschau der Ergebnisse können folgende Aussagen zum aktuellen Zeitpunkt angenommen werden. Die chirurgische Therapie ist der konservativen Therapie, wie sie in der WAS durchgeführt wurde, im Hinblick auf den Gewichtsverlust und die Verbesserung der Insulinresistenz deutlich überlegen. Die Erhebung des Metaboloms bietet eine sensitive Möglichkeit Unterschiede im Stoffwechsel nach Adipositas therapie abzubilden und Metaboliten zu identifizieren, welche mit dem Zucker- und Fettstoffwechsel assoziiert sind. Die RYGB Operation kann unabhängig vom Gewichtsverlust den Fettstoffwechsel beeinflussen.

6 Angabe des Eigenanteils

Die wesentliche Aufgabe bestand in der bioinformatischen Aufarbeitung der großen Datenmenge sowohl von den Ergebnissen der Würzburg Adipositas Studie als auch der Ratten-Experimente. Daneben konnte der Doktorand die Studienärzte bei einem Teil der Studienvisiten von WAS unterstützen und bei der Präanalytik der LC-MS/MS Untersuchungen assistieren, während die Messungen selbst von der spezialisierten MT Sabine Kendl durchgeführt wurden. Für den tierexperimentellen Part wurde das RYGB-Modell von Prof. Dr. med. Seyfried aus der Abteilung für Experimentelle Chirurgie als Kooperationsprojekt mit Dr. med. Dischinger (Versorgung der Ratten, Akquirierung und Prozessierung deren Probenmaterialien) bereitgestellt. Teile der Arbeit wurden bei der Klausurtagung der MedEins des Universitätsklinikums Würzburg am 11.06.2021 vorgestellt.

7 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. *Obesity and overweight*. 2021, June 9 [cited 2022 June 6]; Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Collaboration, N.C.D.R.F., *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*, 2017. **390**(10113): p. 2627-2642.
3. Bluher, M., *Obesity: global epidemiology and pathogenesis*. *Nat Rev Endocrinol*, 2019. **15**(5): p. 288-298.
4. Adams, T.D., et al., *Long-term mortality after gastric bypass surgery*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(8): p. 753-61.
5. Chooi, Y.C., C. Ding, and F. Magkos, *The epidemiology of obesity*. *Metabolism*, 2019. **92**: p. 6-10.
6. Wirth, A.H., H., *Adipositas*. 2013: Springer.
7. Chissini, R.B.C., et al., *Cutoff values for HOMA-IR associated with metabolic syndrome in the Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA Study)*. *Nutrition*, 2020. **71**: p. 110608.
8. Ordemann, J.E., U., *Adipositas- und metabolische Chirurgie*. 2017, Berlin: Springer.
9. Tomita, M.N., T., *Metabolomics: The Frontier of Systems Biology*. 2005, Tokyo: Springer.
10. Thefeld, W., H. Stolzenberg, and B.M. Bellach, *[The Federal Health Survey: response, composition of participants and non-responder analysis]*. *Gesundheitswesen*, 1999. **61 Spec No**: p. S57-61.
11. Roberto, C., et al., *Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking*. *Lancet*, 2015(385: 2400–09).
12. Tabassum, R., et al., *Genetic architecture of human plasma lipidome and its link to cardiovascular disease*. *Nat Commun*, 2019. **10**(1): p. 4329.
13. Scheidt-Nave, C., et al., *German health interview and examination survey for adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave*. *BMC Public Health*, 2012. **12**: p. 730.
14. Collaborators, G.B.D.O., et al., *Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(1): p. 13-27.
15. Amin, T. and J.G. Mercer, *Hunger and Satiety Mechanisms and Their Potential Exploitation in the Regulation of Food Intake*. *Curr Obes Rep*, 2016. **5**(1): p. 106-12.
16. Fassnacht, M., et al., *[Arterial hypertension and subclinical Cushing's syndrome]*. *MMW Fortschr Med*, 2010. **152**(7): p. 39-41.

17. Karam, J.M., S., *Secondary causes of obesity*. Therapy, 2007. **no. 4(5)**: p. 641-650.
18. Bueter, M., F. Seyfried, and C.T. Germer, *Why Patients Lose Weight after Bariatric Operations*. Zentralblatt Fur Chirurgie, 2010. **135(1)**: p. 28-33.
19. Hussain, S.S. and S.R. Bloom, *The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity*. Int J Obes (Lond), 2013. **37(5)**: p. 625-33.
20. Hankir, M.K., et al., *Brain Feeding Circuits after Roux-en-Y Gastric Bypass*. Trends Endocrinol Metab, 2018. **29(4)**: p. 218-237.
21. Eknayan, G., *Adolphe Quetelet (1796-1874)--the average man and indices of obesity*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23(1)**: p. 47-51.
22. Faerstein, E. and W. Winkelstein, Jr., *Adolphe quetelet: statistician and more*. Epidemiology, 2012. **23(5)**: p. 762-3.
23. Lichtash, C.T., et al., *Body adiposity index versus body mass index and other anthropometric traits as correlates of cardiometabolic risk factors*. PLoS One, 2013. **8(6)**: p. e65954.
24. Sari, C.I., et al., *Android Fat Deposition and Its Association With Cardiovascular Risk Factors in Overweight Young Males*. Front Physiol, 2019. **10**: p. 1162.
25. Palmer, B.F. and D.J. Clegg, *The sexual dimorphism of obesity*. Mol Cell Endocrinol, 2015. **402**: p. 113-9.
26. Hutley, L. and J.B. Prins, *Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome*. Am J Med Sci, 2005. **330(6)**: p. 280-9.
27. Calabro, P. and E.T. Yeh, *Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ*. Subcell Biochem, 2007. **42**: p. 63-91.
28. Frank, A.P., et al., *Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks*. J Lipid Res, 2019. **60(10)**: p. 1710-1719.
29. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23(5)**: p. 469-80.
30. Bellach, B.M., H. Knopf, and W. Thefeld, *[The German Health Survey. 1997/98]*. Gesundheitswesen, 1998. **60 Suppl 2**: p. S59-68.
31. Hadjiyannakis, S., et al., *Obesity class versus the Edmonton Obesity Staging System for Pediatrics to define health risk in childhood obesity: results from the CANPWR cross-sectional study*. Lancet Child Adolesc Health, 2019. **3(6)**: p. 398-407.
32. Chiappetta, S., et al., *The Edmonton Obesity Staging System Predicts Perioperative Complications and Procedure Choice in Obesity and Metabolic Surgery-a German Nationwide Register-Based Cohort Study (StuDoQ|MBE)*. Obes Surg, 2019. **29(12)**: p. 3791-3799.

