

Aus dem Zentrum für Adipositas- und Metabolische Chirurgie  
der Chirurgischen Klinik  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einflüsse der bariatrischen Chirurgie auf klinische und  
epigenetische Aspekte bei adipösen Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Strauchmann

aus Magdeburg

Datum der Promotion: 22.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

1. Abstracts .....	5
1.1. Abstract Deutsch.....	5
1.2. Abstract Englisch .....	6
2. Einleitung.....	7
2.1. Zielsetzung.....	7
2.2. Hintergrund .....	7
2.2.1. Bedeutung der Adipositas .....	7
2.2.2. Adipositas-assoziierte Morbidität.....	8
2.2.2.1. Metabolisches Syndrom .....	9
2.2.2.2. Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	12
2.2.2.3. Arterieller Hypertonus .....	12
2.2.2.4. Fettstoffwechselstörungen .....	13
2.2.2.5. Respiratorische Erkrankungen.....	14
2.2.2.6. Gastrointestinale Erkrankungen.....	15
2.2.2.7. Malignomerkrankungen .....	16
2.2.3. Adipositas-assoziiertes Mortalitätsrisiko.....	16
2.2.4. Bariatrische Chirurgie.....	17
2.2.4.1. Indikationen und präoperative Diagnostik.....	17
2.2.4.2. Operationstechniken .....	18
2.2.4.2.1. Magenbandimplantation .....	19
2.2.4.2.2. Magenbypassanlage .....	19
2.2.4.2.3. Magenschlauchanlage .....	21
2.2.4.2.4. Biliopankreatische Diversion .....	21
2.2.4.3. Nachsorge.....	22
2.2.4.4. B.A.R.O.S. ....	22
2.2.5. Epigenetik.....	23
2.2.5.1. Telomere und Telomerase.....	25
3. Methodik.....	28
3.1. Studiendesign .....	28
3.2. Patientenkollektiv .....	28
3.3. Lymphozytenisolation aus Blutproben .....	29
3.4. Telomerenlängenbestimmung .....	29

3.5. Datenerhebung .....	32
3.6. Statistik .....	33
4. Ergebnisse .....	34
4.1. Grunddaten des Patientenkollektivs .....	34
4.2. Klinische postoperative Veränderungen .....	35
4.2.1. Veränderungen des Gewichts und BMI .....	35
4.2.2. Veränderungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 .....	39
4.2.3. Veränderungen bei Patienten mit arteriellem Hypertonus .....	40
4.3. Telomerenlängen und deren postoperative Veränderung .....	41
4.3.1. Präoperative Telomerenlängen .....	41
4.3.2. Postoperative Veränderungen der Telomerenlängen .....	44
4.3.3. Telomerenlängen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 .....	47
4.3.4. Telomerenlängen bei Patienten mit arteriellem Hypertonus .....	48
4.3.5. Telomerenlängen in Abhängigkeit von der Operationsmethode .....	49
4.4. Ergebnisse des B.A.R.O.S. ....	50
5. Diskussion .....	52
5.1. Studienpatienten im Vergleich zu chirurgisch therapierten Adipositaspatienten in Deutschland .....	52
5.2. Klinische Effekte bariatrischer Operationen .....	53
5.2.1. Veränderungen des Gewichts .....	53
5.2.2. Metabolische Veränderungen .....	55
5.2.3. B.A.R.O.S. und postoperative Lebensqualität .....	57
5.3. Telomerenlängen und präoperative klinische Parameter .....	59
5.3.1. Geschlecht .....	59
5.3.2. Alter .....	60
5.3.3. Adipositas-assoziierte Charakteristika .....	61
5.3.3.1. Diabetes mellitus Typ 2 .....	62
5.3.3.2. Arterieller Hypertonus .....	63
5.4. Postoperativer Verlauf der Telomerenlänge .....	64
5.4.1. Verlauf nach bariatrischen Operationen .....	64
5.4.2. Verlauf nach Diäten .....	66
5.5. Telomerenverlauf und adipositas-assoziierte Komorbiditäten .....	67
5.5.1. Verlauf bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 .....	67
5.5.2. Verlauf bei Patienten mit arteriellem Hypertonus .....	69

5.6. Weitere Einflußfaktoren auf die Telomerenlänge.....	69
5.6.1. Operationstechnik.....	69
5.6.2. Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel .....	70
5.6.3. Körperliche Aktivität.....	71
5.6.4. Lebensqualität und subjektiver Gesundheitsstatus.....	71
5.7. Limitation der Methode .....	72
6. Zusammenfassung und Ausblick .....	75
7. Literaturverzeichnis .....	76
8. Abkürzungsverzeichnis .....	91
9. Abbildungsverzeichnis .....	94
10. Tabellenverzeichnis.....	96
11. Eidesstattliche Versicherung.....	97
12. Lebenslauf.....	98
13. Danksagung .....	99

# 1 Abstracts

## 1.1 Abstract Deutsch

Einleitung: 2014 waren weltweit mehr als 600 Millionen Erwachsene adipös. Adipositas führt zu zahlreichen Folgeerkrankungen und steigert das individuelle Mortalitätsrisiko. Darüber hinaus kommt es zu Veränderungen des Epigenoms. Ausdruck könnte dies in der Längenänderung von Telomeren finden, welche am Alterungsprozess sowie der Entstehung und Ausprägung von Erkrankungen beteiligt sind.

Methodik: Bei 30 adipösen Patienten mit bariatrischer Operation erfolgten vor und bis zu 24 Monate postoperativ periphere Blutentnahmen. In den daraus isolierten Lymphozyten wurden die Telomerenlängen bestimmt. Retrospektiv wurden die erhobenen Daten mit dem Körpergewicht und bestehenden Komorbiditäten sowie den Ergebnissen eines spezifischen Fragebogens verglichen und analysiert.

Ergebnisse: Der BMI der adipösen Patienten war 2 Jahre postoperativ signifikant verringert ( $p < 0,001$ ). Sowohl 6 Monate als auch 12 Monate postoperativ zeigte sich eine signifikante Verkürzung der Telomere ( $p = 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). Anschließend kam es zu einem signifikanten Wiederanstieg der Telomerenlänge ( $p = 0,005$ ;  $p < 0,001$ ). Zwei Jahre postoperativ erreichten die Telomere die präoperativen Ausgangswerte ( $p = 0,03$ ).

Die Telomerenlängen bei diabetisch erkrankten Patienten waren präoperativ signifikant kürzer ( $p = 0,014$ ). Mit steigendem präoperativem Gewicht zeigten sich signifikant kürzere Telomere ( $p = 0,016$ ).

Gemäß Bariatric Analysis and Reporting Outcome System ergaben sich bei über 70% gute Operationserfolge mit Steigerung der Lebensqualität bei über 60 % der Patienten und überwiegend verbesserter diabetischer Stoffwechsellage.

Schlussfolgerung: Entsprechend der aktuellen Literatur bestätigten sich die Einflüsse von Gewicht sowie bestehenden Komorbiditäten auf die Telomerenlänge. 24 Monate nach bariatrischer Operation konnten wir eine signifikante Verlängerung der Telomere nach zuvor signifikanter Verkürzung zeigen. Wir konnten somit neben den bekannten klinischen Auswirkungen bariatrischer Eingriffe auch deren Wirkung auf epigenetische Parameter darstellen. Eine Rekonvaleszenz 2 Jahren nach bariatrischen Eingriffen ist hieraus zu vermuten. Die Untersuchung diesbezüglicher Einflussfaktoren, die Bedeutung der Operationstechnik für epigenetische Veränderungen sowie die

Bestätigung unserer Ergebnisse mit möglicher Verbesserung des Gesundheitsstatus sollten in weiteren Studien folgen.

## 1.2 Abstract Englisch

Introduction: Over 600 million adults were obese in 2014. Obesity is associated with a number of co-morbidities and high individual mortality risk. Furthermore it leads to epigenetic changes. This may be expressed in alterations of telomere length, which are involved in aging processes and the onset and severity of different diseases.

Patients and Methods: In 30 obese patients with bariatric surgery peripheral blood was taken before and at distinctive time points postoperatively up to 24 months. Telomere lengths in lymphocytes were determined in the collected samples. Retrospectively, these data, weight and existing co-morbidities in addition to information extracted from a specific questionnaire were collected and analyzed.

Results: We demonstrated a significant loss of BMI in obese patients 24 months after bariatric surgery ( $p < 0,001$ ). We were able to show a significant decrease in telomere length 6 and 12 months postoperatively ( $p = 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) followed by a significant extension 2 years after bariatric surgery ( $p = 0,005$ ;  $p < 0,001$ ). Two years postoperatively telomeres reached the preoperative values ( $p = 0,03$ ).

The preoperative telomere lengths were significantly shorter in patients with diabetes ( $p = 0,014$ ). Preoperatively increased bodyweight had a significant correlation to shorter telomeres ( $p = 0,016$ ).

According to Bariatric Analysis and Reporting Outcome System the surgical outcome was improved in about 70 %. Quality of life increased in more than 60 % of our patients with predominant improvements in diabetic metabolism.

Conclusion: According to current literature, we showed influences of weight and existing co-morbidities on the telomere length. Furthermore, we demonstrated a significant extension of telomeres 24 months after bariatric surgery after previous significant shortening. This represents the known effect of bariatric surgery on clinical parameters as well as its effect on epigenetic parameters.

Hence 2 years after bariatric surgery a recovery may be assumed. Analyses of influencing factors, the importance of surgical bariatric technique on epigenetic changes and the confirmation of our results with a possible improvement in health status should followed up with further studies.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Zielsetzung**

Ziel dieser Promotionsarbeit ist es, den Einfluss adipositaschirurgischer Eingriffe auf den BMI, adipositas-spezifische Komorbiditäten sowie die Telomerenlänge in Lymphozyten zu untersuchen.

### **2.2 Hintergrund**

#### **2.2.1 Bedeutung der Adipositas**

Die World Health Organization (WHO) verwendet den Begriff „globesity“ als eine eskalierende globale Epidemie von Übergewicht und Adipositas mit Auftreten in nahezu allen Alters- und sozioökonomischen Gruppen in Entwicklungs- und Industrieländern. (1) Weltweit hat sich die Prävalenz der Adipositas seit 1980 mehr als verdoppelt. (2) In der Europäischen Union (EU) war 2008 jeder zweite Erwachsene übergewichtig und fast jeder fünfte adipös, so die „WHO Europe“. (3)

Die Deutsche Adipositasgesellschaft spricht ebenfalls von einer „Epidemie“ mit dem „alarmierende(n) Ausmaß einer Volkskrankheit“. (4) Epidemiologische Erhebungen des statistischen Bundesamtes sowie des Max-Rubner Instituts zu Beginn des 21. Jahrhunderts beschreiben eine steigende Prävalenz der Adipositas, bei der auch ca. jeder fünfte Erwachsene in Deutschland adipös ist. (5-7)

Definitionsgemäß sind Übergewicht und Adipositas abnorme oder exzessive Vermehrungen des Körperfetts, die sich negativ auf die Gesundheit auswirken können. Ein Ungleichgewicht zwischen der Kalorienzufuhr und dem Kalorienverbrauch wird dabei laut WHO als grundlegendes Problem angesehen. (2) Allerdings unterliegt der Energiehaushalt aus pathogenetischer Sicht komplexen neuroendokrinen und metabolischen Steuerungsmechanismen. (8)

Neben dieser intrinsischen Dysregulation spielen auch extrinsische Faktoren eine wichtige Rolle. So wird der Begriff adipogene Umwelt von der „WHO Europe“ verwendet. Er bezeichnet die uneingeschränkte Verfügbarkeit und den somit hohen Konsum von energiereichen Lebensmitteln in Verbindung mit einem zunehmend inaktiven Lebensstil. (9)

Die Klassifikation der Adipositas wird nach Berechnung des Body Mass Index (BMI) vorgenommen. Dieser wird aus der Division des Körpergewichts in Kilogramm durch

das Quadrat der Körpergröße in Metern berechnet und besitzt somit die Einheit  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

Die Bestimmung ist für Erwachsene alters- und geschlechtsunabhängig. (2)

Erste Erwähnung einer solchen Ratio fand sich im Jahre 1832 durch Adolphe Quetelet (1796-1874), einem belgischen Mathematiker, Astronom und Statistiker, sodass sie zunächst als Quetelet Index bekannt war. Die Benennung zum BMI ergab sich erst 1972 in Publikationen durch Ancel Keys (1904-2004). (10)

Die Gewichtsklassifikation modifiziert nach WHO von 2000 spricht bei einem BMI von 18,5 bis 24,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  von Normalgewicht.

Per definitionem wird ein BMI von 30  $\text{kg}/\text{m}^2$  als Schwellenwert für die Adipositas verwendet. Es erfolgt eine Schweregradunterteilung in Adipositas Grad I (30-34,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), Adipositas Grad II (35-39,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) und Adipositas Grad III mit über 40  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Einer hohen Graduierung wird einer Steigerung des Risikos für Folgeerkrankungen zugeordnet. (7)

Aus epidemiologischen Studien wird vermutet, „dass die metabolische, kanzeröse und kardiovaskuläre sowie die allgemeine Morbidität bereits schon bei einem BMI  $\geq 25$   $\text{kg}/\text{m}^2$  ansteigt“. (8) Der BMI-Bereich zwischen 25 und 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  wird nach WHO als Präadipositas, im Allgemeinen auch als Übergewicht bezeichnet. Klinische Relevanz und Behandlungsbedürftigkeit bestehen bereits ab diesem Bereich, insbesondere bei zusätzlichem Auftreten adipositas-beeinflusster Risikofaktoren wie arteriellem Hypertonus und gestörter Glukosetoleranz. (8, 11)

Um das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko abschätzen zu können, werden die Anteile des viszeralen und subkutanen Fetts bestimmt. Insbesondere kardiovaskuläre Komplikationen korrelieren eng mit einem abdominalen Fettverteilungsmuster. Gemäß Lean et al. wird dies am besten durch Messung des Taillenumfangs ermittelt. (7, 8, 12)

### **2.2.2 Adipositas-assoziierte Morbidität**

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie von 2014 werden verschiedene Krankheiten, trotz unvollständiger pathophysiologischer Erklärung, als adipositas-assoziierte Komorbiditäten anerkannt. (7) Kausale Zusammenhänge werden der endokrin-metabolischen Wirkung des vermehrten Körperfetts und der gewichtsbedingten mechanischen Belastung zugesprochen. (13)

So berichtet die WHO von einem mehr als 3fach erhöhten Risiko für das Auftreten von Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel. (7)

Eine adipositasbedingte Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Herzinsuffizienz wird durch Daten der Framingham-Studie belegt. (8) Die Assoziation zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie reiht sich ein. (14, 15)

Weitere Zusammenhänge der adipösen Merkmale in Gewicht und Fettverteilung bestehen zu Veränderungen wie Dyslipoproteinämien, Störungen der Hämostase sowie einer chronisch systemischen Inflammation. (7)

In Anlehnung an die deutsche Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas zählen zu den adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen auch meist hormonell bedingte Störungen in der Reproduktion und Sexualität, Erkrankungen im Urogenitaltrakt, pulmonale, hepatobiliäre und gastrointestinale Erkrankungen sowie Hautkrankheiten. Aufgrund mechanischer Mehrbelastungen gehören degenerative Veränderungen des Bewegungsapparates laut WHO ebenfalls dazu. (7, 8)

#### **2.2.2.1 Metabolisches Syndrom**

Das metabolische Syndrom wird als Summation von metabolischen Veränderungen definiert und birgt ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2. Entsprechend des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III von 2001 und der International Diabetes Foundation gehören neben der zentralen Adipositas, gemessen am Taillenumfang, die Hyperglykämie, die Hypertriglyzeridämie, erniedrigtes HDL-Cholesterin und die arterielle Hypertonie dazu. (16)

Die synonyme Bezeichnung als Insulinresistenzsyndrom weist auf die pathophysiologische Schlüsselrolle der Insulinresistenz hin.

Die metabolische Wirkung des Fettgewebes ist in der Freisetzung freier Fettsäuren und Glycerin sowie Hormonen wie Leptin und Adiponektin und proinflammatorischer Zytokine begründet. (17)

Die bei der Adipositas auftretenden hohen Plasmaspiegel freier Fettsäuren führen als Erstes zur Reduktion der antilipolytischen und Lipoproteinlipasen-stimulierenden Wirkung des Insulins. Im Weiteren erschweren sie durch eine veränderte Signaltransduktion die insulinvermittelte muskuläre Glukoseaufnahme mit verminderter Umwandlung in Glykogen und führen zur Triglyceridanreicherung in Skelett- und

Herzmuskulatur sowie der Leber. Die hepatische Glukoseproduktion wird hingegen gesteigert. (16) Der erhöhte Plasmaglukosespiegel bewirkt eine Erhöhung der pankreatischen Insulinsekretion, welche als Hyperinsulinämie gemessen werden kann und zur verringerten Insulinrezeptorexpression mit reduzierter zellulärer Insulinsensitivität führt. Negativ unterstützt wird dies durch die Expression adipozytärer Zytokine wie TNF- $\alpha$  oder Interleukin-6 und adipogene inflammatorische Mechanismen.

(8)

Die Insulinresistenz führt zu metabolischen und zellulären Veränderungen, die ihrerseits die weiteren Merkmale des metabolischen Syndroms begründen und im Nachfolgenden Erwähnung finden.

Die mit dem Alter steigende Prävalenz des metabolischen Syndroms in der adipösen Bevölkerung ist fast 10fach erhöht. (18) Hierbei waren 15,6 % der im deutschen Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 Befragten betroffen. Eine weltweite Zunahme ist aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung sowie des vermehrten Auftretens der Adipositas im Kindesalter zu erwarten. (16)

Es muss erwähnt werden, dass per definitionem auch normalgewichtige Patienten ein metabolisches Syndrom aufweisen können. (16)

Wie bereits in den Kriterien des metabolischen Syndroms erkennbar, findet sich eine starke Assoziation zwischen der Adipositas und Störungen im Glukosestoffwechsel.

Ein erhöhter BMI steht dabei wegweisend mit der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 in Zusammenhang. Insbesondere ein vermehrtes viszerales Fettdepot geht mit einer Insulinresistenz einher. Einzelne Studien weisen darauf hin, dass ca. 80 % der Diabetetes mellitus Typ 2-Erkrankungen eine mögliche Ursache in einer bestehenden Adipositas besitzen. (7, 19)

Die bereits beschriebene Insulinresistenz kann durch Hinzutreten weiterer prädisponierender Faktoren und Dekompensation der Sekretionsfunktion der  $\beta$ -Zellen des Pankreas zur Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 führen. (17) Die zunächst nur postprandial messbare Hyperinsulinämie wird dann auch nüchtern nachgewiesen und kann eine Hyperglykämie verursachen. (16)

Diagnostisch wurden 2011 von der American Diabetes Association die folgenden diabetischen Kriterien festgelegt: Nüchternplasmaglukose über 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder HbA1c über 6,5 %, aber auch klinische Symptome mit Gelegenheitsplasmaglukose über 200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder ein pathologischer

oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mit 2-Stunden-Plasmaglukosewerten über 200 mg/dl. Sie gelten als Zeugnisse insuffizienter Normoglykämie-erhaltender Kompensationsmechanismen. (20) Eine weiterführende Beurteilung der Insulinwirkung ist durch Nüchtern-Insulinwerte oder den Homeostasis Model Assessment (HOMA)-Test möglich. (16)

Neben dem beschriebenen Diabetes mellitus Typ 2, der zu 80 % mit einer Adipositas einhergeht, stellt der Diabetes mellitus Typ 1 die zweite Hauptform des Diabetes mellitus dar. Hier ist ein absoluter Insulinmangel aufgrund autoimmunologisch vermittelter  $\beta$ -Zellzerstörung vorhanden und führt im Erkrankungsverlauf zur überlebensnotwendigen Insulinbedürftigkeit. (20)

Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 2 besteht der Zusammenhang zur Adipositas nicht als Ursache, sondern als Folge einer intensiven Insulintherapie sowie des allgemeinen epidemischen Ausmaßes der Adipositaserkrankung. (21) So sind laut Chillaron aktuell ca. 50 % der juvenilen Diabetiker adipös oder übergewichtig. (22) Aufgrund dieser Entwicklung steht die Bedeutung bariatrischer Operationen für dieses Patientenkontingent aktuell in Diskussion.

Weitere Diabetesformen begründen sich in genetischen und immunologischen Veränderungen, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, Substanzinduktionen oder Infektionen, aber auch schwangerschaftsbedingten metabolischen Veränderungen und werden gemäß der American Heart Association seit 2007 nach ihrer Ätiologie klassifiziert. (20)

Sie können zu chronischen Komplikationen zahlreicher Organsysteme führen, die eine erhöhte Morbidität und Mortalität der Erkrankung bedingen. Hierbei fallen vor allem durch dauerhafte Hyperglykämien verursachte mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen ins Gewicht.

Ziel der Diabetesbehandlung ist die Verhinderung oder Reduktion der Entwicklung solcher Folgeerkrankungen. Therapeutisch werden neben der Lebensstiländerung (Gewichtsabnahme, fettreduzierte Kost, Steigerung der körperlichen Aktivität) je nach Stadium der Erkrankung zunächst orale Antidiabetika als Monotherapie verwendet. Die Eskalation erfolgt schrittweise über Kombinationstherapien bis hin zur Insulintherapie. Im Gegensatz hierzu wird beim Diabetes mellitus Typ 1 eine komplexe Insulintherapie bereits in initialer Anwendung laut American Diabetes Association (2004) empfohlen. (20)

### **2.2.2.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen**

Hinsichtlich kardiovaskulärer Folgeerkrankungen gilt die Adipositas als unabhängiger Risikofaktor. Es besteht hierbei eine geschlechtsunabhängige signifikant höhere Inzidenz für koronare Herzkrankheit, ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. (7, 8)

Durch zusätzliche Komorbiditäten wie die Merkmale des metabolischen Syndroms, das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom sowie proinflammatorische oder prothrombotische Aspekte kommt es zur weiteren kardiovaskulären Risikosteigerung. (18)

Pathophysiologisch kommt es durch hämodynamische, metabolische und endokrin veränderte Verhältnisse zu strukturellen und funktionellen kardiovaskulären Veränderungen. Sie führen über endotheliale Dysfunktionen zur Bildung atherosklerotischer Plaques, Herzrhythmusstörungen und langfristig zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit Linksherzhypertrophie sowie gestörter diastolischer und systolischer Funktion mit unter anderem myokardialer Steatosis. Bezüglich der Inzidenz von Schlaganfällen scheinen insbesondere inflammatorische und thrombotische Prozesse Bedeutung zu besitzen. (18)

Neben der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen begünstigt die Adipositas auch deren Progression. Dies drückt sich beispielsweise in einer erhöhten Rate an Myokard- und Re-Infarkten aus und stellt eine Gewichtsreduktion, auch durch bariatrische Eingriffe, in den Vordergrund. (23)

Die positiven Effekte umfassen hierbei die Veränderungen der kardialen und vaskulären Struktur und Funktion unter einer normalisierten Adipokinexpression als auch der Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie Verbesserungen der kardialen Füllung, metabolischer Profile und des inflammatorischen Milieus. (18)

### **2.2.2.3 Arterieller Hypertonus**

Der arterielle Hypertonus ist eine der häufigsten Erkrankungen weltweit und ist in allen Bevölkerungsgruppen bzw. Gesellschaften zu finden. In Deutschland liegt die Prävalenz bei Erwachsenen bei 30-40 % mit einer Steigerung auf bis zu 80 % bei älteren Patienten.

Eine manifeste arterielle Hypertonie besteht per definitionem bei einem systolischen Blutdruck  $\geq 140$  mmHg oder einem diastolischen Blutdruck  $\geq 90$  mmHg. (24)

In Anlehnung an Chobanian et al. aus 2003 wird eine Schweregradeinteilung des arteriellen Bluthochdrucks in Stadium I bis III und eine isolierte systolische Hypertonie vorgenommen. (25)

Pathophysiologisch sind das Herzzeitvolumen und der totale periphere Gefäßwiderstand die relevanten Stellgrößen bei der Entstehung eines arteriellen Hypertonus. Dieser weist meistens eine multifaktorielle Genese auf und zeigt Risikofaktoren unter anderem in unzureichender körperlicher Aktivität sowie erhöhtem mittleren Kochsalz-Konsum, welcher die Altersassoziation am ehesten erklärt.

Die Adipositas, im Besonderen die viszerale Form, sowie die prinzipielle Körpergewichtszunahme stellen weitere relevante, unabhängige Risikofaktoren zur Entwicklung des Bluthochdrucks dar. In diesem Zusammenhang werden 60-70 % der Hypertonieerkrankungen primär auf die Adipositas zurückgeführt. (24)

Pathophysiologisch wird dies im Verlust der insulininduzierten, vasodilatatorischen Wirkung bei Insulinresistenz, der Steigerung der renalen Natriumreabsorption, als erhaltene sekundäre Insulinwirkung bei Hyperinsulinämie, und einem erhöhten Sympathikotonus begründet. (16)

Im Rahmen des metabolischen Syndroms führt die arterielle Hypertonie in Kombination mit den verschiedenen Risikokomponenten insgesamt zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Einzel betrachtet stellt sie einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Herzinsuffizienz, Herzkranzgefäßerkrankungen, Schlaganfällen, Nierenerkrankungen und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit dar. Sie können als Folgeerkrankungen durch Endorganschädigung gewertet werden. Ihre Vermeidung steht im Vordergrund der Hypertoniebehandlung.

Die Therapie umfasst die nutritive und körperlich aktive Lebensstilmodifikation sowie ab Blutdruckwerten von 140/90 mmHg eine zusätzliche medikamentöse Behandlung. Die Auswahl aus den sieben Klassen der Antihypertensiva sollte individuell nach Hypertonieschweregrad, Alter, kardiovaskulärem Gesamtrisiko und bestehenden Begleiterkrankungen erfolgen. (24)

#### **2.2.2.4 Fettstoffwechselstörungen**

Die viszerale Adipositas steht eng mit einer Störung des Lipidstoffwechsels in Zusammenhang. Der erhöhte Umsatz freier Fettsäuren durch adipokin- und

insulinvermittelte erhöhte Lipolyseraten mit vermehrter muskulärer und hepatischer Aufnahme steht erneut im Mittelpunkt der Pathophysiologie.

Die nachfolgend veränderte hepatische Lipoproteinproduktion führt letztlich zur plasmatischen Erhöhung von Triglyzeriden und niedrigem HDL-Cholesterin. Hier ist zu erwähnen, dass diese Konstellation auch als charakteristisch für eine Insulinresistenz sowie das metabolische Syndrom gilt.

Die Triglyceridämie ist in einer verminderten Lipoproteinlipaseaktivität bei gesteigerter Synthese mit veränderten "very low density"-Lipoproteinen (VLDL) begründet. Im Weiteren kommt es zum Verlust von Cholesterylestern am "high density"-Lipoprotein (HDL), die durch Triglyceride ersetzt werden. Es besteht somit ein niedriger HDL-Cholesterinspiegel bei hohem triglyceridangereichertem HDL-Spiegel. Letztere werden nachfolgend zu small-dense "low-density"-Lipoproteinen (LDL) abgebaut und erklären aufgrund ihrer bevorzugten Ablagerung in Gefäßen die ausgeprägte atherogene Wirkung der oben genannten Konstellation. (23)

#### **2.2.2.5 Respiratorische Erkrankungen**

Funktionell restriktive Ventilationsstörungen, wie eine reduzierte Thoraxwandcompliance mit gesteigerter Atemarbeit, ein erhöhtes Atemminutenvolumen oder eine Reduktion der totalen Vital- und der funktionellen Residualkapazität, können mit der Adipositaserkrankung einhergehen. (7)

Zusätzlich sind das adipositas-assoziierte Hyperventilations-Syndrom oder ein Schlafapnoe-Syndrom häufig durch ein ausgeprägtes Übergewicht verursacht. (8)

Das Schlafapnoe-Syndrom ist primär obstruktiv, kann aber auch zentral verursacht oder beeinflusst sein. (8) Pathophysiologisch kommt es bei der obstruktiven Form zur vorwiegend anatomisch-bedingten Verlegung des oberen Atemwegs während des Schlafens. Dies führt zum Abfall des arteriellen  $pO_2$  und Anstieg des  $pCO_2$ . Über zentrale Chemorezeptoren wird der Atemantrieb kompensatorisch gesteigert, was mit einer Hyperventilation und Aufwachreaktion einhergeht. Die Schlafarchitektur wird hierdurch stark gestört und führt zu Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen. In 10-15 % der Fälle kann sich aus einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom ein Adipositas-Hypoventilations-Syndrom mit auch tagsüber auftretenden Hyperkapnien entwickeln. Zudem können vorwiegend kardiovaskuläre Folgeerkrankungen wie arterielle und pulmonale Hypertonie sowie Herzrhythmusstörungen entstehen. (18, 23)

Die symptomatische Therapie umfasst eine nächtliche kontinuierliche Überdruckbeatmung. (8) Kausale Ansätze liegen in der positiv wirkenden Gewichtsreduktion und verdeutlichen den linearen Zusammenhang des Schlafapnoe-Syndroms zum Grad der Adipositas. (7, 8)

So führen bariatrisch bedingte Gewichtsreduktionen in bis zu 85 % zur Verbesserung des obstruktiven Schlafapnoe- und des Adipositas-Hypoventilations-Syndroms. (18)

#### **2.2.2.6 Gastrointestinale Erkrankungen**

Im Vordergrund adipositas-assoziiertes gastrointestinales Erkrankungen stehen die Cholelithiasis, die Verfettung der Leber und deren Folgen sowie der gastroösophageale Reflux.

Die vermehrte Entwicklung von Sludge und Cholesterinsteinen wird bei bestehender Adipositas durch einen erhöhten Cholesteringehalt der Galle sowie eine verminderte Gallenblasenkontraktion begünstigt. Indirekt führt dies auch zu erhöhten Raten biliär verursachter Pankreatitis und dem bereits genannten erhöhten Risiko für Gallenblasenkarzinome. (23, 26)

Eine Steatosis hepatis wird vor allem durch die vermehrte Anflutung freier Fettsäuren bei einer adipositas-bedingten Insulinresistenz verursacht. Zusätzlich begünstigen eine vermehrte Ausschüttung von Cytokinen wie TNF- $\alpha$  und Leptin sowie oxidative Stressreaktionen die Entwicklung der „non-alcoholic-fatty-liver“-Erkrankung (NFLD) über die „non-alcoholic-fatty-liver“-Hepatitis mit Leberzellschaden und entzündlichen Infiltraten bis hin zur Leberzirrhose. (27)

Die Lebersteatosis geht demnach mit einer Insulinresistenz einher und gilt als Prädiktor für diabetische und atherosklerotische Erkrankungen. (23) Der Schweregrad der Lebersteatosis korreliert dabei positiv mit dem BMI und dem viszeralen Fettanteil. (27)

Der bei adipösen Patienten häufig auftretende gastroösophageale Reflux basiert auf einer Erhöhung des intraabdominellen Drucks, der Druckminderung und häufigen Relaxation des ösophagealen Sphinkters sowie einer beeinträchtigten Magenentleerung. Hierbei besteht ein direkter Zusammenhang zum BMI, wobei die Refluxerkrankung zur erosiven Ösophagitis führen kann. Eine Risikoerhöhung zur Entwicklung eines Barrett-Ösophagus oder eines ösophagealen Adenokarzinoms geht hiermit einher. (28, 29)

### **2.2.2.7 Malignomerkrankungen**

Der Adipositaserkrankung wird neben den erwähnten Komorbiditäten auch ein relevanter Einfluss auf die Malignomentstehung zugeschrieben. So wird berichtet, dass ca. 20 % aller Krebserkrankungen durch Übergewicht und Adipositas verursacht sind.

Betroffen sind vorwiegend hormonabhängige Karzinome, wie Brustkrebs oder Endometriumkarzinome, aber auch Tumore des Verdauungstraktes, wie Ösophaguskarzinome, kolorektale Karzinome oder Karzinome des hepatobiliopankreatischen Bereiches. (26) Ursächlich werden vor allem die endokrine und metabolische Wirkung des viszeralen Fetts angeführt. Eine zentrale Rolle spielen hierbei die chronische Hyperinsulinämie mit vermehrten Wachstumsfaktoren, die gesteigerte Verfügbarkeit von Steroidhormonen und die chronische Inflammation durch oxidativen Stress. Aber auch indirekte Einflüsse durch vermehrte Refluxerkrankungen oder die Risikoerhöhung für Gallensteine haben Bedeutung. (29)

Die im Umkehrschluss zu vermutende Reduktion des Karzinomrisikos durch Gewichtsabnahme wurde durch Wolin und Kollegen 2010 nachgewiesen. (26)

### **2.2.3 Adipositas-assoziiertes Mortalitätsrisiko**

Die erhöhte Mortalität im Rahmen der Adipositaserkrankung hängt proportional mit dem Grad der Adipositas zusammen und zeigt eine lineare Korrelation zum BMI. (18) Eine Erhöhung des BMI um  $5 \text{ kg/m}^2$  geht hierbei laut Withlock et al. mit einer im Mittel über 30 %igen Mortalitätserhöhung einher. (30) So kann das Sterberisiko bei Adipösen auf das 3- bis 4fache erhöht sein.

Letztlich führt dies zur Reduktion der statistischen Lebenserwartung in Abhängigkeit vom Grad der Adipositas als auch des Erkrankungsalters.

Die Reduktion um 2 bis 4 Jahre wird bei Adipositas Grad I beobachtet, bei Adipositas Grad III 8 bis 10 Jahre. (30) Hinsichtlich des Zeitpunktes des Erkrankungsalters gilt: je jünger, desto ausgeprägter die Lebenszeitverkürzung. (23)

Insgesamt muss man anmerken, dass weniger die Adipositas selbst sondern mehr die adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen die Mortalitätserhöhung bedingen. (23)

Hierbei stehen die kardiovaskulären Erkrankungen mit einem bei adipösen Patienten 5fach erhöhten Mortalitätsrisiko und die Malignomerkrankungen im Vordergrund. (18)

Bei letzteren belegen ältere Daten einen 14 bis 20 %igen Anteil der Adipositas an den malignombedingten Todesfällen. (26)

Eine beabsichtigte Gewichtsabnahme kann somit nicht nur die Entwicklung von Folgekrankheiten, sondern auch das Mortalitätsrisiko positiv beeinflussen. (23) Bezogen auf bariatrische Eingriffe konnte die Swedish Obesity Study (SOS) hierzu eine allgemeine Reduktion des Sterberisikos um 32 % belegen. (18)

## **2.2.4 Bariatrische Chirurgie**

Der Behandlung der Adipositas stehen zwei therapeutische multimodale Ansätze zur Verfügung. Die konservative Therapie umfasst hierbei die Ernährungsumstellung, die Bewegungssteigerung und die Verhaltenstherapie. Eine effektive medikamentöse Behandlung besteht aktuell nicht. (31)

Ihr gegenüber steht die chirurgische Therapie, die auch als bariatrische Chirurgie bezeichnet wird.

Erste Operationen zur Reduktion des Übergewichtes morbid adipöser Patienten wurden bereits in den 1950er Jahren durchgeführt. Schon damals wurden postoperativ positive Veränderungen der metabolischen Verhältnisse beobachtet. (32) Erste Konsensus-Empfehlungen zur Indikationsstellung für adipositas-chirurgische Eingriffe wurden 1991 vom amerikanischen National Institute of Health (NIH) ausgesprochen, welche die Grundlage der heutigen deutschen Leitlinien bilden. (33)

### **2.2.4.1 Indikationen und präoperative Diagnostik**

Generelle Voraussetzung für die Indikation zum bariatrischen Eingriff ist eine Erschöpfung der intensiven konservativen Behandlung. Dies trifft zu, wenn durch die multimodale Therapie das nach WHO definierte Therapieziel innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nicht erreicht und gehalten wird. Therapieziel bedeutet diesbezüglich einen Verlust des Ausgangsgewichtes von 10 bis 20 % bei Adipositas Grad II und 10 bis 30 % bei Adipositas Grad III. Laut Leitlinie zur Chirurgie der Adipositas 2010 besteht bei Patienten, bei denen eine chirurgische Therapie aufgrund von Art und Schwere der Adipositas bzw. psychosozialer Verhältnisse nicht aufgeschoben werden kann oder die konservative Therapie nur geringe Erfolgsaussicht verspricht, die Ausnahmeindikation zur primären bariatrischen Operation. (7, 33)

Im Allgemeinen besteht die Indikation zum bariatrisch operativen Eingriff bei Patienten mit:

- Adipositas Grad III (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) oder

- Adipositas Grad II (BMI 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) mit einer oder mehreren adipositas-assoziierten Folge- oder Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 oder kardiovaskulären Erkrankungen,

wenn keine Kontraindikationen bestehen, die konservativen Maßnahmen erschöpft sind und eine umfassende Aufklärung erfolgt ist.