33. Gill, R.S., S. Karmali, and A.M. Sharma, *The potential role of the Edmonton obesity staging system in determining indications for bariatric surgery*. *Obes Surg*, 2011. **21**(12): p. 1947-9.
34. Nguyen, N.T., et al., *Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004*. *J Am Coll Surg*, 2008. **207**(6): p. 928-34.
35. Poznyak, A., et al., *The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(5).
36. Prospective Studies, C., et al., *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*. *Lancet*, 2009. **373**(9669): p. 1083-96.
37. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(23): p. 2211-9.
38. Lauber, C., et al., *Lipidomic risk scores are independent of polygenic risk scores and can predict incidence of diabetes and cardiovascular disease in a large population cohort*. *PLoS Biol*, 2022. **20**(3): p. e3001561.
39. Eckel, R.H., et al., *The metabolic syndrome*. *Lancet*, 2010. **375**(9710): p. 181-3.
40. Mocciaro, G., et al., *Lipidomic Approaches to Study HDL Metabolism in Patients with Central Obesity Diagnosed with Metabolic Syndrome*. *Int J Mol Sci*, 2022. **23**(12).
41. Rousset, X., et al., *Lecithin cholesterol acyltransferase: an anti- or pro-atherogenic factor?* *Curr Atheroscler Rep*, 2011. **13**(3): p. 249-56.
42. Yoshino, M., et al., *Effects of Diet versus Gastric Bypass on Metabolic Function in Diabetes*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(8): p. 721-732.
43. Boden, G. and G.I. Shulman, *Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction*. *Eur J Clin Invest*, 2002. **32 Suppl 3**: p. 14-23.
44. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haefen, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. *Lancet*, 2005. **365**(9467): p. 1333-46.
45. Seyfried, F., et al., *Gastric Bypass-Related Effects on Glucose Control, beta Cell Function and Morphology in the Obese Zucker Rat*. *Obes Surg*, 2016. **26**(6): p. 1228-36.
46. Ascaso, J.F., et al., *Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population*. *Eur J Intern Med*, 2003. **14**(2): p. 101-6.
47. Dischinger, U., et al., *GLP-1 and PYY3-36 reduce high-fat food preference additively after Roux-en-Y gastric bypass in diet-induced obese rats*. *Surg Obes Relat Dis*, 2019. **15**(9): p. 1483-1492.
48. Formiguera, X. and A. Canton, *Obesity: epidemiology and clinical aspects*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004. **18**(6): p. 1125-46.

49. Moebus, S., et al., *Assessing the prevalence of the Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III in Germany: feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices*. *Ger Med Sci*, 2006. **4**: p. Doc07.
50. Moebus, S., P. Bramlage, and K.H. Jockel, *Regional Differences in the Prevalence of the Metabolic Syndrome in Primary Care Practices in Germany In Reply*. *Deutsches Arzteblatt International*, 2008. **105**(43): p. 749-750.
51. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*, 2002. **287**(3): p. 356-9.
52. Ford, E.S., *Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(7): p. 1769-78.
53. Expert Panel on Detection, E. and A. *Treatment of High Blood Cholesterol in, Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA*, 2001. **285**(19): p. 2486-97.
54. Saklayen, M.G., *The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome*. *Curr Hypertens Rep*, 2018. **20**(2): p. 12.
55. Beaser, R.S. and P. Levy, *Metabolic syndrome: a work in progress, but a useful construct*. *Circulation*, 2007. **115**(13): p. 1812-8; discussion 1818.
56. Hwang, I.C., et al., *A Comparison of Predictability of Cardiovascular Events between Each Metabolic Component in Patients with Metabolic Syndrome Based on the Revised National Cholesterol Education Program Criteria*. *Yonsei Medical Journal*, 2011. **52**(2): p. 220-226.
57. (AWMF), A.d.W.M.F. *Interdisziplinärer Leitlinie der Qualität S3 zu "Prävention und Therapie der Adipositas"*. 2014 [cited 2022 June 22]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-0011_S3_Adipositas_Pr%C3%A4vention_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf.
58. (AWMF), A.d.W.M.F. *Ständige Kommission Leitlinien. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen*. 2018 [cited 2022 June 22]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-0011_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf.
59. Sodlerlund, A., A. Fischer, and T. Johansson, *Physical activity, diet and behaviour modification in the treatment of overweight and obese adults: a systematic review*. *Perspect Public Health*, 2009. **129**(3): p. 132-42.
60. Wu, T., et al., *Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis*. *Obes Rev*, 2009. **10**(3): p. 313-23.
61. Dischinger, U., et al., *Toward a Medical Gastric Bypass: Chronic Feeding Studies With Liraglutide + PYY3-36 Combination Therapy in Diet-Induced Obese Rats*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020. **11**: p. 598843.

62. Saunders, K.H., et al., *Obesity Pharmacotherapy*. Med Clin North Am, 2018. **102**(1): p. 135-148.
63. Stuby, J., et al., *Appetite-Suppressing and Satiety-Increasing Bioactive Phytochemicals: A Systematic Review*. Nutrients, 2019. **11**(9).
64. Middleton, K.M.R., S.M. Patidar, and M.G. Perri, *The impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: a systematic review and meta-analysis*. Obesity Reviews, 2012. **13**(6): p. 509-517.
65. Jastreboff, A.M., et al., *Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity*. New England Journal of Medicine, 2022.
66. Frias, J.P., et al., *Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2021. **385**(6): p. 503-515.
67. Rosenstock, J., et al., *Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial*. Lancet, 2021. **398**(10295): p. 143-155.
68. Jung, S.H., et al., *Comparative efficacy of bariatric endoscopic procedures in the treatment of morbid obesity: a systematic review and network meta-analysis*. Endoscopy, 2020. **52**(11): p. 940-954.
69. Seyfried, F., et al., *Weight loss from caloric restriction vs Roux-en-Y gastric bypass surgery differentially regulates systemic and portal vein GDF15 levels in obese Zucker fatty rats*. Physiol Behav, 2021. **240**: p. 113534.
70. Chang, S.H., et al., *The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012*. JAMA Surg, 2014. **149**(3): p. 275-87.
71. Fenske, W.K., et al., *Effect of bariatric surgery-induced weight loss on renal and systemic inflammation and blood pressure: a 12-month prospective study*. Surg Obes Relat Dis, 2013. **9**(4): p. 559-68.
72. Schauer, P.R., et al., *Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes*. N Engl J Med, 2012. **366**(17): p. 1567-76.
73. Cummings, D.E., et al., *Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1623-30.
74. Seyfried, F., et al., *Urinary phenotyping indicates weight loss-independent metabolic effects of Roux-en-Y gastric bypass in mice*. J Proteome Res, 2013. **12**(3): p. 1245-53.
75. Bankoglu, E.E., et al., *Impact of weight loss induced by gastric bypass or caloric restriction on oxidative stress and genomic damage in obese Zucker rats*. Free Radic Biol Med, 2016. **94**: p. 208-17.
76. Torgerson, J.S. and L. Sjostrom, *The Swedish Obese Subjects (SOS) study--rationale and results*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25 Suppl 1**: p. S2-4.
77. Sjostrom, L., *Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery*. Journal of Internal Medicine, 2013. **273**(3): p. 219-234.