Gemäß Leitlinie sind Kontraindikationen „konsumierende Grunderkrankungen, Neoplasien, chronische Erkrankungen wie Leberzirrhose oder andere schwer gesundheitlich einschränkende Erkrankungen“, da sie das perioperative Risiko erhöhen. Dennoch muss erwähnt werden, dass der Begriff der absoluten Kontraindikation hier keine Anwendung findet und ärztliche Einzelfallentscheidungen die Indikation zur bariatrischen Operation stellen. (33)

Die Vorbereitung eines operativen Eingriffs erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Insbesondere die hohe Koinzidenz verschiedener Erkrankungen aus dem kardiovaskulären und metabolischen Bereich bei adipösen Patienten unterstreicht dies. (8)

Die Anamneseerhebung sowie eine präoperative laborchemische Analyse sollten neben der Abschätzung des individuellen Operationsrisikos die Detektion sekundärer Ursachen der Adipositas ermöglichen, da diese der Zuführung anderer als der primär chirurgischen Therapie bedürfen.

Zur präoperativen Routinediagnostik sollten im Weiteren Elektrokardiogramm und Röntgen-Thorax-Aufnahme erfolgen. Eine präoperative Sonographie des Abdomens zum Nachweis einer eventuellen Cholezysto- oder Choledocholithiasis wird allgemein bei präoperativer Beschwerdesymptomatik zur Planung einer simultanen Cholezystektomie durchgeführt. (33)

Gemäß der aktuellen Leitlinie wird zusätzlich eine präoperative Spiegelung von Ösophagus und Magen mit Abklärung einer Helicobacter pylori-assoziierten Gastritis empfohlen. (33)

#### **2.2.4.2 Operationstechniken**

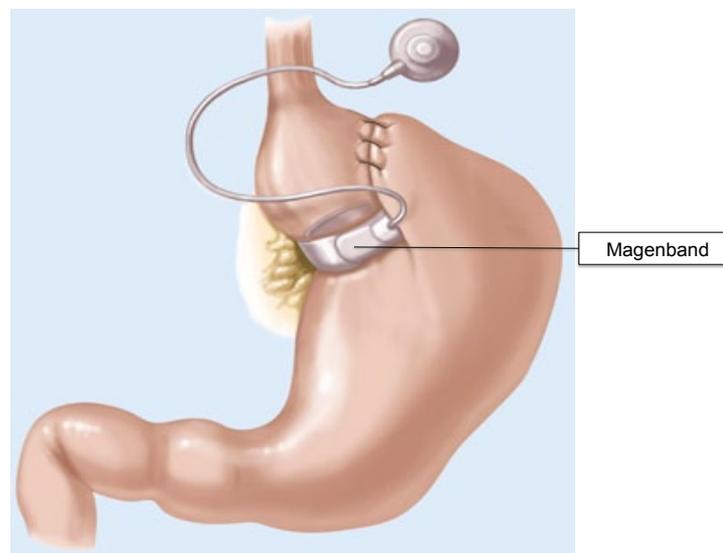
Zu den gängigen Verfahren der bariatrischen Chirurgie gehören die Magenbandimplantation, die Roux-Y-Magenbypass- und Magenschlauchanlage sowie die Biliopankreatische Diversion mit oder ohne DuodenalSwitch. Sie werden heutzutage fast ausschließlich primär laparoskopisch durchgeführt und basieren in

unterschiedlicher Wichtung auf Nahrungsrestriktion und Malabsorption. Grundsätzlich sollten sie in adipositas-zertifizierten Zentren und durch diesbezüglich erfahrene Chirurgen durchgeführt werden. (33, 34) Die Expertise des Operateurs begründet die Vielzahl der technischen Variationen in den einzelnen Operationsmethoden. (32)

#### **2.2.4.2.1 Magenbandimplantation**

Bei der Magenbandimplantation wird eine Nahrungsrestriktion durch Bildung eines kleinen Magenpouches erreicht. (33) Die Platzierung des verstellbaren Silikonbandes erfolgt im Bereich der Magenkardia. Der Grad der Restriktion lässt sich bei den adjustierbaren Magenbändern über ein in der vorderen Bauchwand des linken Oberbauchs subkutan eingebrachtes Portsystem anpassen, da hierüber die Kissen an der Innenseite des Bandes befüllt werden können. (32)

Neben einem Verrutschen des Bandes sind die Dilatation des Vormagens, Ösophagusdilatationen, Obstruktionen und Magenstenosen, Magenbandleckagen und -arrosionen sowie -infektionen dokumentierte Komplikationen. (35)



**Abbildung 1** Schematische Darstellung des Magenbandes, modifiziert nach (32)

#### **2.2.4.2.2 Magenbypassanlage**

Der Roux-Y-Magenbypass wurde erstmals 1967 und 1969 von Mason und Ito beschrieben und wird aktuell als laparoskopische Version der in den 1990er Jahren erstmals von Wittgrove angewandten Methode durchgeführt. Sie zeichnet sich durch Bildung eines kleinen Magenpouches aus. (36) Modifikationen sind in der Pouch-

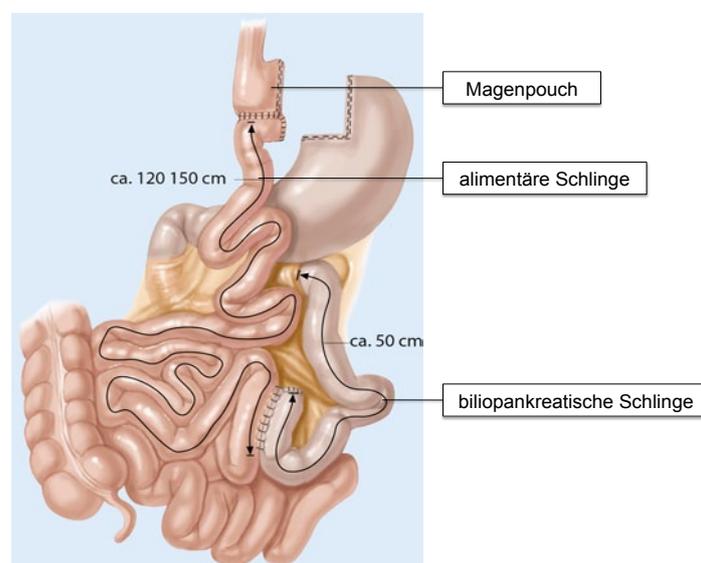
Konstruktion, Anlage der gastrojejunalen Anastomose und Länge der alimentären und biliopankreatischen Schlinge möglich.

Zur Nahrungsrestriktion wird üblicherweise der subkardial gelegene Magenpouch kleinkurvaturseitig, am Ösophagus verbleibend, mittels Klammernahtgerät gebildet. Die deutschen Leitlinien empfehlen ein Volumen dessen von ca. 30 ml. Der größere Restmagen verbleibt in situ. (33)

Die gastrojejunale Anastomose erfolgt als Rekonstruktion nach Roux-Y, wobei der Magen mittels Klammernaht an den aboralen Teil einer distal vom Treitz'schen Ligament abgesetzten Jejunumschlinge angeschlossen wird. Sie bildet die alimentäre Schlinge, an der nach ca. 120 bis 150 cm eine Fußpunktanastomose zur biliopankreatischen Schlinge geschaffen wird. Letztere führt die pankreatischen, hepatobiliären und Sekrete des ausgeschlossenen Magenrestes, welche somit dem Nahrungsbrei zugeführt werden. Sie ist in der Regel 50 cm lang. (32)

Die Länge des alimentären Schenkels bestimmt die Malabsorption des Verfahrens, da erst im nachfolgenden gemeinsamen Dünndarmschenkel die eigentliche Nahrungsaufnahme erfolgt. Eine antekolische Lage wird aufgrund geringerer Raten innerer Hernien und konsekutiver Obstruktion einer retrokolischen Platzierung vorgezogen. (37)

Anastomosensuffizienzen und dehiszente gastrale Klammernahtreihen, Anastomosenulzera, Trokarhernien und Anastomosenstrikturen werden in der Literatur in Häufigkeiten von 1 bis 10 % angegeben. (33, 35)



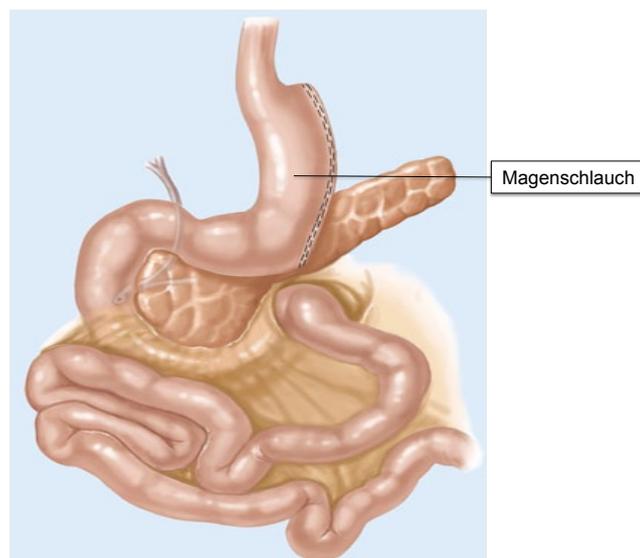
**Abbildung 2** Schematische Darstellung des Magenbypass, modifiziert nach (32)

### 2.2.4.2.3 Magenschlauchanlage

Die Magenschlauchanlage wurde ursprünglich von DeMeester als restriktiver Teil bei der im Folgenden kurz dargestellten biliopankreatischen Diversion mit DuodenalSwitch entwickelt. Eine zur Letalitätsverringerng bei extrem adipösen Patienten durchgeführte zweizeitige Strategie mit Gewichtsreduktionen bereits nach der ersten Phase führte zur Etablierung der Schlauchmagenresektion als eigenständigen Eingriff. (33, 38)

Nach magennaher Durchtrennung der gastrokolischen und gastrosplenischen Ligamente wird der Magen retrograd, ca. 6 cm präpylorisch beginnend, mittels Klammernaht großkurvaturseitig in Richtung His-Winkel reseziert und entfernt. Der kleinkurvaturseitige Magenschlauch sollte durch Verwendung einer Magensonde von 32-44 French/Charr. Durchmesser während der Resektion kalibriert und seine Dichtigkeit abschließend beispielsweise mit Methylenblaulösung überprüft werden. (32, 33)

Nachblutungen aus der Klammernahtreihe, Magenischämien, Magendilatation und Leckagen der Klammernahtreihe werden laut Leitlinie in verschiedenen Studien beschrieben. (33)



**Abbildung 3** Schematische Darstellung des Magenschlauches, modifiziert nach (32)

### 2.2.4.2.4 Biliopankreatische Diversion

Die biliopankreatische Diversion mit und ohne DuodenalSwitch findet in Deutschland nur sehr selten Anwendung (etwa 1 %). (32)

Scopinaro et al. entwickelten diese Technik 1979, wobei die gewichtsreduzierende malabsorbierende Wirkung auf der Bildung eines kurzen Common Channel zur gemeinsamen Verdauung basiert.

Es erfolgt zunächst die distale präpylorische Magenresektion mit anschließender Gastroileostomie mit dem aboralen Schenkel nach Dünndarmdurchtrennung ca. 250 cm proximal des ileozökalen Übergangs. Der Common Channel wird durch Anlage einer Fußpunktanastomose zwischen biliopankreatischer und alimentärer Schlinge gebildet.

Die Kombination mit einer Schlauchmagenbildung führt eine zusätzliche restriktive Komponente ein. Hier wird der Magen neben der großkurvaturseitigen Resektion postpylorisch abgesetzt und die Nahrungspassage mittels Duodenoileostomie wiederhergestellt, was als DuodenalSwitch bezeichnet wird. (33) Methodenassoziierte Komplikationen beinhalten gastrale Klammernaht- und Duodenalstumpfsuffizienzen, Narbenhernien sowie Anastomosenstrikturen. (39).

#### **2.2.4.3 Nachsorge**

Verschiedene führende Institutionen und Gesellschaften sprechen von der „Adipositas als eine chronische Erkrankung, die (...) einer lebenslangen Therapie bedarf“. (13) Eine dauerhafte Behandlung ist somit auch im Rahmen der Nachsorge bariatrischer Operationen notwendig und sollte möglichst lebenslang erfolgen. Hier steht das Ziel der rechtzeitigen Problem- und Komplikationserkennung im Vordergrund.

Eine dauerhafte Supplementierung von Vitaminen und Mineralstoffen wird gemäß deutscher Leitlinie nach malabsorptiven und Kombinationseingriffen oder rein restriktiven Verfahren mit sehr starkem Gewichtsverlust und rezidivierendem Erbrechen gefordert. (33)

#### **2.2.4.4 B.A.R.O.S.**

Das Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS) stellt ein Werkzeug zur Bewertung der Adipositasbehandlung dar. Hierbei werden der Gewichtsverlust, Veränderungen der adipositas-spezifischen Komorbiditäten und die Lebensqualität berücksichtigt und mit jeweils bis zu 3 Punkten bewertet. Punktabzüge entstehen durch stattgehabte Komplikationen oder Reoperationen. Die Summe gibt somit eine objektive Aussage über den individuellen Erfolg der durchgeführten Therapie, gestaffelt in die Gruppen: Misserfolg, befriedigendes, gutes, sehr gutes und exzellentes Ergebnis.

Im Nachfolgenden wurde der von Oria und Moorehead erweiterte updated BAROS von 2005 verwendet. Im Vergleich zum ursprünglichen BAROS aus 1998 wird der prozentuale Verlust des Übergewichts als Ausdruck der Gewichtsabnahme genutzt. (40) Er bezieht sich auf ein an der Körpergröße berechnetes Idealgewicht, nach der zu diesem Zweck von Lemmens et al. entwickelten, geschlechtsunabhängigen Gleichung: Quadrat der Körpergröße in Metern multipliziert mit 22. (41)

Die Veränderungen der bariatrischen Nebenerkrankungen werden in Remission oder Verbesserung der Erkrankung, meist als Reduktion der notwendigen Medikation, eingeteilt. Dabei werden der arterielle Hypertonus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Dyslipidämie, Diabetes mellitus Typ 2, das obstruktive Schlafapnoe Syndrom, Arthrose und Infertilität betrachtet. Die subjektive Bewertung fließt durch einen Lebensqualitäts-Fragebogen, den Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire II, ein. Dieser umfasst sechs Fragen nach allgemeiner Gefühlslage, physischer Aktivität, sozialen Kontakten, Arbeitsfähigkeit, Sexualleben und Essverhalten. (40)

Hinsichtlich der Reoperationen werden jegliche in Zusammenhang zum Initialeingriff stehenden Operationen eingeschlossen. Postoperative Komplikationen werden hingegen nach ihrem zeitlichen Auftreten in Früh- und Spät komplikationen und nach dessen Schweregrad in Major- und Minorkomplikationen, gemessen am sich daraus ergebenden Krankenhausaufenthalt mit mehr oder weniger 7 Tagen, eingeteilt. Diese Bewertung samt Auswahl der relevanten Komplikationen entspricht hierbei der Liste des ursprünglich eingeführten BAROS. (42)

### **2.2.5 Epigenetik**

Während sich die Genetik mit der Vererbung des Genoms, also der Gesamtheit der genetischen Information, befasst, beschreibt die Epigenetik die Aktivität des Genoms mit den diesbezüglichen Mechanismen. (43)

Der Genotyp bezeichnet hierbei die vererbte Grundlage des einzelnen Individuums. Der Phänotyp entspricht dem individuellen Erscheinungsbild, als Ausdruck der variablen Ausprägung des Genoms, und unterliegt einem „komplexen Zusammenspiel genetischer und nicht-genetischen Faktoren“. (44)

Individuelle Unterschiede des Genoms innerhalb einer Spezies basieren dabei auf verschiedenen Mechanismen. Direkt in der DNA verschlüsselte Unterschiede sind

durch Mutationen oder durch Polymorphismen verursacht. Letztere beschreiben das Vorhandensein verschiedener Genvarianten, Allele, des selben Gens. (43)

Dem gegenüber stehen epigenetische Veränderungen, die die genetische Information selbst nicht verändern, aber deren Expression beeinflussen. (43) Sie bilden die Verbindung zwischen dem eher statischen Genom und einer wechselhaften Umwelt. (44)

Der Begriff der Epigenetik fand 1942 erste Anwendung durch Conrad Hal Waddington. In seiner Veröffentlichung „The Epigenotype“ bezeichnete er damit die Mechanismen, die zwischen Genotyp und sich entwickelndem Phänotyp stehen. (45)

Heute werden alle molekularen Mechanismen, die die Aktivität des Genoms regulieren ohne die darin verschlüsselte genetische Information zu verändern, darunter zusammengefasst. (46)

Das epigenetische Profil jeder Zelle selbst wird durch ständige, aber prinzipiell reversible Modifikationen bestimmt. Sie können unmittelbar pränatal, aber auch erst im Laufe des Lebens durch intrinsische oder Umwelteinflüsse entstehen. (43, 44, 47)

Stabile epigenetische Veränderungen werden bei jeder Zellteilung meiotisch oder mitotisch an die Tochterzellen weitergegeben, wobei jeder Zell- und Gewebetyp ein eigenes, spezifisches Epigenom besitzt, das u.a. die Zelldifferenzierung initiiert. (43, 44, 47) Eine Weitergabe an nächste Generationen in der Keimbahn steht mit Transgenerationen-Effekten in Zusammenhang. (44)

Der Zusammenhang Epigenom-vermittelter Imbalancen und Dysregulationen mit der Inzidenz verschiedener Krankheiten wird aktuell in vielen Studien untersucht, auch wenn das Epigenom aufgrund der Vielzahl der verschiedenen Modifikationstypen selbst eine hoch komplexe Größe ist. (48, 49)

Bekannte epigenetische Mechanismen sind die Methylierung der DNA, spezielle Modifikationen der strukturgebenden Histon-Proteine sowie Chromatin-Remodeling-Mechanismen, die zu unterschiedlicher Gen-Zugänglichkeit führen. Sie treten hierbei in Interaktion untereinander, mit regulatorischen Proteinen und nicht kodierender RNA und beeinflussen unter anderem die Reparatur von DNA-Strangbrüchen. (47, 50)

Bei verschiedenen Zivilisationskrankheiten, wie dem metabolischen Syndrom, Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 oder der Adipositas, wurden epigenetische Veränderungen bereits beobachtet. Es wurden beispielsweise

Hyperacetylierungen des Histons H3, welche die Expression des Insulin-Genes bei Typ 2-Diabetikern aktivieren, oder die Methylierung am Lysin 79 des Histons H3, welche zur Entwicklung einer renalen Fibrose und arteriellen Hypertension beitragen kann, nachgewiesen. (48)

Da diese Erkrankungen multifaktoriell vermittelt sind, zeigen sie meist erst bei Auftreten zusätzlicher externer Stimuli eine klinische Manifestation bereits vererbter oder pränataler Anlagen. (43, 47) Externe Einflüsse umfassen diverse Umweltfaktoren, zu denen auch der Lebensstil mit Ernährung und Genußmittelkonsum, Sport und psychischer Stress gehören. (43, 51) Tierexperimentelle Untersuchungen konnten diesbezüglich Modifikationen mit unterschiedlicher Genexpression nach speziellen Diäten aber auch bei Unterschieden in der mütterliche Fürsorge nachweisen. (48, 52)

Das individuelle Verhalten kann demnach die Genaktivität verändern (51) und zeigt einen selbstbestimmbaren Einfluss auf das eigene Erbgut auf. Kaati et al. sahen beispielsweise einen diesbezüglich generationsübergreifenden Effekt als ursächlich für ihre Ergebnisse bei der Betrachtung der väterlichen und großväterlichen Ernährung anhand Ernte und Nahrungsmittelpreisen und dem kardiovaskulären und diabetischen Mortalitätsrisiko der Indexpatienten. (53)

So könnte sich auch die Behandlung der Adipositas auf epigenetischer Ebene abbilden.

Ein weiterer Ausdruck epigenetischer Veränderungen sind Längenänderungen der im Folgenden dargestellten Telomere. Dies erklärt sich aus der epigenetisch-bedingten Aktivierung und Deaktivierung der Telomerase, beziehungsweise deren Promotorregionen, durch Änderungen der Telomerase-assoziierten Gene selbst oder der chromosomalen Telomer- und Subtelomerregionen. (54)

#### **2.2.5.1 Telomere und Telomerase**

Telomere sind Abschnitte nichtkodierender DNA, die der Regulation und dem Schutz der genetischen Information auf der codierenden DNA dienen. Sie befinden sich an den Chromosomenenden. Der Name wurde erstmals von H. J. Muller 1938 verwendet und leitet sich vom altgriechischen "télos" Ende und "meros" Teil ab. (51, 55) (56)

Die Telomersequenz ist spezifisch für jede Spezies und an allen Chromosomen eines Organismus vorhanden. Es ist ein einfacher Block, beim Menschen AGGGTT, der sich in Tandemanordnung mehrfach bis zur codierenden DNA wiederholt. Die Anzahl der

Sequenzwiederholungen ist dabei zwischen den einzelnen Populationen unterschiedlich. Die Strangzusammensetzung ist im Allgemeinen asymmetrisch mit einem G-reichen Strang, der in 5'-3' Richtung zum Chromosomenende hin ausgerichtet ist, und einem C-reichen Strang in Orientierung 3'-5' Richtung. (51)

Ihre schützende Wirkung wird bei jeder Zellteilung deutlich, die eine Replikation der DNA erfordert.

Die DNA-Polymerase benötigt eine Vorlage zur DNA-Synthese. Diese ist am einzelsträngigen Ende der Chromosomen, den Telomeren, nicht gegeben. (57) Daher kommt es bei der Zellteilung zum DNA-Verlust, wobei ein Verlust genetischer Information nur durch Vorhandensein der endständigen nichtkodierenden Telomeren-DNA verhindert wird. Es ergibt sich also eine progressive Verkürzung der Telomere durch jede Zellteilung. (51, 58) Allsopp et al. propagieren aus diesen Beobachtungen bereits 1992, die Telomerenlänge somatischer Zellen als Biomarker des Zellalters anzusehen. (59)

Die Telomerase, von Elizabeth Blackburn und Carol Greider entdeckt, ist eine vor allem in Keim- und Stammzellen exprimierte spezialisierte reverse Transkriptase (hTERT), die insbesondere verkürzte Telomere synthetisiert und damit die Telomerenfunktion der Integritätssicherung aufrechterhält. In geringer Menge ist sie in hoch proliferativen Geweben wie Haut, Darmmukosa und Leukozyten vorhanden. (60) Sie arbeitet auf Basis einer internen RNA-Matrize (hTERC) mit der zur synthetisierenden DNA passenden Sequenz. (61) Die RNA-Matrize hybridisiert mit der G-reichen Sequenz des 3'Endes, die als Primer fungiert und die Position des Synthesebeginns festlegt. Da die Telomerase ein Ribonukleoprotein ist, führen Proteasen und Ribonukleasen zu ihrem Funktionsverlust. (51)

Weitere Regulation erfolgt durch den strukturellen Aufbau der Telomere. Diese bilden einen Telomer-DNA-Protein-Komplex, der stark veränderlich ist und die Telomeraseaktivität durch Veränderung der Telomerenzugänglichkeit und die bestehende Telomerenlänge beeinflusst. (51) In somatischen Zellen ohne Telomeraseexpression fungieren diese Komplexe im Sinne eines Cappings, um durch Zugangsregulierung einem replikationsbedingten DNA-Verlust entgegenzuwirken. (56) Die Form einer Schleife, telomere (T)-loop, schützt hierbei vor der vermeintlichen Erkennung als DNA-Strangbruch sowie vor Chromosomenfusion oder -rekombination mit konsekutiver chromosomaler Instabilität bis hin zum Zelltod. (58)

Da für die uneingeschränkte Replikation der Zelle die kontinuierliche Wirkung der Telomerase notwendig ist, führt eine Funktionsminderung unweigerlich bei Erreichen einer kritischen Telomerenlänge zur Einstellung der Zellteilung mit Eintritt in den Zellalterungsprozess und Einleitung der Apoptose. (54, 59) Die maximale Anzahl der möglichen Zellteilungen einer Zelle wird hierbei als 'Hayflick limit' bezeichnet. (58)

Die Auswirkung dieser molekularen Mechanismen auf epidemiologische und klinische Befunde ist aktueller Inhalt vieler Studien. So wurde mehrfach nachgewiesen, dass die Telomerenlänge und damit deren Erhalt mit Alterungsprozessen und der Entstehung und Ausprägung verschiedener Erkrankungen in Zusammenhang steht. Hierbei sind vor allem kardiale, cerebrale und vaskuläre, aber auch Stoffwechsel- und Krebserkrankungen benannt. (62) Neben genetisch vorbestimmten Einflüssen auf die Telomerenlänge werden wie bei allen epigenetischen Veränderungen nichtgenetische Faktoren wie Lebensgewohnheiten in Verhalten und Ernährung oder Stress beschrieben. (51)

## **3 Methodik**

### **3.1 Studiendesign**

Die retrospektive Datenerhebung (Alter, Gewicht, BMI, Erkrankungen im Glukosestoffwechsel und Blutdruckverhalten) erfolgte im Zentrum für Adipositas und metabolische Chirurgie der Chirurgischen Klinik, Charité Campus Mitte, an 30 Patienten im Rahmen der präoperativen sowie der postoperativen Vorstellung 6, 12 und 24 Monate nach Durchführung eines bariatrisch-chirurgischen Eingriffs.

Im Verlauf wurden die Telomerenlängen peripherer Lymphozyten dieser Patienten nach deren Einverständnis experimentell bestimmt und den klinischen Daten gegenübergestellt.

### **3.2 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv umfasste 30 adipöse Patienten, die sich im Rahmen der Adipositasprechstunde vorgestellt hatten. Bei Indikation und Planung eines bariatrischen Eingriffs erfolgte die Aufklärung zur Erhebung und Auswertung klinischer Daten sowie das Angebot und die Aufklärung zur Teilnahme an der Studie „Einfluss bariatrischer Eingriffe bei adipösen Patienten auf epigenetische Regulationsfaktoren wie Telomeren-Länge und DNA-Methylierung“ unter Prof. Dr. med. J. Ordemann, Prof. Dr. rer. nat. C. Sers und Prof. Dr. rer. nat. P. Boukamp mit Beginn am 7. Juli 2011. (Ethikantrag EA1/140/11)

Die Einschlusskriterien waren neben der nach Aufklärung unterschriebenen Einverständniserklärung ein Alter ab 18 Jahre, die leitliniengerechte Indikation zur Durchführung der bariatrisch-operativen Therapie bei Patienten mit einem BMI über 40 kg/m<sup>2</sup> sowie die postoperative ambulante Wiedervorstellung.

Patienten mit anamnestisch bestehenden Tumorerkrankungen oder chronisch entzündlichen Erkrankungen wurden ausgeschlossen.

Die Auswahl der 30 oben genannten Patienten bezog sich auf eine Mindestvorstellung mit Blutentnahme zur Telomerenlängenbestimmung präoperativ und 24 Monate postoperativ nach chronologischer Ersterfassung.

### **3.3 Lymphozytenisolation aus Blutproben**

Zur Bestimmung der Telomerenlängen wurden Lymphozyten der Patienten isoliert. Hierzu entnahm man den Patienten präoperativ sowie etwa 6, 12 und 24 Monaten nach erfolgter adipositas-chirurgischer Operation peripheres Blut. Es wurden 2x 2,7 ml in Tri-Natrium-Citrat-gefüllten Röhrchen (BD Vacutainer® Citratröhrchen) benötigt.

Die Blutproben wurden nach Verdünnung mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) im Verhältnis 1:1 zu Ficoll-Paque™ Plus-Lösung gegeben und bei 400 x g und 20 °C für 20 min zentrifugiert. Durch den Gradienten zwischen der Dichte der Ficoll-Paque™ Plus-Lösung und der Dichte der korpuskulären Blutbestandteile kam es nach Zentrifugation zur Trennung dieser Bestandteile. Es bildete sich eine aufsteigende Schichtung von Erythrozyten, Ficollschicht, Lymphozyten, inklusive Monozyten und Granulozyten, und Blutplasma. Es folgte das Abpipettieren der Lymphozytenschicht und nach Versetzen mit PBS die erneute Zentrifugation bei 300 x g und 15 °C über 10 min zur Entfernung der Ficoll-Paque™ Plus-Lösung. Es entstand ein Zellpellet, welches wiederum in PBS gelöst wurde. Nach Auszählung einer Konzentration von 60-80000 Zellen/ml wurde diese Zellsuspension im Cytospin zur Cytoprepanalyse verwendet. Für jeden Patienten wurden so vier Objektträger mit jeweils  $1,5 - 2 \times 10^4$  Zellen durch Zentrifugation bei 1500 U/min über 5 min beschichtet. Abschließend wurden die aufzentrifugierten Lymphozyten nach 10-minütiger Fixierung in 3,7 %iger Formaldehydlösung erneut mit PBS gewaschen und durch Einlegen in PBS-verdünnter, 0,05 %iger Natriumazidlösung bis zur Bestimmung bei 4 °C konserviert und nach Heidelberg verschickt.

### **3.4 Telomerenlängenbestimmung**

Die Telomerenlängenbestimmung erfolgte mittels quantitativer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (3D-Telo-Q-FISH-Analyse) auf Einzelzellebene an den wie oben beschrieben, vorbereiteten Lymphozyten im Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ), Genetik der Hautkarzinogenese unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. P. Boukamp.

Hierfür wurden Chromophor-Cy3-markierte Peptid-Nukleinsäuren (PNA), welche eine zur Telomereensequenz komplementäre Nukleinsäuresequenz enthalten, verwendet. Eine optimale Färbefeffizienz wird hierbei durch die hohe Bindungsaffinität der PNAs erreicht. (63) Je länger die Telomeren-DNA einer Zelle ist, desto mehr PNA wird angelagert und ein stärkeres Fluoreszenz-Signal kann mikroskopisch detektiert werden.

Dabei ist die Anzahl der gebundenen PNAs direkt proportional zur Anzahl der repetitiven Telomersequenzen und erlaubt somit eine quantitative Aussage über die reale Länge der Chromosomenenden.

Die zellbenetzten Objektträger wurden hierzu in doppelt-destilliertem Wasser (ddH<sub>2</sub>O) gespült, luftgetrocknet, mit 1,92 µl Cy3-markierten PNAs (PNA Telomere FISH Kit K5326; DAKO A/S, Lustrum, Denmark) versetzt und mit einem 10 mm  $\text{\AA}$  Deckgläschen bedeckt. Die Hybridisierung der zuvor bei 80 °C denaturierten DNA erfolgte über 3 h bei 30 °C.

Nachfolgend wurden die Objektträger gewaschen (70 % Formamid/10 mM Tris-HCl-Lösung mit pH 7,2 über 30 min; H<sub>2</sub>O über 1 min; 0,1xSSC über 5 min bei 55 °C; PBS über 1 min; 0,05 % Tween-20 versetzte PBS über 10 min bei Raumtemperatur, 3malig über 5 min in PBS und in ddH<sub>2</sub>O), kurz luftgetrocknet und mit 2,8 µl einer 0,3 µl/ml 4',6-Diamidino-2-phenylindol (DAPI)-haltigen Lösung (antifade Solution, Mounting Medium H-1200, VectaShield, Vector Laboratories Inc. Burlingame, CA) versetzt und abschließend mit einem 15x15 mm Deckglas bedeckt.

DAPI ist ein Fluoreszenzfarbstoff, der durch primäre Bindung an die AT-reichen Regionen der DNA unter ultravioletter Strahlung kurzwellig-blau fluoresziert und ein Zellkernmonitoring mit Differenzierung gegenüber DNA-Detritus und Färberesten auf dem Objektträger ermöglicht.

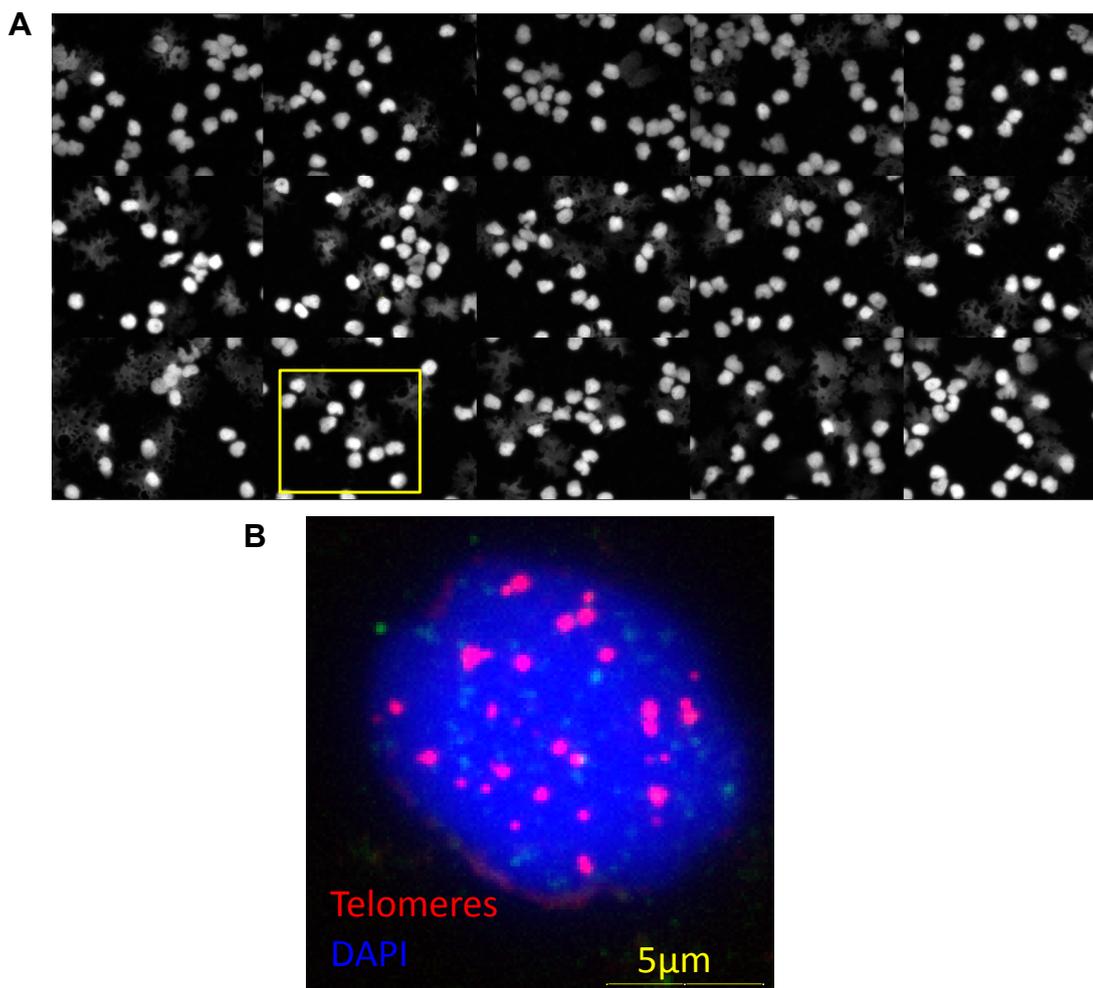
Zur 3D-Darstellung wurden multiple Datensätze aus 15 zweidimensionalen mikroskopischen Aufnahmen (1344x1022 Pixel, 12-bit) von den Cy3-fluoreszenzmarkierten Telomeren und DAPI gekennzeichneten Zellkernen im axialen Abstand von 0,3 µm erstellt (Olympus IX 81 Mikroskop, Xcellence Kontrollsoftware, MT20 Beleuchtungssystem, Cy3 und DAPI-HC-Filtersets, Hamamatsu Orca-ER CCD Kamera, 60x/1,35 UPlanSApo Objektiv). (Abbildung 4)

Zur weiteren Bildbearbeitung wurde die FIJI-Version des ImageJ (Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA) verwendet. Hierbei erfolgte eine automatische Subtraktionsanalyse der durch DAPI-Markierung detektierbaren Zellkerne, welche als Region of Interests (ROI) definiert wurden (Rolling Ball background subtraction, Max Intensity projection, Unsharp Mask Filters). In diesen Bereichen wurde nachfolgend die Fluoreszenz-Färbeintensität der Telomeren (telomer staining intensity, TSI) gemessen.