78. Sjoström, L., et al., *Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects*. *New England Journal of Medicine*, 2007. **357**(8): p. 741-752.
79. Baidoo, E., *Microbial Metabolomics: A General Overview*. 2019, Emeryville: Humana Press.
80. Brody, H., *10 emerging technologies*. *Technology Review*, 2005. **108**(5): p. 43-+.
81. Newsholme, P., *Overview: metabolomics and lipidomics in nutrition and metabolism research*. *Essays Biochem*, 2016. **60**(5): p. 407.
82. Newgard, C.B., *Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand?* *Cell Metab*, 2017. **25**(1): p. 43-56.
83. Wishart, D.S., et al., *HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022*. *Nucleic Acids Res*, 2022. **50**(D1): p. D622-D631.
84. Adamski, J. and K. Suhre, *Metabolomics platforms for genome wide association studies--linking the genome to the metabolome*. *Curr Opin Biotechnol*, 2013. **24**(1): p. 39-47.
85. Faintuch, J.F., S., *Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and other Strategic Applications*. 2019, San Diego: Academic Press.
86. Koulman, A. and D.A. Volmer, *Perspectives for Metabolomics in Human Nutrition: An Overview*. *Nutr Bull*, 2008. **33**(4): p. 324-330.
87. Wishart, D.S., et al., *HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018*. *Nucleic Acids Res*, 2018. **46**(D1): p. D608-D617.
88. German, J.B., B.D. Hammock, and S.M. Watkins, *Metabolomics: building on a century of biochemistry to guide human health*. *Metabolomics*, 2005. **1**(1): p. 3-9.
89. Gibney, M.J., et al., *Metabolomics in human nutrition: opportunities and challenges*. *Am J Clin Nutr*, 2005. **82**(3): p. 497-503.
90. Uppal, K., et al., *Computational Metabolomics: A Framework for the Million Metabolome*. *Chem Res Toxicol*, 2016. **29**(12): p. 1956-1975.
91. Barderas, M.G., et al., *Metabolomic profiling for identification of novel potential biomarkers in cardiovascular diseases*. *J Biomed Biotechnol*, 2011. **2011**: p. 790132.
92. Adamski, J., *Key elements of metabolomics in the study of biomarkers of diabetes*. *Diabetologia*, 2016. **59**(12): p. 2497-2502.
93. Ghaffari, M.H., et al., *Metabolomics meets machine learning: Longitudinal metabolite profiling in serum of normal versus overconditioned cows and pathway analysis*. *J Dairy Sci*, 2019. **102**(12): p. 11561-11585.
94. Zhang, G.S., et al., *Metabotyping reveals distinct metabolic alterations in ketotic cows and identifies early predictive serum biomarkers for the risk of disease*. *Metabolomics*, 2017. **13**(4).
95. Hailemariam, D., et al., *Identification of predictive biomarkers of disease state in transition dairy cows*. *J Dairy Sci*, 2014. **97**(5): p. 2680-93.

96. Dervishi, E., et al., *Urine metabolic fingerprinting can be used to predict the risk of metritis and highlight the pathobiology of the disease in dairy cows*. *Metabolomics*, 2018. **14**(6): p. 83.
97. Wang, T.J., et al., *Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2012. **126**(13): p. 1596-604.
98. Gao, X., et al., *Serum metabolic biomarkers distinguish metabolically healthy peripherally obese from unhealthy centrally obese individuals*. *Nutr Metab (Lond)*, 2016. **13**: p. 33.
99. Rauschert, S., et al., *Early Life Factors, Obesity Risk, and the Metabolome of Young Adults*. *Obesity (Silver Spring)*, 2017. **25**(9): p. 1549-1555.
100. Rangel-Huerta, O.D., B. Pastor-Villaescusa, and A. Gil, *Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies*. *Metabolomics*, 2019. **15**(6).
101. Roberts, L.D., A. Koulman, and J.L. Griffin, *Towards metabolic biomarkers of insulin resistance and type 2 diabetes: progress from the metabolome*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. **2**(1): p. 65-75.
102. Adeva, M.M., et al., *Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids in humans*. *Amino Acids*, 2012. **43**(1): p. 171-81.
103. Bloomgarden, Z., *Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link?* *J Diabetes*, 2018. **10**(5): p. 350-352.
104. Lynch, C.J. and S.H. Adams, *Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance*. *Nat Rev Endocrinol*, 2014. **10**(12): p. 723-36.
105. Newgard, C.B., et al., *A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance*. *Cell Metab*, 2009. **9**(4): p. 311-26.
106. Yoon, M.S., *The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism*. *Nutrients*, 2016. **8**(7).
107. Serralde-Zuniga, A.E., et al., *Omental adipose tissue gene expression, gene variants, branched-chain amino acids, and their relationship with metabolic syndrome and insulin resistance in humans*. *Genes Nutr*, 2014. **9**(6): p. 431.
108. Golzarand, M., et al., *Comparative Study of Resting Metabolic Rate and Plasma Amino Acid Profile in Patients Who Underwent Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: 6-Month Follow-up Study*. *Obes Surg*, 2019. **29**(10): p. 3125-3132.
109. Hameed, A., et al., *Altered Metabolome of Lipids and Amino Acids Species: A Source of Early Signature Biomarkers of T2DM*. *J Clin Med*, 2020. **9**(7).
110. Tremblay, F., et al., *Role of dietary proteins and amino acids in the pathogenesis of insulin resistance*. *Annu Rev Nutr*, 2007. **27**: p. 293-310.
111. Schauer, P.R., et al., *Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes-3-Year Outcomes*. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(21): p. 2002-2013.

112. Batch, B.C., et al., *Branched chain amino acids are novel biomarkers for discrimination of metabolic wellness*. *Metabolism*, 2013. **62**(7): p. 961-9.
113. Laferrere, B., et al., *Differential metabolic impact of gastric bypass surgery versus dietary intervention in obese diabetic subjects despite identical weight loss*. *Sci Transl Med*, 2011. **3**(80): p. 80re2.
114. Cooper, Z.F., CG.; Hawker, DM., *Kognitive Verhaltenstherapie der Adipositas: Ein Manual in neun Behandlungsmodulen*. 2008, Stuttgart: Schattauer Verlag.
115. Linehan, M., *Trainingsmanual zur Dialektisch-Behavioralen Therapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung*. 1996, München: CIP-Medien.
116. Koschker, A.C., et al., *Cardio-psycho-metabolic outcomes of bariatric surgery: design and baseline of the WAS trial*. *Endocr Connect*, 2022. **11**(2).
117. Dischinger, U., et al., *Roux-en-Y Gastric Bypass and Caloric Restriction but Not Gut Hormone-Based Treatments Profoundly Impact the Hypothalamic Transcriptome in Obese Rats*. *Nutrients*, 2021. **14**(1).
118. Arble, D.M., D.A. Sandoval, and R.J. Seeley, *Mechanisms underlying weight loss and metabolic improvements in rodent models of bariatric surgery*. *Diabetologia*, 2015. **58**(2): p. 211-20.
119. Blais, E.M., et al., *Reconciled rat and human metabolic networks for comparative toxicogenomics and biomarker predictions*. *Nat Commun*, 2017. **8**: p. 14250.
120. Metzner, V., et al., *Liraglutide + PYY3-36 Combination Therapy Mimics Effects of Roux-en-Y Bypass on Early NAFLD Whilst Lacking-Behind in Metabolic Improvements*. *J Clin Med*, 2022. **11**(3).
121. Pitt, J.J., *Principles and applications of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical biochemistry*. *Clin Biochem Rev*, 2009. **30**(1): p. 19-34.
122. Gritti, F. and G. Guiochon, *The van Deemter equation: assumptions, limits, and adjustment to modern high performance liquid chromatography*. *J Chromatogr A*, 2013. **1302**: p. 1-13.
123. Ashraf, S.A., et al. *UPLC-MS: An Emerging Novel Technology and Its Application in Food Safety*. 2020.
124. Ribbenstedt, A., H. Ziarrusta, and J.P. Benskin, *Development, characterization and comparisons of targeted and non-targeted metabolomics methods*. *PLoS One*, 2018. **13**(11): p. e0207082.
125. Schweitzer, S., et al., *Plasma steroid metabolome profiling for the diagnosis of adrenocortical carcinoma*. *Eur J Endocrinol*, 2019. **180**(2): p. 117-125.
126. Chabrun, F., et al., *Metabolomics reveals highly regional specificity of cerebral sexual dimorphism in mice*. *Prog Neurobiol*, 2020. **184**: p. 101698.
127. Agency, E.M. *Guideline on bioanalytical method validation*. 2011, July 21 [cited 2022 June 6]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf.

128. Singer, S.J. and G.L. Nicolson, *The fluid mosaic model of the structure of cell membranes*. Science, 1972. **175**(4023): p. 720-31.
129. Monnerie, S., et al., *Metabolomic and Lipidomic Signatures of Metabolic Syndrome and its Physiological Components in Adults: A Systematic Review*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 669.
130. Nomenclature, I.-I.J.C.o.B., *Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides. Recommendations 1983*. European Journal of Biochemistry, 1984. **138**(1): p. 9-37.
131. Berg, J.T., J.; Gatto, G.; Stryer, L., *Biochemistry 8. , vollständig überarbeitete Auflage*. 2017, Berlin: Springer-Verlag GmbH.
132. Raymer, G.S., et al., *An open-label trial of L-glucose as a colon-cleansing agent before colonoscopy*. Gastrointest Endosc, 2003. **58**(1): p. 30-5.
133. Cohen, J., *A Power Primer*. Psychological Bulletin, 1992. **112**(1): p. 155-159.
134. Worley, B. and R. Powers, *PCA as a practical indicator of OPLS-DA model reliability*. Curr Metabolomics, 2016. **4**(2): p. 97-103.
135. Li, J., et al., *Metabolomics study on model rats of chronic obstructive pulmonary disease treated with BuFei JianPi*. Mol Med Rep, 2015. **11**(2): p. 1324-33.
136. Wei, J., et al., *Salivary metabolite signatures of oral cancer and leukoplakia*. Int J Cancer, 2011. **129**(9): p. 2207-17.
137. Piepho, H.P., *A coefficient of determination (R^2) for generalized linear mixed models*. Biometrical Journal, 2019.
138. Chambers, A.P., et al., *Weight-independent changes in blood glucose homeostasis after gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in rats*. Gastroenterology, 2011. **141**(3): p. 950-8.
139. Seyfried, F., et al., *Roux-en-Y gastric bypass surgery in Zucker rats induces bacterial and systemic metabolic changes independent of caloric restriction-induced weight loss*. Gut Microbes, 2021. **13**(1): p. 1-20.
140. Kunzke, T., et al., *Derangements of amino acids in cachectic skeletal muscle are caused by mitochondrial dysfunction*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020. **11**(1): p. 226-240.
141. Dreyfuss, J.M., et al., *High-throughput mediation analysis of human proteome and metabolome identifies mediators of post-bariatric surgical diabetes control*. Nature Communications, 2021. **12**(1).
142. Gar, C., et al., *Serum and plasma amino acids as markers of prediabetes, insulin resistance, and incident diabetes*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2018. **55**(1): p. 21-32.
143. Asghari, G., et al., *High dietary intake of branched-chain amino acids is associated with an increased risk of insulin resistance in adults*. Journal of Diabetes, 2018. **10**(5): p. 357-364.
144. Bingham, S. and E. Riboli, *Diet and cancer--the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(3): p. 206-15.

145. InterAct, C., et al., *Design and cohort description of the InterAct Project: an examination of the interaction of genetic and lifestyle factors on the incidence of type 2 diabetes in the EPIC Study*. Diabetologia, 2011. **54**(9): p. 2272-82.
146. Carayol, M., et al., *Blood Metabolic Signatures of Body Mass Index: A Targeted Metabolomics Study in the EPIC Cohort*. J Proteome Res, 2017. **16**(9): p. 3137-3146.
147. Lassale, C., et al., *Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis*. Eur Heart J, 2018. **39**(5): p. 397-406.
148. Seyfried, F., C.W. le Roux, and M. Bueter, *Lessons Learned from Gastric Bypass Operations in Rats*. Obesity Facts, 2011. **4**: p. 3-12.
149. Dischinger, U., et al., *Hypothalamic integrity is necessary for sustained weight loss after bariatric surgery: A prospective, cross-sectional study*. Metabolism-Clinical and Experimental, 2023. **138**.
150. Boland, B.B., et al., *Peptide-YY3-36/glucagon-like peptide-1 combination treatment of obese diabetic mice improves insulin sensitivity associated with recovered pancreatic beta-cell function and synergistic activation of discrete hypothalamic and brainstem neuronal circuitries*. Molecular Metabolism, 2022. **55**.
151. Vily-Petit, J., et al., *Intestinal gluconeogenesis shapes gut microbiota, fecal and urine metabolome in mice with gastric bypass surgery*. Scientific Reports, 2022. **12**(1).
152. Palau-Rodriguez, M., et al., *Visceral Adipose Tissue Phospholipid Signature of Insulin Sensitivity and Obesity*. J Proteome Res, 2021. **20**(5): p. 2410-2419.
153. Wurtz, P., et al., *Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults*. Diabetes Care, 2013. **36**(3): p. 648-55.
154. Bao, X., et al., *Shortening of membrane lipid acyl chains compensates for phosphatidylcholine deficiency in choline-auxotroph yeast*. EMBO J, 2021. **40**(20): p. e107966.
155. Gerl, M.J., et al., *Machine learning of human plasma lipidomes for obesity estimation in a large population cohort*. PLoS Biol, 2019. **17**(10): p. e3000443.
156. Vieira, E.E.S., et al., *Food consumption of branched chain amino acids and insulin resistance: A systematic review of observational studies in humans*. Clin Nutr ESPEN, 2020. **40**: p. 277-281.
157. Castagneto-Gisse, L., et al., *The early reduction of left ventricular mass after sleeve gastrectomy depends on the fall of branched-chain amino acid circulating levels*. EBioMedicine, 2022. **76**: p. 103864.
158. Crossland, H., et al., *Exploring mechanistic links between extracellular branched-chain amino acids and muscle insulin resistance: an in vitro approach*. Am J Physiol Cell Physiol, 2020. **319**(6): p. C1151-C1157.