Der Median der so bestimmten Telomeren-Färbeintensitäten aller Zellen der mikroskopischen Aufnahmen eines Objektträgers einer Patientenprobe ergab die TSI mit Angabe in a.u. (arbitrary unit) dieser Probe.

Zum Ausschluss methodischer Fehler wurden bei jeder Färbung technische Replikate der fixierten Objektträger von 6 bereits verwendeten Patientenproben angefärbt und gemessen. Aus diesen technischen Duplikaten eines Patienten erfolgte eine Normalisierung der neuen Proben auf die alten Färbeintensitäten.

Unter der Annahme der direkten Proportionalität der TSI einer Probe zur Gesamtlänge der Telomeren-Regionen dieser Probe wird nachfolgend stellvertretend von der Telomerenlänge der Patientenprobe gesprochen. (64)



**Abbildung 4** Bilder der experimentellen Telomerenlängenbestimmung einer Probe

**A)** Mosaik von 15 mikroskopischen Aufnahmen mit DAPI markierten Zellkernen

**B)** DAPI-gekennzeichneter Zellkern (blau) mit Cy3-markierten Telomeren (rot)

(Mit freundlicher Genehmigung des DKFZ, D. Kronic)

### 3.5 Datenerhebung

Die klinischen Patientendaten wurden retrospektiv aus der Durchsicht der Ambulanzakten mit der handschriftlichen Dokumentation der ambulanten Vorstellungen, den vom Patienten selbstständig ausgefüllten Erstvorstellungsfragebögen und den in der elektronischen Datenverarbeitung der Charité gespeicherten Unterlagen und den Laborbefunden erhoben. Neben Alter zum Operationszeitpunkt, Geschlecht, Größe und Ausgangsgewicht präoperativ sowie Gewicht bei der postoperativen Vorstellung nach durchschnittlich 6, 12 und 24 Monaten mit konsekutiv berechnetem BMI, wurden das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie und einer Störung des Glukosestoffwechsels vermerkt. Hierbei war präoperativ die Diagnose einer arteriellen Hypertonie mit der Anzahl der Antihypertensiva, die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und die diesbezügliche Verwendung und Dosis von Antidiabetika relevant. Postoperativ wurden Veränderungen erfasst, die sich durch u.a. handschriftlichen Vermerk von Änderungen der Medikation oder durch Veränderungen von Laborparametern, wie des HbA1c als Wertung des Langzeitzuckers oder des HOMA-Tests zur Bestimmung der Insulinresistenz, äußerten. Die Änderungen wurden als verbessert, verschlechtert oder ohne Änderung im Vergleich zur Initialvorstellung dokumentiert. Bei fehlender Angabe zu Hypertonus oder Glukosestoffwechsel in den Folgevorstellungen wurde keine Änderung des vorbestehenden Status angenommen. Des Weiteren wurden Fragebögen zur Charakterisierung des Patientenkollektivs verwendet. Diese wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie des Zentrums für Adipositas und metabolische Chirurgie Berlins erstellt und im Januar 2015 verschickt. Neben dem aktuellen Zustand des Patienten (Gewicht, postoperative Beschwerden, Krankheitsveränderung etc.) wurden aktuelle Medikamente und eine Lebensqualitätseinschätzung mittels Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire II erfragt. (40)

Die erhaltenen Angaben wurden zur Einschätzung des individuellen Operationsergebnisses nach mehr als 2 Jahren unter Verwendung des updated Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (B.A.R.O.S.) ausgewertet.

Aus den so erhobenen Daten wurde ein pseudonymisierter Datensatz erstellt, bei dem die Patienten unter der laufenden Nummer der Charité-internen EDV sowie einer bei Eintritt in die Studie erhaltenen Adipositasnummer zugeordnet sind.

### **3.6 Statistik**

Vor der statistischen Auswertung erfolgte die Zusammenführung der retrospektiv erhobenen Daten mit den gemessenen Telomerenlängen zu den Zeitpunkten: präoperativ, ca. 6 Monate, ca. 12 Monate und ca. 24 Monate postoperativ. Die postoperativ in Monaten angegebenen Zeitpunkte werden nachfolgend stellvertretend für die 6-, 12- und 24-Monats-Vorstellung verwendet. Im Mittel fand die 6-Monats-Vorstellung 6,6 Monate, die 12 Monats-Vorstellung 12,8 Monate und die 24-Monats-Vorstellung 24,2 Monate nach der Operation statt.

Der Datensatz wurde in Excel erstellt und nach Übertragung mittels R durch Prof. Dr. H. Skarabis statistisch ausgewertet. Der two-sample t-Test, der pairwise two-sample t-Test und der pairwise Wilcox-two-sample-Test wurden primär verwendet. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Grunddaten des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv umfasste 30 Patienten (9 Männer, 21 Frauen) im Alter zwischen 26 und 68 Jahren mit einem mittleren BMI von 52,28 kg/m<sup>2</sup>. Das Ausgangsgewicht betrug zwischen 121 kg und 207 kg, wobei ein durchschnittliches Übergewicht mit 88,70 kg berechnet werden konnte.

11 Patienten (36,67 %) litten an einem Diabetes mellitus Typ 2. Eine Patientin war an einem Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt. 24 der untersuchten Patienten (80 %) hatten einen arteriellen Hypertonus. Im Mittel erhielten diese Patienten zu Beginn der Studie 3 antihypertensive Medikamente. (Tabelle 1)

Präoperative Charakteristika	
Geschlecht (M/F)	9/21
Alter (Jahren)	47,77 ± 10,48 (26-68)
Größe (cm)	171,43 ± 8,58 (153-188)
Gewicht (kg)	153,50 ± 24,51 (121-207)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	52,28 ± 7,81 (40,68- 71,50)
Übergewicht (EBW) (kg)	88,70 ± 22,45 (58-137)
Diabetes mellitus	12/30 (40%)
arterieller Hypertonus	24/30 (80%)

**Tabelle 1** präoperative Daten des Patientenkollektivs (Mean±SD (Min-Max))

Die Patienten wurden in den Jahren 2011 und 2012 in die Studie eingeschlossen. Es wurden 2 Magenbandimplantationen, 20 Magenschlauchanlagen und 8 Magenbypassanlagen durchgeführt. Alle Operationen erfolgten laparoskopisch ohne Konversion in ein offen-chirurgisches Verfahren. Im untersuchten Patientenkollektiv traten keine postoperativen Komplikationen auf. Es wurden keine endoskopischen oder operativen Revisionseingriffe nötig.

Insgesamt bestanden präoperativ keine signifikanten Unterschiede des mittleren BMI bezüglich des Geschlechts (p=0,54), der Operationsmethoden (Magenschlauch- sowie Magenbypassanlage) (p=0,85) und dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2 (p=0,15) oder eines arteriellen Hypertonus (p=0,33).

## 4.2 Klinische postoperative Veränderungen

### 4.2.1 Veränderungen des Gewichts und BMI

Die durchgeführten Operationen führten zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts. Das mittlere Körpergewicht fiel im 24-monatigen Verlauf von präoperativ 153,50 kg auf 109,20 kg. Das mittlere Übergewicht reduzierte sich von 88,69 kg auf 44,39 kg. Der mittlere BMI sank von 52,28 kg/m<sup>2</sup> auf 37,10 kg/m<sup>2</sup>. (Tabelle 2 und 3, sowie Abbildung 5)

Die Änderungen des mittleren BMI zum präoperativen Ausgangswert waren zu allen Zeitpunkten signifikant ( $p < 0,001$ ).

Im zweiten postoperativen Jahr stagnierte das Gewicht mit einer beobachteten Erhöhung des BMI im Vergleich zum mittleren BMI 12 Monate postoperativ um im Mittel 0,19 kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,74$ ).

Zu allen postoperativ untersuchten Zeitpunkten (6, 12, 24 Monate) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der mittleren BMI zwischen den Geschlechtern ( $p = 0,32$ ; 0,29; 0,34) sowie der verwendeten Operationsmethoden ( $p = 0,42$ ; 0,34; 0,64).

---

#### Übergewichtsverlauf (kg, Mean $\pm$ SD (Min-Max))

---

präoperativ (n=30)	88,69 $\pm$ 22,57 (58-137)
6 Monate postoperativ (n= 28)	51,97 $\pm$ 21,36 (21-106)
12 Monate postoperativ (n=29)	43,89 $\pm$ 19,91 (9-85)
24 Monate postoperativ (n=30)	44,39 $\pm$ 20,93 (7-96)

---

**Tabelle 2** Übergewichtsverlauf

---

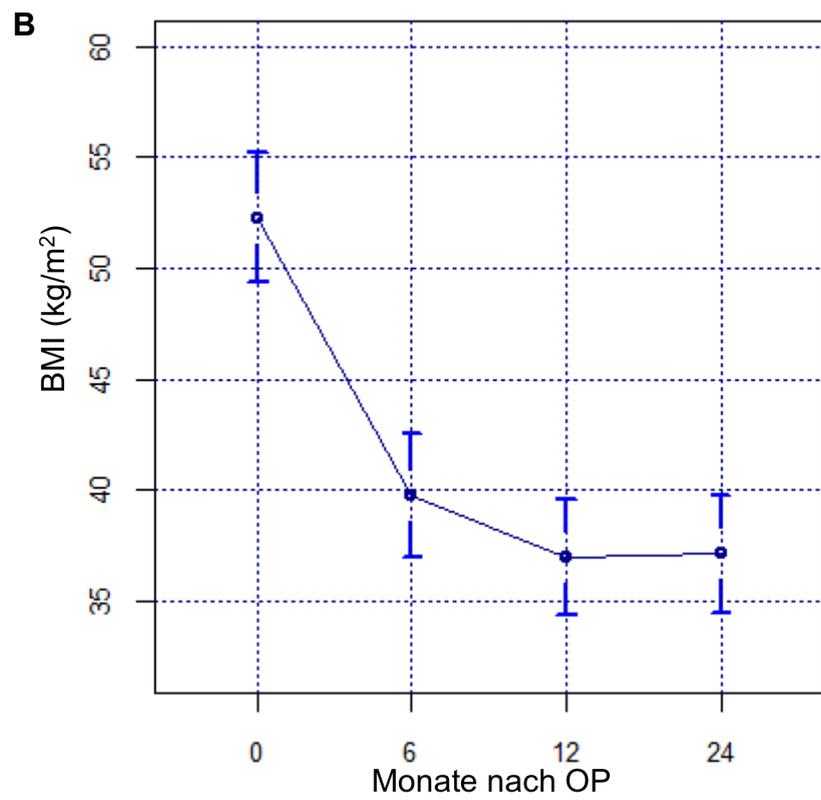
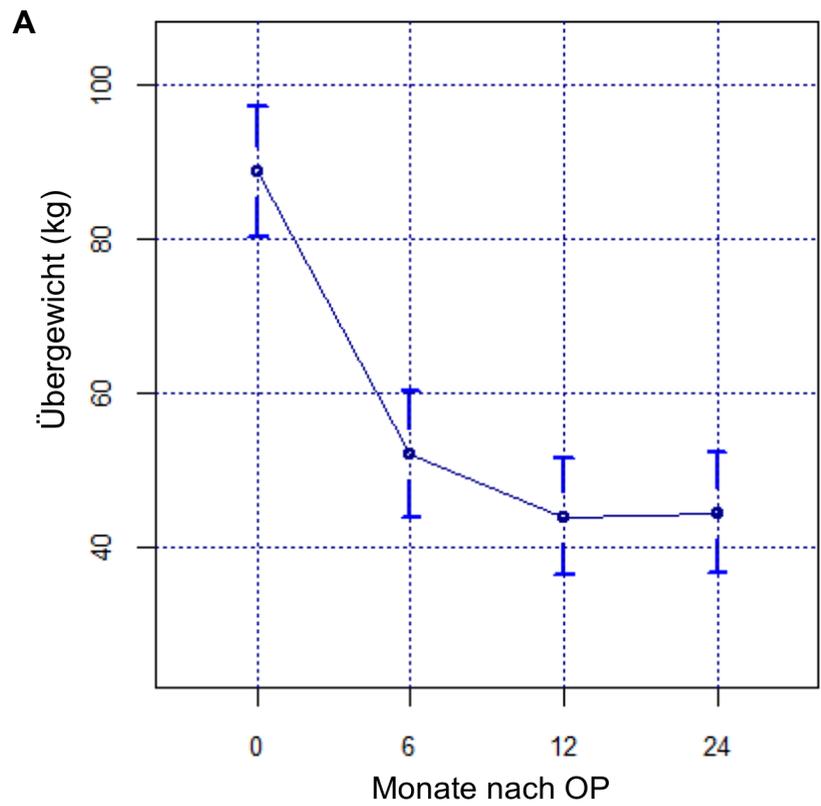
#### BMI Verlauf (kg/m<sup>2</sup>, Mean $\pm$ SD (Min-Max))

---

präoperativ (n=30)	52,28 $\pm$ 7,81 (40,68-71,50)
6 Monate postoperativ (n= 28)	39,78 $\pm$ 7,21 (29,05-56,17)
12 Monate postoperativ (n=29)	36,95 $\pm$ 6,78 (24,86-49,39)
24 Monate postoperativ (n=30)	37,10 $\pm$ 7,08 (24,54- 55,36)