159. Römisch-Margl, W., et al., *Procedure for tissue sample preparation and metabolite extraction for high-throughput targeted metabolomics*. *Metabolomics*, 2012. **8**(1): p. 133-142.
160. Artati, A., C. Prehn, and J. Adamski, *LC-MS/MS-Based Metabolomics for Cell Cultures*. *Methods Mol Biol*, 2019. **1994**: p. 119-130.
161. Kim, T., et al., *A hierarchical approach to removal of unwanted variation for large-scale metabolomics data*. *Nature Communications*, 2021. **12**(1).
162. Seyfried, F.H., I.; Hankir, M., *Mikrobiom und metabolische/bariatrische Chirurgie*. *Adipositas*, 2019. **no. 13**: p. 214-221.
163. Bueter, M., et al., *Roux-en-Y gastric bypass operation in rats*. *J Vis Exp*, 2012(64): p. e3940.
164. Muniyappa, R., et al., *Comparison between surrogate indexes of insulin sensitivity/resistance and hyperinsulinemic euglycemic clamp estimates in rats*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009. **297**(5): p. E1023-9.
165. Kim, J.K., *Hyperinsulinemic-euglycemic clamp to assess insulin sensitivity in vivo*. *Methods Mol Biol*, 2009. **560**: p. 221-38.
166. Seyfried, F., et al., *Roux-en Y gastric bypass is superior to duodeno-jejunal bypass in improving glycaemic control in Zucker diabetic fatty rats*. *Obes Surg*, 2014. **24**(11): p. 1888-95.
167. Guitton, Y., et al., *Create, run, share, publish, and reference your LC–MS, FIA–MS, GC–MS, and NMR data analysis workflows with the Workflow4Metabolomics 3.0 Galaxy online infrastructure for metabolomics*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2017. **93**: p. 89-101.
168. Osland, E., et al., *Diabetes improvement and resolution following laparoscopic vertical sleeve gastrectomy (LVSG) versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) procedures: a systematic review of randomized controlled trials*. *Surg Endosc*, 2017. **31**(4): p. 1952-1963.
169. Talmor-Barkan, Y., et al., *Metabolomic and microbiome profiling reveals personalized risk factors for coronary artery disease*. *Nature Medicine*, 2022. **28**(2): p. 295-302.
170. Fromentin, S., et al., *Microbiome and metabolome features of the cardiometabolic disease spectrum*. *Nature Medicine*, 2022. **28**(2): p. 303-314.
171. Liu, P.P., et al., *The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases*. *Life Sciences*, 2020. **247**.
172. Drzazga, A., et al., *Lysophosphatidylcholine Containing Anisic Acid Is Able to Stimulate Insulin Secretion Targeting G Protein Coupled Receptors*. *Nutrients*, 2020. **12**(4): p. 1173.
173. Walford, G.A., et al., *Branched chain and aromatic amino acids change acutely following two medical therapies for type 2 diabetes mellitus*. *Metabolism*, 2013. **62**(12): p. 1772-8.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
BCAT1	<i>branched-chain aminotransferase 1</i>
BCAT2	<i>branched-chain aminotransferase 2</i>
BCKDH	<i>branched-chain ketoacid dehydrogenase</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
C	<i>Acylcarnitin</i>
EBW	<i>Excess Body Weight</i>
EBWL	<i>Excess Body Weight Loss</i>
FAC	<i>Factor analysis component</i>
HbA1c	<i>Hämoglobin A1c</i>
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein Cholesterin</i>
HMDB	<i>Human Metabolome Database</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IRS1	<i>Insulin Rezeptor Substrat</i>
KEGG	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
KMO-MSA	<i>Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy</i>
LC	<i>Flüssigchromatographie</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LOD	<i>Limit of Detection</i>
LS	<i>Intensivierte Lebensstilintervention</i>
lysoPC	<i>Lysophosphatidylcholin</i>
MetS	<i>Metabolisches Syndrom</i>
MS/MS	<i>Tandem Massenspektrometrie</i>
mTORC1	<i>mammalian target of rapamycin complex 1</i>
MW	<i>Mittelwert</i>
NCEP ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
OP	<i>Adipositaschirurgischer Eingriff</i>
PC	<i>Phosphatidylcholin</i>
PCA	<i>Hauptkomponentenanalyse</i>
RYGB	<i>Roux-en-Y Gastric Bypass</i>
S6K	<i>Serin 6 Kinase</i>
SG	<i>Sleeve Gastrektomie</i>
SM	<i>Sphingolipid</i>
T2DM	<i>Typ 2 Diabetes mellitus</i>
TG	<i>Triglyzerid</i>
V	<i>Visite</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHR	<i>Waist to Hip Ratio</i>

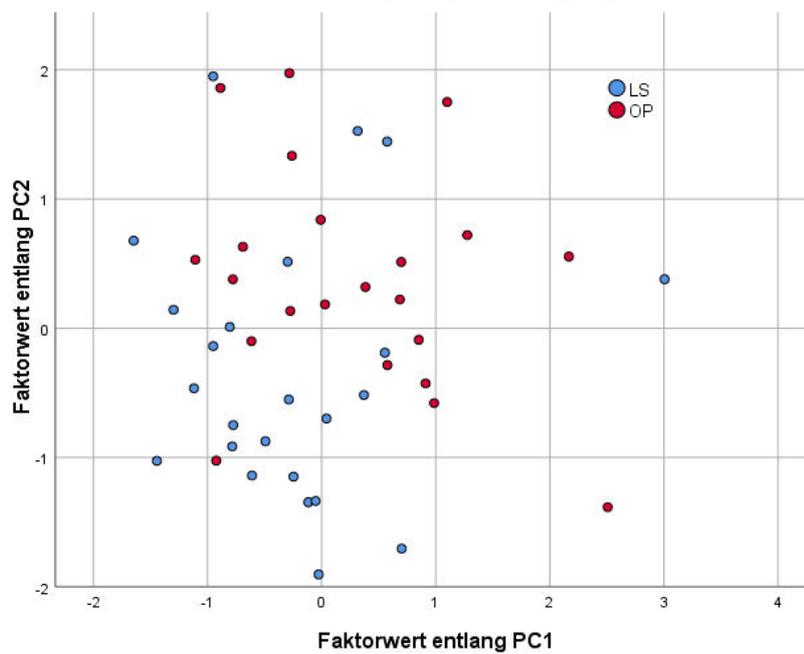
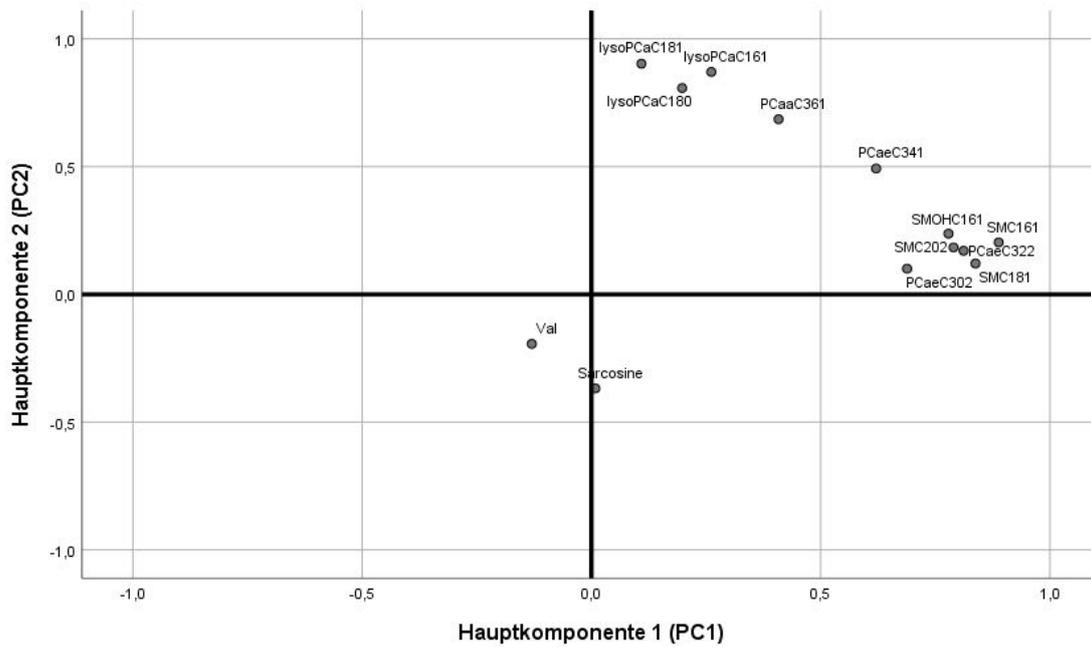
II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anthropometrische Einteilung der Gewichtsklassen nach dem BMI.	4
Abbildung 2 Zentrales Dogma der Molekularbiologie.....	12
Abbildung 3 Schwerpunkte der Metabolomik.	14
Abbildung 4 Signalwege der BCAA in der Insulinresistenz.....	16
Abbildung 5 Ablauf der WAS.....	21
Abbildung 6 RYGB und SG.....	23
Abbildung 7 Fließschema einer LC-MS/MS Messung.	27
Abbildung 8 Allgemeine Formel der gemessenen Lipide.....	28
Abbildung 9 Verlauf des BMI der LS- und OP Gruppe.....	37
Abbildung 10 Verlauf des HbA1c und des HOMA-IR der LS- und der OP Gruppe.....	38
Abbildung 11 Metabolomisches Profil der WAS Kohorte zum Zeitpunkt V2. Metaboliten mit einem signifikanten Unterschied sind mit * markiert. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.	39
Abbildung 12 Hierarchisches Cluster – Modell der skalierten relativen Abundanzen innerhalb der WAS Kohorte zum Zeitpunkt V2. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.	40
Abbildung 13 Metabolomisches Profil der WAS Kohorte zum Zeitpunkt V4. 57 Metaboliten mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.....	42
Abbildung 14 Hierarchisches Cluster – Modell der skalierten relativen Häufigkeit von 57 Metaboliten, die sich signifikant zwischen der LS- und der OP-Gruppe zum Zeitpunkt V4 unterscheiden. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.....	43

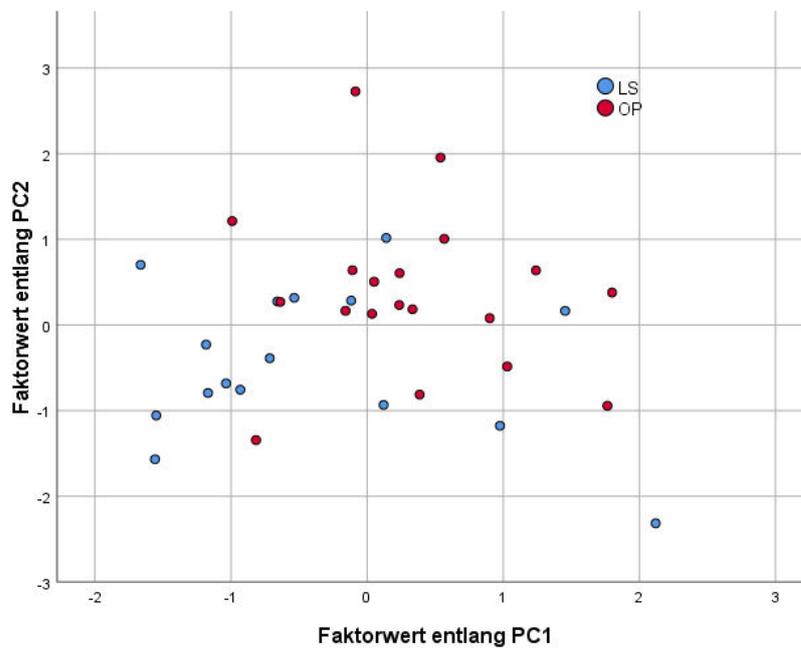
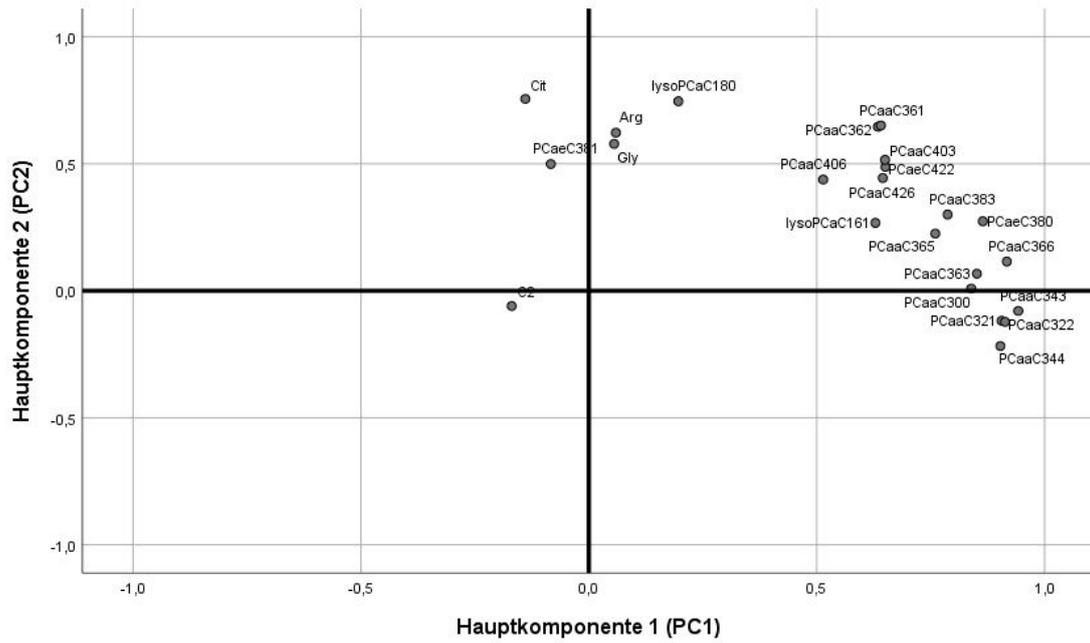
Abbildung 15 Metabolomisches Profil der WAS Kohorte zum Zeitpunkt V5. Signifikante Unterschiede sind mit einem * markiert. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.....	45
Abbildung 16 Hierarchisches Cluster – Modell der skalierten relativen Häufigkeit von 23 Metaboliten, die sich signifikant zwischen der LS- und der OP-Gruppe zum Zeitpunkt V5 unterscheiden. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.....	46
Abbildung 17 Hauptkomponentenanalyse mit 57 Metaboliten, die einen signifikanten Unterschied zwischen der LS- und der OP Gruppe zum Zeitpunkt V4 aufzeigen (li.). Streudiagramm aus den ermittelten Faktorenwerten (FAC) der einzelnen Studienarme (re.)	48
Abbildung 18 Zeitlicher Verlauf der BCAA der LS- und der OP Gruppe.....	49
Abbildung 19 Einfaches lineares Regressionsmodell zwischen BMI und HOMA-IR der LS- und OP Gruppe zum Zeitpunkt V4.....	51
Abbildung 20 Einfaches lineares Regressionsmodell zwischen BMI und Summe BCAA der LS- und OP Gruppe zum Zeitpunkt V4.....	51
Abbildung 21 Metabolomisches Profil des Tiermodells vier Wochen nach Beginn der Interventionen. 62 Metaboliten mit einem signifikanten Gruppenunterschied zwischen RYGB_rat und BWM _rat. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.....	54
Abbildung 22 Hierarchisches Cluster – Modell der skalierten relativen Häufigkeit der 62 Metaboliten mit einem signifikanten Unterschied zwischen der BWM_rat Gruppe und der RYGB_rat Gruppe. C, Acylcarnitin; lysoPC, Lysophosphatidylcholin; PC aa, Phosphatidylcholin mit Ester Bindung; PC ae, Phosphatidylcholin mit Ether Bindung; SM, Sphingolipid.....	55
Abbildung 23 Hauptkomponentenanalyse mit 62 Metaboliten, die einen signifikanten Unterschied zwischen der BWM_rat- und der RYGB_rat Gruppe aufzeigen (li.).	