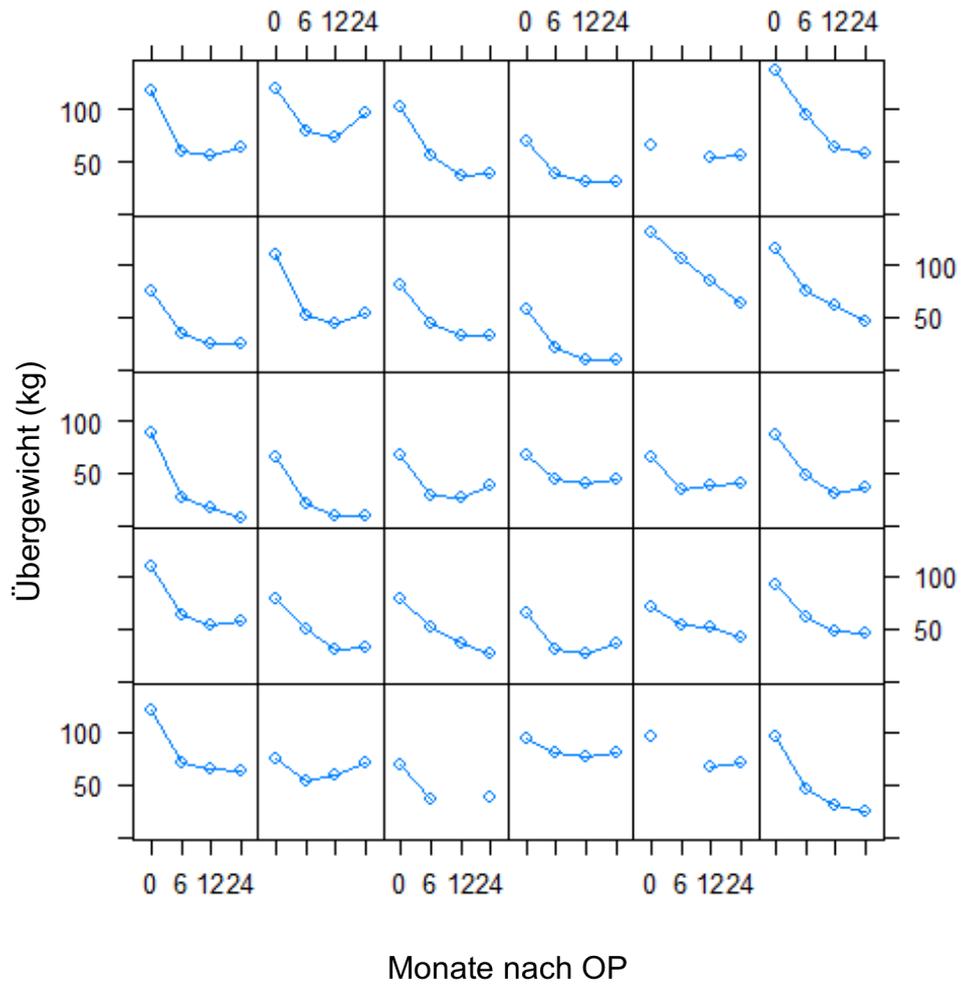
---

**Tabelle 3** BMI-Verlauf



**Abbildung 5 A)** Übergewichtsverlauf und **B)** BMI-Verlauf des Patientenkollektivs

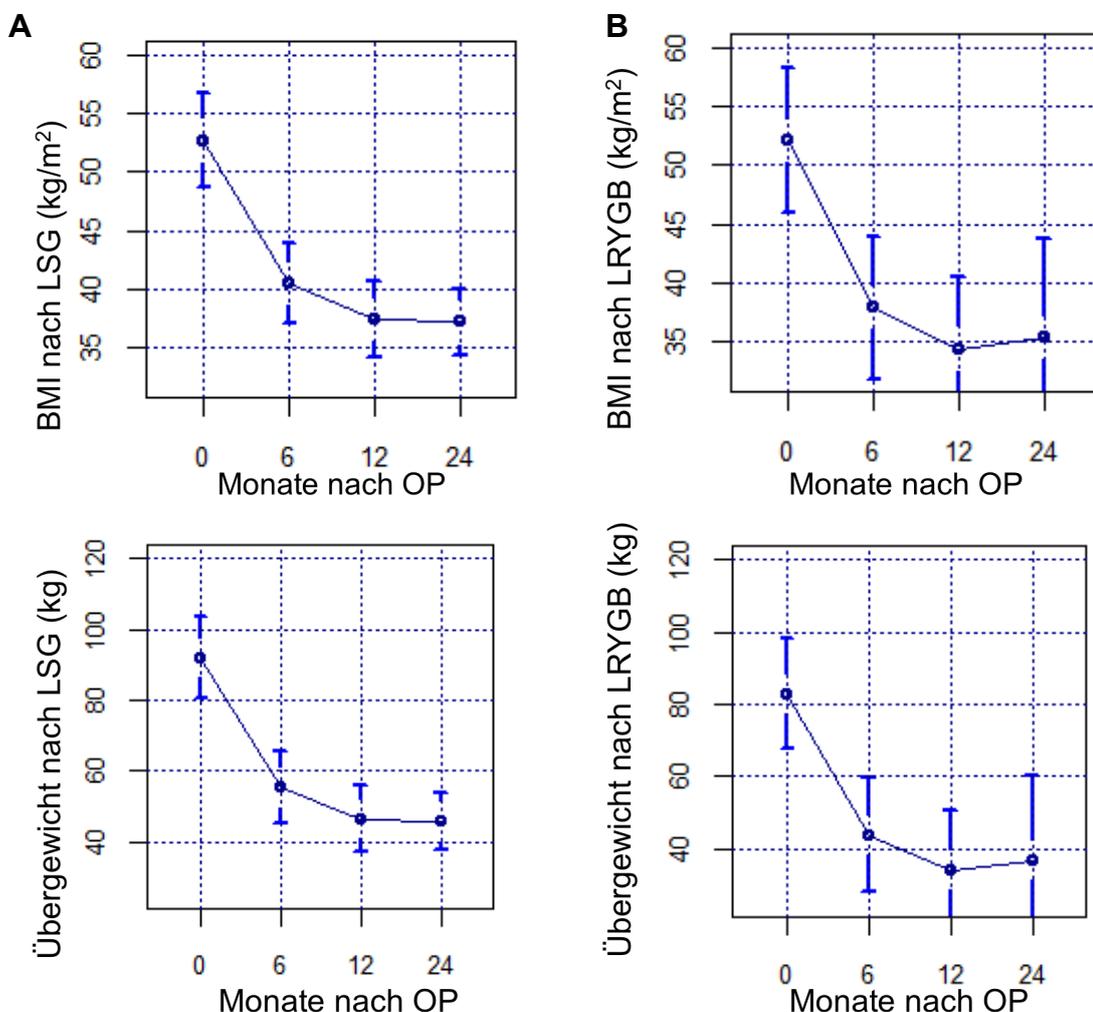
Der Übergewichtsverlauf der einzelnen Patienten wird in Abbildung 6 dargestellt. Bei 2 Patienten (7 %) lagen 6 Monate postoperativ sowie bei einem Patienten (3 %) 12 Monate postoperativ keine Werte vor. (Abbildung 6)



**Abbildung 6** Individueller Übergewichtsverlauf

In der Betrachtung der BMI-Verläufe bezüglich der Operationsmethode war ein stärkerer Abfall des BMI nach Magenbypassoperationen im Vergleich zum BMI nach Magenschlauchanlagen auffällig. Die mittleren BMI-Werte wurden nach Magenschlauchoperationen 6 Monate postoperativ auf  $40,5 \text{ kg/m}^2$ , nach Magenbypassanlagen auf  $38 \text{ kg/m}^2$  reduziert. Nach 12 Monaten wurden BMI-Werte von  $37,5$  bzw.  $34,4 \text{ kg/m}^2$  erreicht. Im nachfolgenden Jahr ergaben sich geringe Änderungen der mittleren BMI-Werte auf  $37,2$  bzw.  $35,4 \text{ kg/m}^2$ . Ein signifikanter Unterschied der BMI-Werte bestand zu keinem postoperativen Untersuchungszeitpunkt. ( $p=0,42$ ;  $0,34$ ;  $0,64$ ). Der Verlauf des Übergewichts entspricht dem BMI-Verlauf. (Abbildung 7)

Bei den zwei Patienten nach Magenbandimplantation waren in 2 Jahren die BMI-Werte von  $48,71$  auf  $42,96 \text{ kg/m}^2$  reduziert und somit um  $5,75 \text{ kg/m}^2$  geringer.



**Abbildung 7** BMI-Verlauf und Übergewichtsverlauf in Beziehung zur Operationsmethode **A)** Magenschlauchanlage (LSG) **B)** Roux-Y-Magenbypassanlage (LRYGB)

## 4.2.2 Veränderungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

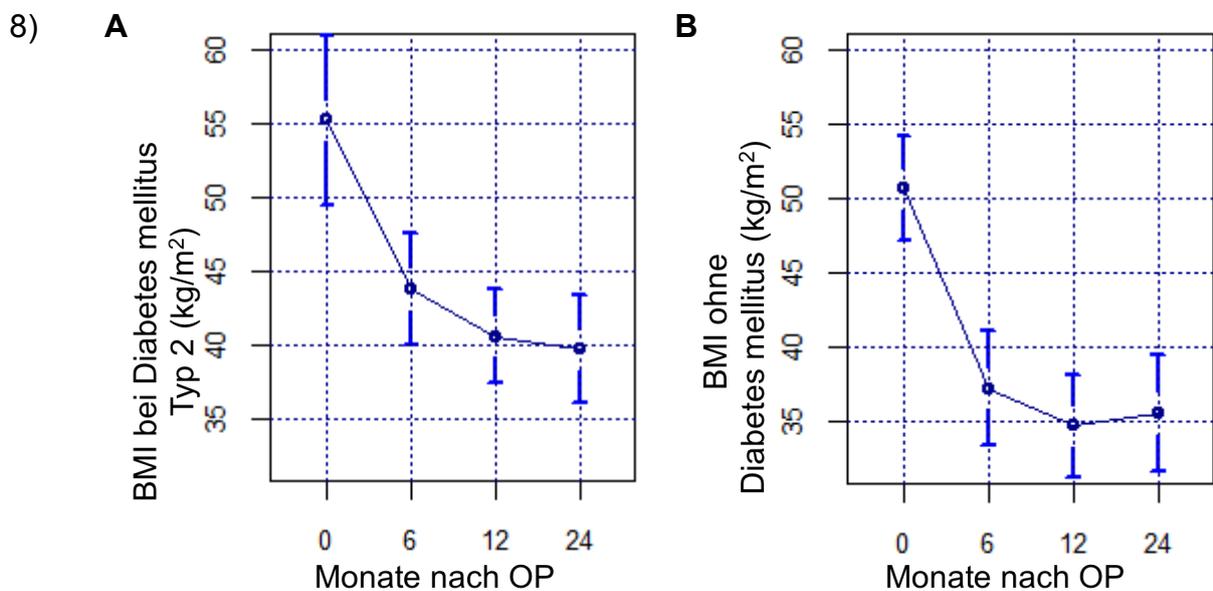
Die Verlaufsbeobachtungen der Begleiterkrankungen wurden mit den präoperativen Daten verglichen. Bei 11 Patienten bestand präoperativ ein Diabetes mellitus Typ 2. Bei 10 Patienten (91 %) konnte eine Verbesserung nach 6 und 12 Monaten dokumentiert werden. Nach 24 Monaten hatte sich bei einem Patienten (9 %) eine Verschlechterung und bei 9 Patienten (82 %) eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage gezeigt. Bei einem Patienten (9 %) konnte keine Veränderung verzeichnet werden. (Tabelle 4)

Änderung im Diabetes mellitus Typ 2

	besser	schlechter	keine Änderung
6 Monate postoperativ (n=11)	n=10	n=0	n=1
12 Monate postoperativ (n=11)	n=10	n=0	n=1
24 Monate postoperativ (n=11)	n=9	n=1	n=1

**Tabelle 4** Änderung im Diabetes mellitus Typ 2

Wird der mittlere BMI präoperativ bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 verglichen, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,15$ ). Sechs und 12 Monate postoperativ hatten die diabetisch erkrankten Patienten einen signifikant um  $6 \text{ kg/m}^2$  höheren mittleren BMI ( $p=0,014$ ;  $0,012$ ) als Patienten ohne Diabetes mellitus. Zwei Jahre postoperativ war kein signifikanter Unterschied darzustellen ( $p=0,11$ ). (Abbildung 8)



**Abbildung 8** BMI-Verlauf bei Patienten

**A)** mit Diabetes mellitus Typ 2 und **B)** ohne Diabetes mellitus

### 4.2.3 Veränderungen bei Patienten mit arteriellem Hypertonus

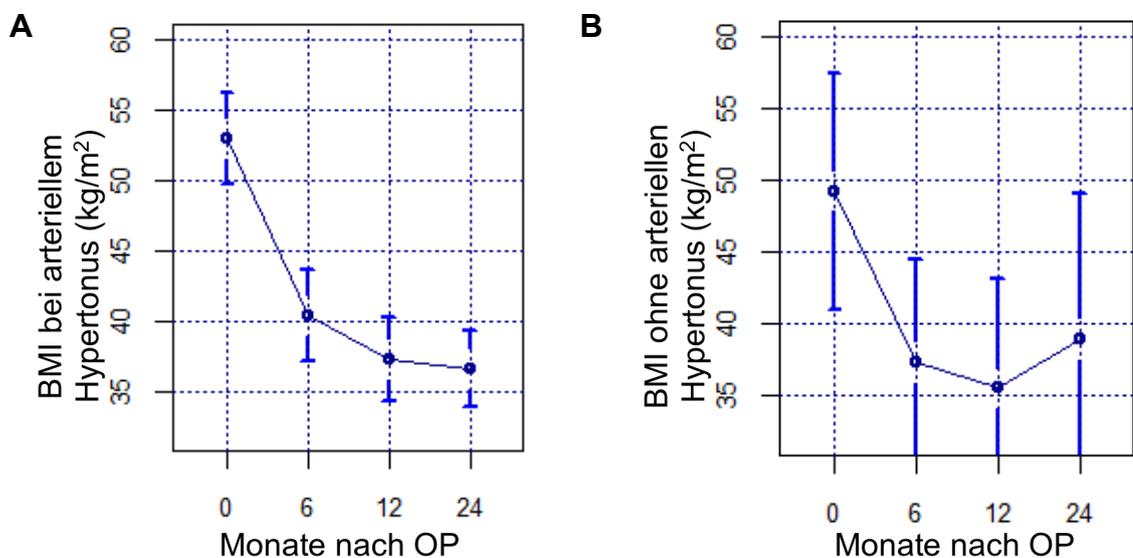
Hinsichtlich der arteriellen Hypertonie der 24 Betroffenen stellte sich bei 9 Patienten (41 %) nach 6 Monaten eine Besserung ein. Keine Änderung des arteriellen Hypertonus zeigte sich bei weiteren 13 Patienten (59 %). Eine Datenerhebung 6 Monate postoperativ war bei 2 der hypertensiv Erkrankten nicht möglich. Ein Jahr postoperativ zeigte sich eine Verbesserung bei 8 der beobachteten Hypertoniker (33 %). Bei einem Patienten (4 %) wurde eine verschlechterte Blutdrucksituation beobachtet.

Am Ende des zweijährigen Beobachtungszeitraumes war im Vergleich zu den präoperativen Blutdruckverhältnissen keine Verschlechterung und bei 11 Patienten (46 %) eine Besserung zu dokumentieren. 13 Patienten (54 %) hatten keine Veränderungen erfahren. (Tabelle 5)

Änderung im arteriellen Hypertonus			
	besser	schlechter	keine Änderung
6 Monate postoperativ (n=22)	n=9	n=0	n=13
12 Monate postoperativ (n=24)	n=8	n=1	n=15
24 Monate postoperativ (n=24)	n=11	n=0	n=13

**Tabelle 5** Änderung im arteriellen Hypertonus

Zu keinem untersuchten Zeitpunkt zeigte sich ein BMI-bezogener signifikanter Unterschied des hyperten-erkrankten zum nicht erkrankten Kollektiv ( $p=0,33$ ;  $0,36$ ;  $0,59$ ;  $0,59$ ). (Abbildung 9)

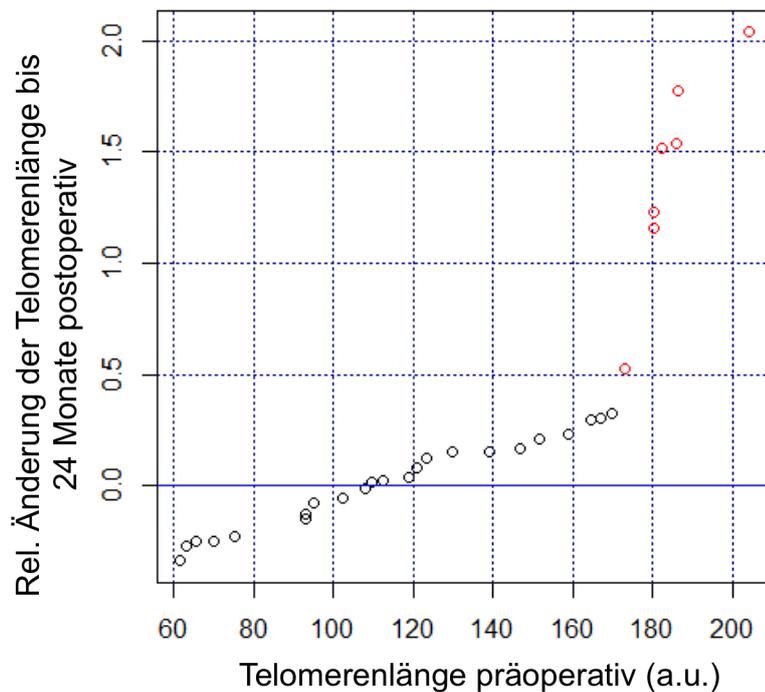


**Abbildung 9** BMI-Verlauf bei Patienten **A)** mit und **B)** ohne arteriellen Hypertonus

## 4.3 Telomerenlängen und deren postoperative Veränderung

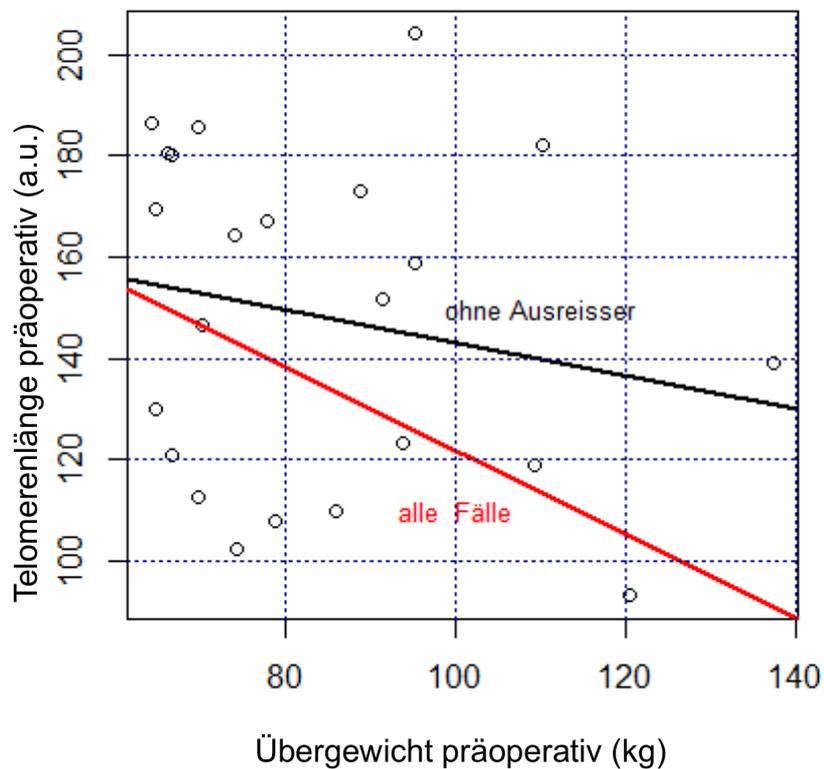
### 4.3.1 Präoperative Telomerenlängen

In der statistischen Aufarbeitung und Auswertung der experimentell ermittelten Telomerenlängen zeigte sich eine Gruppe, deren Telomerenlängen sich im Verlauf über 50 % des Ausgangswertes veränderten. Diese sieben „Ausreißer“ zeigten sehr niedrige präoperative und sehr hohe postoperative Telomerenlängen. Statistisch und experimentell gesehen mussten diese aus der folgenden Darstellung ausgeschlossen werden, insbesondere da diese bei allen Auswertungen als „influential points“ galten und die Signifikanzen maßgeblich beeinflussten. (Abbildung 10)



**Abbildung 10** Relative Telomerenlängenänderungen zwischen präoperativ und 24 Monate postoperativ („Ausreißer“: n=7, rot)

Ein Beispiel für die Signifikanzänderungen zeigte die Veränderung der Regression für die Verhältnisse zwischen der präoperativen Telomerenlänge und dem präoperativen Übergewicht. Die Signifikanzwerte der Regression änderten sich durch den Ausschluss der Ausreißerwerte von 0,01 auf 0,36 und zeigten deren Einfluss. (Abbildung 11)

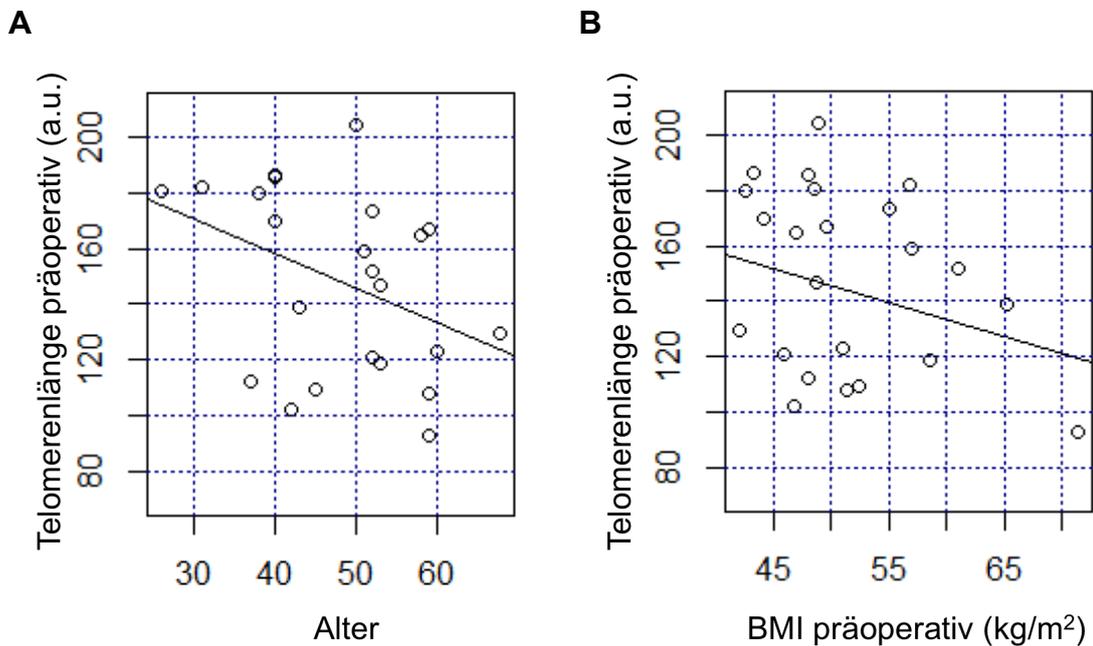


**Abbildung 11** Regression zwischen Übergewicht und Telomerenlänge präoperativ  
(rot: n=30, mit "Ausreißern",  $p=0,01$ ; schwarz: n=23, ohne "Ausreißer",  $p=0,36$ )

Die nachfolgenden Telomerenlängen beziehen sich auf die Bestimmungen aus den Patientenproben von nunmehr 23 Patienten zu deren präoperativen sowie 6, 12 und 24 Monate postoperativen Vorstellung.