Streudiagramm aus den ermittelten Faktorenwerten (FAC) der einzelnen Studienarme (re.)	57
Abbildung 24 Venn Diagramm von Metaboliten, welche sowohl einen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsarmen der WAS Kohorte zum Zeitpunkt V4 aufwiesen, als auch einen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen am Tiermodell aufwiesen.	58

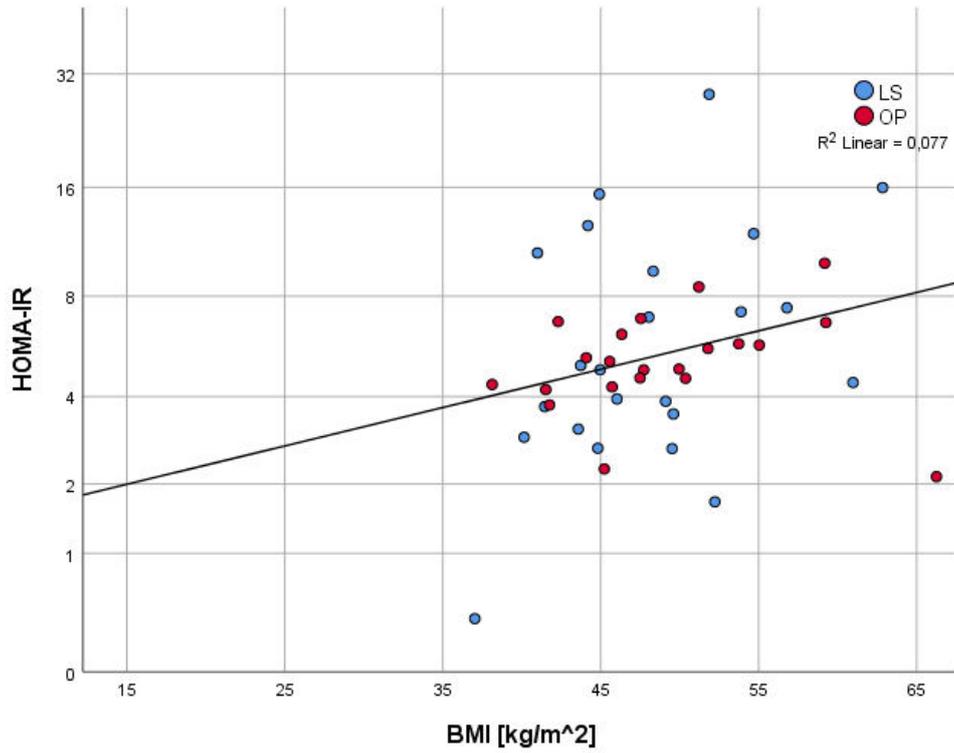
Zusätzliche Abbildungen



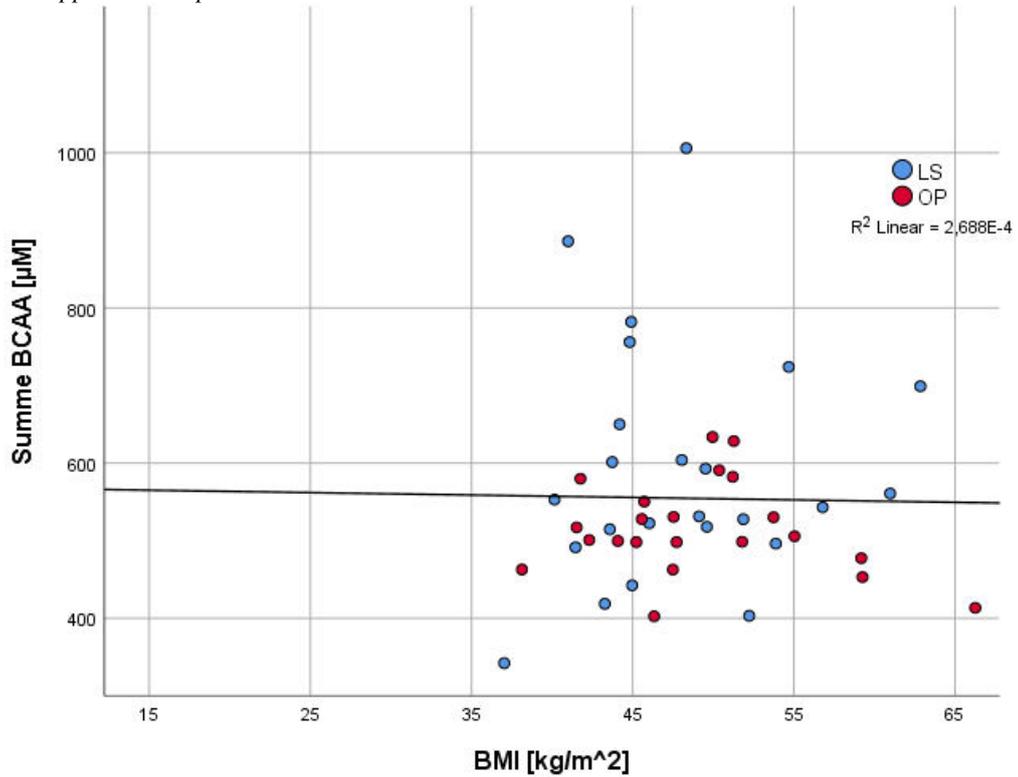
Supplementäre Abbildung S1 Hauptkomponentenanalyse mit 13 Metaboliten, die einen signifikanten Unterschied zwischen der LS- und der OP Gruppe zum Zeitpunkt V2 aufzeigen (oben.). Streudiagramm aus den ermittelten Faktorenwerten (FAC) der einzelnen Studienarme (unten.).



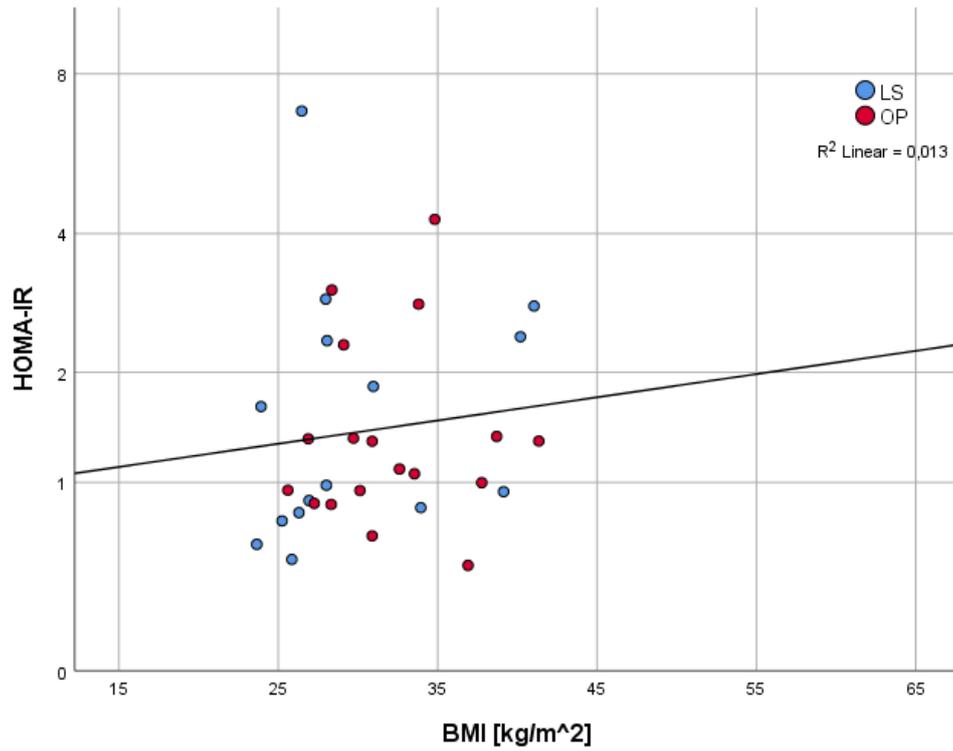
Supplementäre Abbildung S2 Hauptkomponentenanalyse mit 23 Metaboliten, die einen signifikanten Unterschied zwischen der LS- und der OP Gruppe zum Zeitpunkt V5 aufzeigen (oben.). Streudiagramm aus den ermittelten Faktorenwerten (FAC) der einzelnen Studienarme (unten.).



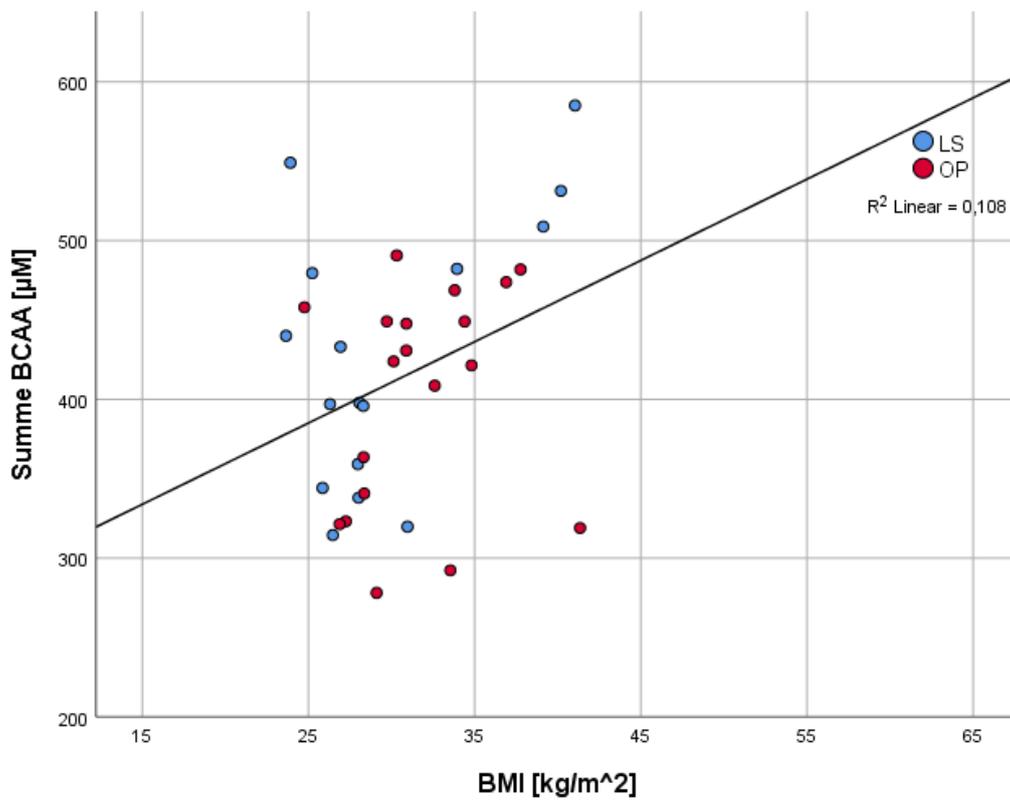
Supplementäre Abbildung S3 Einfaches lineares Regressionsmodell zwischen BMI und HOMA-IR der LS- und OP Gruppe zum Zeitpunkt V2.



Supplementäre Abbildung S4 Einfaches lineares Regressionsmodell zwischen BMI und Summe BCAA der LS- und OP Gruppe zum Zeitpunkt V2.



Supplementäre Abbildung S5 Einfaches lineares Regressionsmodell zwischen BMI und HOMA-IR der LS- und OP Gruppe zum Zeitpunkt V5.



Supplementäre Abbildung S6 Einfaches lineares Regressionsmodell zwischen BMI und Summe BCAA der LS- und OP Gruppe zum Zeitpunkt V5.

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Beispiele von Ursachen der sekundären Adipositas.....	3
Tabelle 2 Definitionen des metabolischen Syndroms.	8
Tabelle 3 Endpunkte der WAS.....	18
Tabelle 4 Geschlechterverteilung der WAS, jeweils in Klammern die relative Anzahl.	32
Tabelle 5 Veränderung des Gewichts und der konventionellen Stoffwechsel-Parameter der LS- und OP Gruppe; 95% CI jeweils in Klammern. Bei einem p-Wert < 0.05 wird der Gruppenunterschied als signifikant angenommen.....	34
Tabelle 6 Vergleich der Zeitpunkte innerhalb der LS Gruppe. Ein p-Wert <0.05 gibt einen signifikanten Unterschied zwischen zwei Zeitpunkten an. Ab einer Effektstärke $r > .5$ wird ein hoher Effekt angenommen.	35
Tabelle 7 Vergleich der Zeitpunkte innerhalb der OP Gruppe. Ein p-Wert <0.05 gibt einen signifikanten Unterschied zwischen zwei Zeitpunkten an. Ab einer Effektstärke $r > .5$ wird ein hoher Effekt angenommen.	36
Tabelle 8 Verlauf der metabolischen Parameter der LS- und OP Gruppe, jeweils in Klammern 95% CI. Bei einem p-Wert < 0.05 wird der Gruppenunterschied als signifikant angenommen.	49
Tabelle 9 Klinische Parameter des untersuchten Tiermodells.....	52
Tabelle 10 Signifikante Metabolite der humanen Kohorte und des Tiermodells. Die Pfeilrichtung gibt innerhalb der jeweiligen Kohorte eine erhöhte bzw. verringerte Konzentration des Metaboliten in der chirurgisch behandelten gegenüber der konservativ geführten Gruppe an. Fett markierte Metaboliten überlappen in beiden Kohorten konkordant.....	60

IV Danksagung

Zuerst möchte ich mich gerne bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Fassnacht bedanken, der mir die Möglichkeit zur Promotion am Lehrstuhl für Endokrinologie und Diabetologie der Universität Würzburg gegeben hat. Es war stets lehrreich von Prof. Fassnachts klinischer und wissenschaftlicher Arbeitsweise sowie seinem kollegialen Umgang zu lernen.

Ein großer Dank gilt meinen Betreuern. Insbesondere Dr. med. Dischinger hat mich fördernd und fordernd, erfahren und kompetent in die Welt der medizinischen Forschung geführt. Zu jedem Zeitpunkt war es eine Freude mit Dr. med. Koschker, Dr. rer. nat. Kurlbaum und Dr. med. Stier zu arbeiten und von ihnen zu lernen.

Darüber hinaus möchte ich den Mitgliedern der Zentraleinheit Klinische Massenspektrometrie und der Stoffwechselambulanz herzlich danken. Insbesondere die Zusammenarbeit mit Sabine Kendl, Christina Haas, Barbara Willinger, Silke Horn, Lena Heinrichs, Martina Zink, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Kroiss und PD Dr. rer. nat. Sbiera hat mir sehr viel Spaß gemacht und war sehr lehrreich. Ebenfalls möchte ich den Teilnehmern der WAS, sowie deren ärztlichen und nicht-ärztlichen Betreuern für ihre Mitarbeit an dieser Studie danken.

Frau Rücker danke ich für die stetige und kompetente Beratung in Angelegenheiten der Statistik und Formatierung.

Herr Prof. Dr. med. Seyfried danke ich herzlich für die Übernahme der Aufgabe des Korreferenten.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden. Meiner Mutter Anna Balonova, meinem Vater Konstantin Balonov und meinem Stiefvater Alexander Koshis danke ich insbesondere, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht und mich zu jedem Zeitpunkt unterstützt und begleitet haben. Meiner Ehefrau Natalie Balonov gilt ein ganz besonderer Dank für ihre unermüdliche Geduld und Liebe.

V Lebenslauf

[REDACTED]

VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

- 01/2023 Balonov, I., et al., *Changes in plasma metabolomic profile following bariatric surgery, lifestyle intervention or diet restriction – insights from human and rat studies*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(3), 2354.
- 06/2021 Klausurtagung der MedEins des Universitätsklinikums Würzburg am 11.06.2021 (Vorstellung der Forschungsarbeit).
- 09/2020 Stier, C., Balonov, I., et al. *Endoscopic Management of Clinically Severe Obesity: Primary and Secondary Therapeutic Procedures*. Curr Obes Rep, 2020. **9**(3): p. 339-347.