Die gemessenen Telomerenlängen in arbitrary units (a.u.) umfassten präoperativ Werte zwischen 93 a.u. und 204 a.u.. Sie waren bei Männern kürzer als bei Frauen ( $p=0,80$ ) und zeigten eine umgekehrte Korrelation zum Alter ( $p=0,06$ ) und dem BMI ( $p=0,15$ ). (Abbildung 12)

Patienten mit einem arteriellen Hypertonus hatten im Vergleich zu nicht hypertensiv-erkrankten Patienten geringere Telomerenlängen ( $p=0,84$ ). Bei diesen Parametern bestand kein signifikanter Unterschied.



**Abbildung 12** präoperative Telomerenlängen in Beziehung  
**A)** zum Alter und **B)** zum BMI

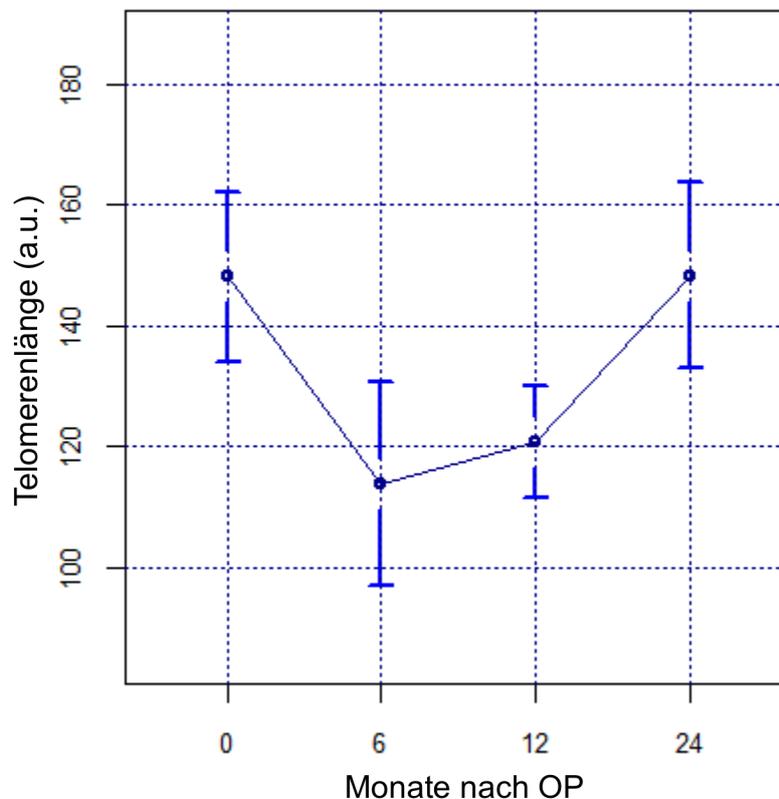
Signifikante Zusammenhänge bestanden präoperativ zwischen der Telomerenlänge und dem Körpergewicht sowie dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2. Die Beziehung zwischen Körpergewicht und Telomerenlänge war in Analyse der präoperativ erhobenen Werte negativ linear ( $p=0,016$ ). Hinsichtlich des Diabetes mellitus hatten Typ 2-Diabetiker im Mittel kürzere Telomere als Nicht-Diabetiker ( $p=0,014$ ).

### 4.3.2 Postoperative Veränderung der Telomerenlängen

Die Telomerenlängen reduzierten sich postoperativ nach 6 und 12 Monaten signifikant ( $p=0,01$ ;  $p<0,001$ ). In den nachfolgenden 12 Monaten war eine signifikante Verlängerung der Telomere zu beobachten ( $p<0,006$ ;  $p<0,001$ ). Verglichen mit den präoperativen Werten entsprachen die Längen der Telomere 24 Monate nach operativer Therapie den Ausgangswerten ( $p=0,03$ ). (Abbildung 13)

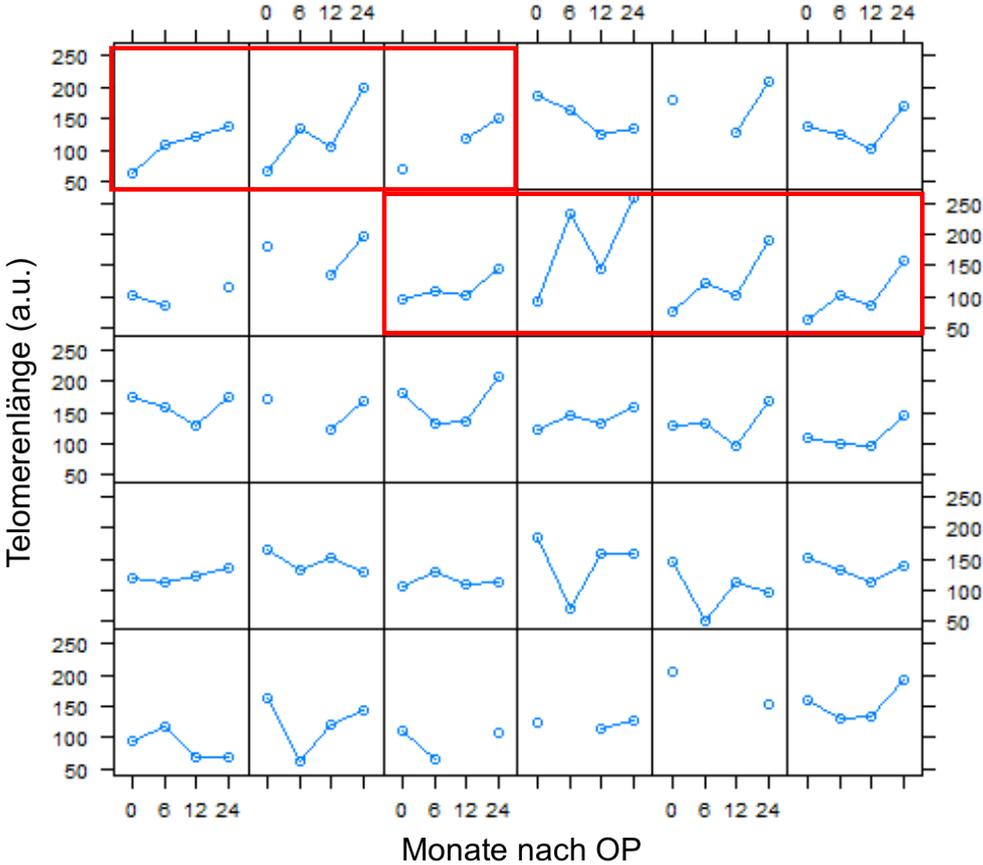
Telomerenlängen (TSI, a.u., Mean $\pm$ SD (Min-Max))	
präoperativ (n=23)	148,10 $\pm$ 32,48 (93-204)
6 Monate postoperativ (n= 18)	113,80 $\pm$ 33,85 (52-165)
12 Monate postoperativ (n=20)	120,70 $\pm$ 19,91 (70-160)
24 Monate postoperativ (n=23)	148,40 $\pm$ 35,80 (70-210)

**Tabelle 6** Telomerenlängen und Telomerenlängen im Verlauf



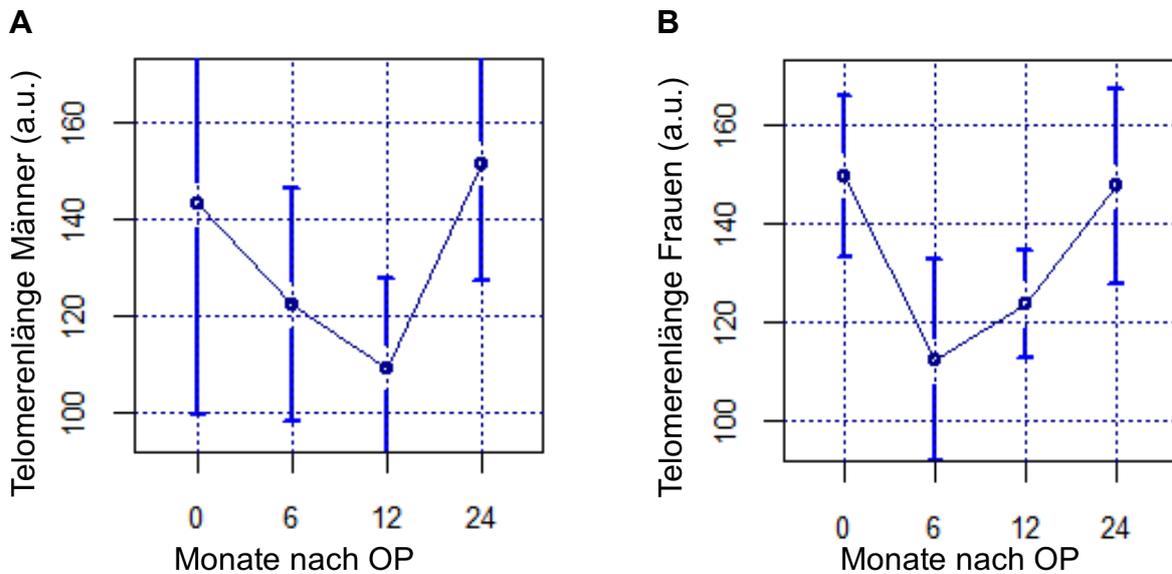
**Abbildung 13** Telomerenlängenverlauf des Patientenkollektivs

Zwischen den Patienten zeigten sich ausgeprägte Unterschiede im individuellen Verlauf. (Abbildung 14) Bei 6 Patienten (20 %) fehlten Daten 6 Monate postoperativ, bei 3 Patienten (10 %) 12 Monate postoperativ. Bei einem dieser Patienten (3 %) konnten die Telomerenlängen nur präoperativ und 2 Jahre postoperativ bestimmt werden. Die "Ausreißer" sind farbig markiert und zeigen deren besonderen Verlauf. (Abbildung 14)



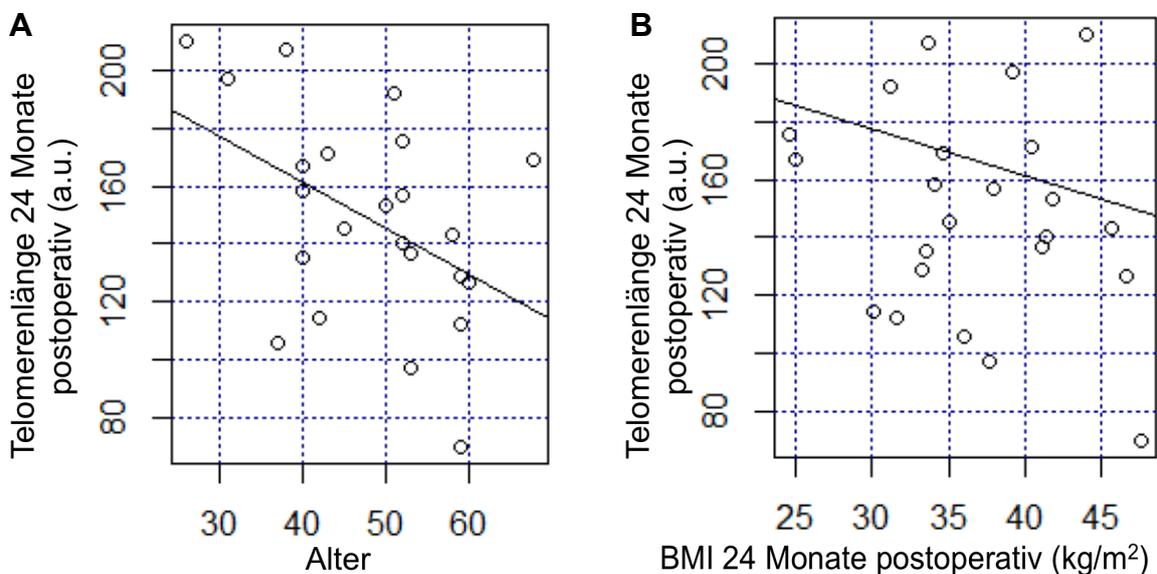
**Abbildung 14** Individueller Telomerenlängenverlauf ("Ausreißer" rot markiert)

Die Verkürzung der Telomerenlängen 12 Monate postoperativ war bei männlichen Patienten stärker. Signifikante Unterschiede bestanden jedoch zu keinem Untersuchungszeitpunkt ( $p=0,80; 1; 0,10; 0,86$ ). (Abbildung 15)



**Abbildung 15** Telomerenlängenverlauf des **A)** männlichen und **B)** weiblichen Patientenkollektivs

Im Rahmen der postoperativen Veränderungen bestanden zwischen der Telomerenlänge und dem Alter sowie dem BMI durchweg negative Zusammenhänge. Eine signifikante Abhängigkeit konnte allerdings nur zwischen dem Alter und der Telomerenlänge 2 Jahre postoperativ beobachtet werden ( $p=0,03$ ). (Abbildung 16)



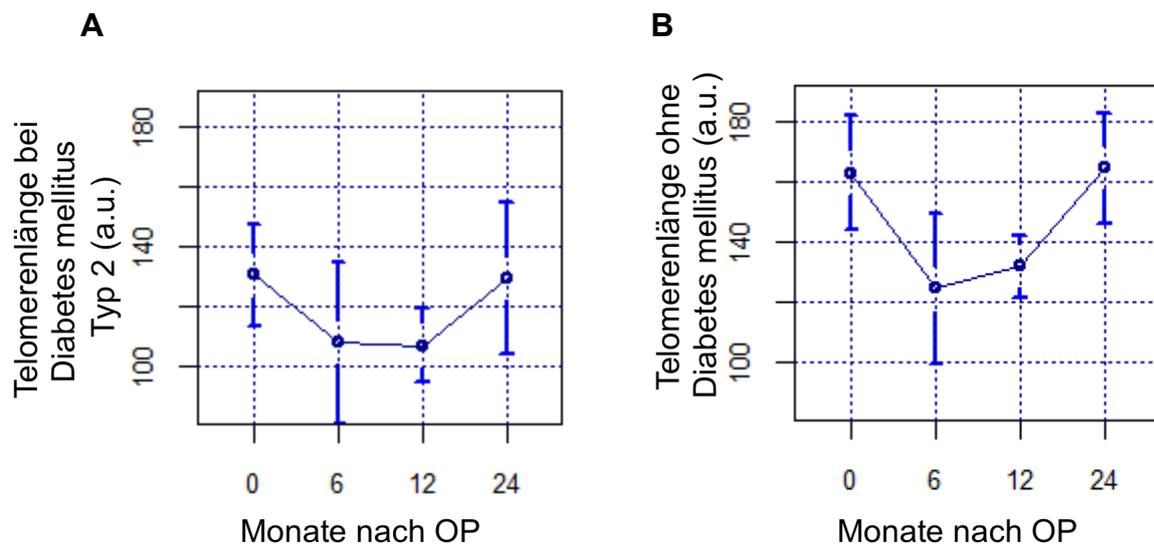
**Abbildung 16** Telomerenlängen 24 Monate postoperativ in Beziehung **A)** zum Alter ( $p=0,03$ ) und **B)** zum BMI ( $p= 0,32$ )

### 4.3.3 Telomerenlängen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 waren die mittleren Telomerenlängen der erkrankten Patienten präoperativ signifikant kürzer als die des nicht diabetisch-erkrankten Kollektivs ( $p=0,014$ ).

Das Minimum der postoperativen Telomerenlängen ließ sich bei den Nicht-Diabetikern 6 Monate postoperativ bestimmen. Zu diesem Zeitpunkt bestand kein signifikanter Telomerenlängenunterschied zu den Typ 2-Diabetikern ( $p=0,24$ ).

Ein und zwei Jahre postoperativ waren hingegen signifikante Unterschiede der Telomerenlängen zwischen diabetisch Erkrankten und Nicht-Erkrankten ( $p<0,001$ ;  $p=0,03$ ) zu beobachten. (Abbildung 17)

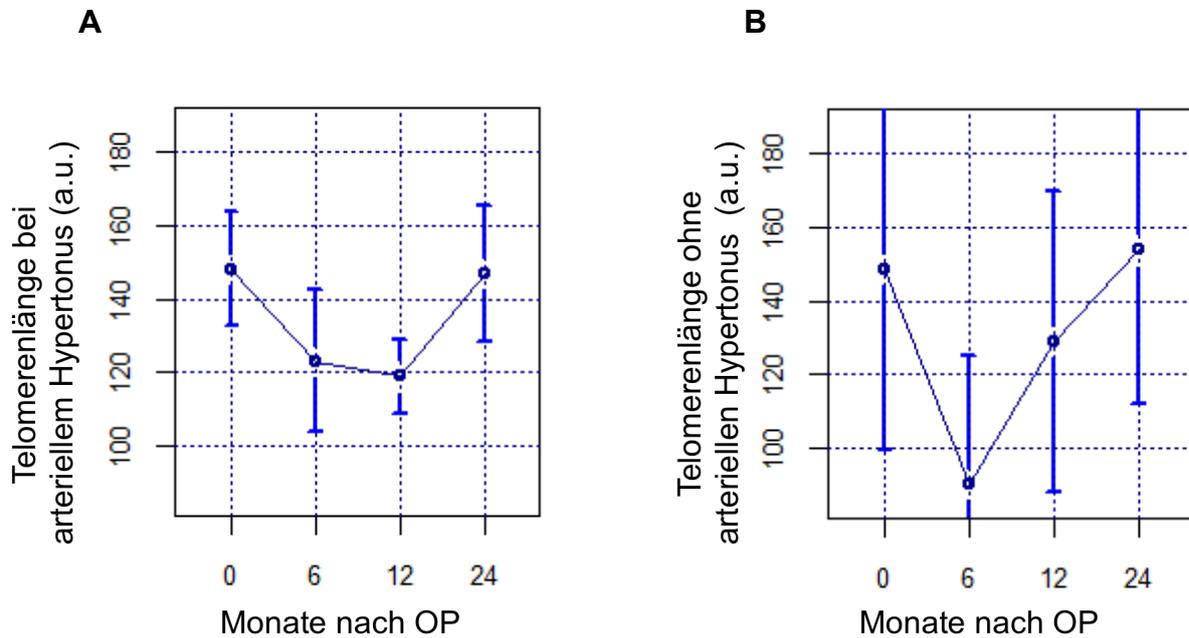


**Abbildung 17** Telomerenlängenverlauf bei Patienten **A)** mit Diabetes mellitus Typ 2 und **B)** ohne Diabetes mellitus

### 4.3.4 Telomerenlängen bei Patienten mit arteriellem Hypertonus

Bezüglich eines bestehenden arteriellen Hypertonus zeigte sich die minimale mittlere Telomerenlänge bei den Nicht-Erkrankten 6 Monate postoperativ.

Zu keinem postoperativen Zeitpunkt war ein signifikanter Unterschied der Telomerenlängen zwischen Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern nachzuweisen ( $p=1; 0,09; 0,55; 0,74$ ). (Abbildung 18)

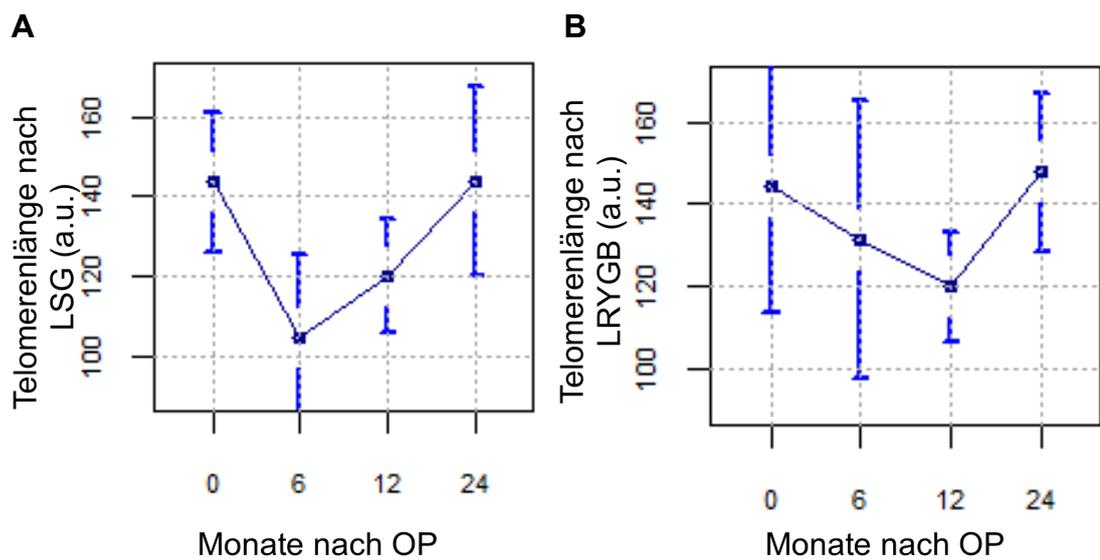


**Abbildung 18** Telomerenlängenverlauf bei Patienten **A)** mit und **B)** ohne arterielle Hypertonie

### 4.3.5 Telomerenlängen in Abhängigkeit von der Operationsmethode

Im Vergleich der grafischen Darstellungen waren die kürzesten Telomere nach Magenschlauchanlage 6 Monate, nach Magenbypassanlage 12 Monate postoperativ zu sehen.

Die Telomerenlängen in Bezug auf die unterschiedlichen Operationsmethoden (Magenschlauch- und Magenbypassanlage) zeigten sowohl präoperativ als auch im postoperativen Verlauf keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,97$ ;  $0,07$ ;  $0,97$ ;  $0,80$ ). (Abbildung 19)



**Abbildung 19** Telomerenlängenverlauf in Beziehung zur Operationsmethode  
**A)** Magenschlauchanlage (LSG) **B)** Roux-Y-Magenbypassanlage (LRYGB)

## 4.4 Ergebnisse des B.A.R.O.S.

Zur Einschätzung des Therapieerfolges der durchgeführten bariatrischen Operationen wurden die Ergebnisse aus den im Januar 2015 verschickten Fragebögen verwendet. Die Angaben beziehen sich auf einen Zeitraum zwischen 29 und 40 Monaten postoperativ. Von den 30 verschickten Fragebögen erhielten wir 21 Fragebögen zurück. Nach Berechnung des B.A.R.O.S.-Scores war bei über 70 % der Patienten der Therapieerfolg als gut bis exzellent zu bewerten. Bei diesen Patienten waren überwiegend Schlauchmagenoperationen durchgeführt worden. 4 Patienten (19 %) zeigten ein befriedigendes, 2 (10 %) ein schlechtes Ergebnis der Operation. (Tabelle 7)

B.A.R.O.S. Ergebnisgruppen				
	gesamt	LAGB	LRYGB	LSG
schlecht ( $\leq 1$ Pkt.)	n=2	n=1	n=1	n=0
befriedigend ( $>1-3$ Pkt.)	n=4	n=0	n=0	n=4
gut ( $>3-5$ Pkt.)	n=7	n=1	n=0	n=6
sehr gut ( $>5-7$ Pkt.)	n=6	n=0	n=2	n=4
exzellent ( $>7-9$ Pkt.)	n=2	n=0	n=1	n=1

**Tabelle 7** B.A.R.O.S Ergebnisgruppe (n gesamt =21)

Ein Teilbereich der B.A.R.O.S-Bewertung ist die subjektive Einschätzung der Lebensqualität (Tabelle 8). Die Lebensqualität wurde nach Gruppierung gemäß des Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire II Scoring (40) eingeschätzt. Hierbei gaben 13 Patienten (62 %) eine gute oder sehr gute Lebensqualität an. Sechs Befragte (29 %) beurteilten ihre derzeitige Lebensqualität als befriedigend, 2 Patienten (10 %) als schlecht. In der Subgruppenanalyse nach Operationsmethodik gaben 9 (60 %) der 15 mittels Magenschlauchanlage operierten Patienten eine gute oder sehr gute Lebensqualität an. Weitere 5 (33 %), der so operierten Patienten, schätzten diese als befriedigend ein. (Tabelle 8)

Gruppen der Lebensqualitätseinschätzung				
	gesamt	LAGB	LRYGB	LSG
sehr schlecht (-3 bis -2,1Pkt.)	n=0	n=0	n=0	n=0
schlecht (-2 bis -1,1Pkt.)	n=2	n=0	n=1	n=1
befriedigend (-1 bis 1Pkt.)	n=6	n=1	n=0	n=5
gut (1,1 bis 2Pkt.)	n=9	n=1	n=2	n=6
sehr gut (2,1 bis 3Pkt.)	n=4	n=0	n=1	n=3

**Tabelle 8** Gruppen der Lebensqualitätseinschätzung n. Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire II (n gesamt =21)

## 5 Diskussion

### 5.1 Studienpatienten im Vergleich zu chirurgisch therapierten Adipositaspatienten in Deutschland

Aktuelle Zahlen, der in Deutschland operierten adipösen Patienten, finden sich in der deutschen Qualitätssicherungsstudie zur operativen Therapie der Adipositas (German Bariatric Surgery Registry, Stand Juni 2015). (65) In dieser Studie wurden Daten von 47000 bariatrisch operierten Patienten aus 172 Kliniken Deutschlands erfasst. (65) Das „Zentrum für Adipositas und metabolische Chirurgie“ der Chirurgischen Klinik, Charité Campus Mitte, beteiligte sich im Rahmen der Qualitätssicherungsstudie an der Eingabe der Patientendaten.

Die demographische Analyse der Qualitätssicherungsstudie erbrachte einen deutlich höheren Anteil an operierten Frauen in Deutschland (71,5 %). Diese Verteilung deckt sich mit dem prozentualen Anteil der operierten Frauen in unserer Studie von 70 %. Das Alter der operierten Patienten in Deutschland lag im Median bei 43 Jahren und somit wenige Jahre unter dem unseres Studienkollektivs (47,8 Jahre).

Das in der Qualitätssicherungsstudie angegebene mittlere Ausgangs-Körpergewicht lag bei 143,7 kg, der mittlere BMI bei 49,25 kg/m<sup>2</sup>. (65) In der vorliegenden Studie waren es 153,5 kg und 52,28 kg/m<sup>2</sup> und damit entsprechend vergleichbare Ausgangswerte.

Bezüglich adipositasbedingter Folgeerkrankungen wurde in der Qualitätssicherungsstudie von Stroh et al. bei 58,23 % der Patienten eine arterielle Hypertonie diagnostiziert, mit signifikant häufigerem Auftreten bei männlichen Patienten, und eine diabetische Stoffwechsellaage bei 34,8 %. Eine Insulinpflicht bestand bei 11,8 % des multizentrischen Kollektivs Deutschlands. (65) Im Vergleich zu den vorliegenden Daten sind die beobachteten Hypertoniker in unserer Studie mit 80 % stärker repräsentiert, während diabetisch-erkrankte Patienten mit ca. einem Drittel des Kollektivs der deutschlandweiten Verteilung annähernd entsprechen.

Unterschiede zu den nationalen Daten zeigen sich in der Verteilung der verwendeten Operationsmethoden. Diesbezüglich war in den erfassten 10 Jahren der Qualitätssicherungsstudie eine klare Tendenz zur Magenbypass- und Schlauchmagenoperation zu verzeichnen. Im Jahr 2014 galten sie mit 43,6 % und 48,7 % als die am häufigsten angewandten bariatrischen Eingriffe in Deutschland. Die Magenschlauchanlage wird hierbei signifikant häufiger bei Patienten mit Komorbiditäten

wie Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus angewendet. (65) In unserer Studie wurde mit 60 % überwiegend eine Schlauchmagenanlage durchgeführt. Dem gegenüber erfolgten nur 8 Magenbypassoperationen und 2 Magenbandoperationen. Diese Präferenz für den Schlauchmagen spiegelt sich auch international wieder. Inzwischen werden in den USA und auch in Deutschland mehr Schlauchmagenoperationen durchgeführt als Magenbypass-Operationen. (32, 65)

Wie auch in unserem Kollektiv werden bariatrische Operationen laparoskopisch durchgeführt. In der Qualitätssicherungsstudie erfolgten 98 % aller Operationen minimal invasiv, in unserer Studie waren es 100 %. (65)

Dokumentierte Revisionseingriffe oder Umwandlungsoperationen im Rahmen der deutschen Qualitätssicherungsstudie über 10 Jahre umfassten eine Gesamtanzahl von 5410 Fällen. Patienten mit Umwandlungsoperationen aufgrund erneuten Gewichtsanstiegs wurden in unsere Studie nicht einbezogen.

Die 30 Tage-Letalität in unserer Kohorte lag bei 0 %. In Deutschland liegt die repräsentative 30 Tage-Letalität nach Primäroperation bei 0,2 %. (65) Eine global angelegte Metaanalyse durch Chang et al. zeigt ähnliche Prozentangaben der postoperativen Sterblichkeit nach Adipositasoperationen, womit sie im Vergleich denen laparoskopischer Routineeingriffe wie Cholezystektomien entsprechen. (66)

## **5.2 Klinische Effekte bariatrischer Operationen**

### **5.2.1 Veränderungen des Gewichts**

In unseren Daten konnten wir im ersten postoperativen Jahr durchschnittliche Reduktionen des Übergewichts von 60,2 % nach Magenbypassanlage und somit 17,7 kg/m<sup>2</sup>, 50,7 % nach Schlauchmagenanlage entsprechend 15,2 kg/m<sup>2</sup> sowie 24,3 % nach Magenbandanlage also um 6,5 kg/m<sup>2</sup> reduziertem BMI ermitteln. Eine Stagnation und zuweilen erneute Zunahme an Gewicht im Verlauf des zweiten postoperativen Jahres zeigte sich vornehmlich nach Magenbypass- und Magenbandanlage.

Die Bestätigung unserer klinischen Ergebnisse der operativen Therapie der Adipositas zeigt der Vergleich zur aktuellen Literatur.

So konnten die Verlaufsbeobachtungen nach 20720 Eingriffen im Rahmen der deutschen Qualitätssicherungsstudie zur operativen Therapie der Adipositas bei Schlauchmagen- und Magenbypassoperationen ähnlich hohe postoperative BMI-

Reduktionen darstellen. Den Zeitpunkt des Follow-up liefern die Autoren hierbei nicht. (65)

Das Ausmaß der Gewichtsreduktion im Vergleich der Operationstechniken stellt sich in unseren Daten zwischen Magenschlauch- und Magenbypassanlage nicht signifikant verschieden dar. Die diesbezügliche Überlegenheit beider gegenüber der Effektivität einer Magenbandimplantation kommt, obwohl nur bei zwei Patienten angewendet, in der vorliegenden Studie dennoch deutlich zur Geltung und entspricht den Ergebnissen des deutschlandweiten Follow-up. (65)

Unsere Beobachtungen bestätigen auch Metaanalysen zu den weltweiten Langzeitergebnissen bariatrischer Operationen.

Bei Mindest-Follow-up-Zeiten von 2 Jahren wurden mittlere Reduktionen des Übergewichts (EWL, Excess Weight Loss) nach Magenbandoperation um 35 bis 58 %, nach Magenschlauchanlage um 64,5 % mit Stagnation 2 und 4 Jahre postoperativ und nach Magenbypassanlage um 51,1 bis 77,8 % festgestellt. (67) Die Autoren betonten dabei die geringe Datenlage zu Langzeiteffekten nach Schlauchmagenoperationen. (67)

Pathophysiologisch könnte die zusätzliche malabsorptive Wirkung beim Magenbypass den initial stärkeren Gewichtsverlust erklären.

Eine in der Literatur diskutierte Begründung sehen Rabl und Kollegen nach kalorimetrischen Messungen in einem signifikant gesteigerten energetischen Grundumsatz nach Magenbypass- im Gegensatz zur Magenbandoperation. Ihre Untersuchung belief sich allerdings nur auf 2 Wochen und 6 Monate postoperativ. (68)

Der erneute Gewichtsanstieg im weiteren zeitlichen Verlauf könnte auf eine Adaptation der operativ veränderten Verhältnisse an postoperative diätetische Ernährung, veränderten Hormonhaushalt und Darmflora hinweisen.

Die genauere Betrachtung der einzelnen Fälle unserer Studie zeigt mögliche operationsunabhängige Ursachen der Gewichtszunahme. Anamnestisch wurden diesbezüglich eine Immobilisation, aufgrund einer Fußphlegmone und Wirbelsäulenschmerz, und ein verändertes Essverhalten mit in zwei Fällen dokumentierten psychischen Ereignissen (Depression, schizoaffektive Episode) erhoben.

Die effektive Gewichtsreduktion bariatrischer Operationen wie der Magenbypass- und Schlauchmagenanlage kann somit als maßgeblich in der Adipositas therapie angenommen werden.

### **5.2.2 Metabolische Veränderungen**

Unsere Ergebnisse konnten eine Verbesserung der vorbestehenden diabetischen Situation bei 82 % der beobachteten Typ 2-Diabetiker 24 Monate nach bariatrischer Operation zeigen. Eine Verschlechterung war in einem Fall festzustellen, bei dem der Betroffene eine Infektion mit konsekutiver Immobilisation erlitten hatte. Die Infektion per se, aber auch die nachfolgende Gewichtszunahme könnten die schlechtere diabetische Situation erklären.

Die deutschlandweiten Daten der Qualitätssicherungsstudie zur Therapie der Adipositas konnten zu postoperativen Veränderungen der Komorbiditäten bei >70 % der Patienten eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellage dokumentieren (IDDM 72,8 %, NIDDM 71,3 %). (65)

Die vollständige Remission eines Diabetes mellitus wurde deutschlandweit bei 37 % der insulinpflichtigen und 55,3 % der nicht-insulinpflichtigen Diabetiker, nicht aber in unseren Ergebnissen, nachgewiesen. (65)

Die diesbezüglichen Metaanalysen konnten diesen positiven Effekt der bariatrischen Operation im Vergleich zur konservativen Therapie adipöser Diabetiker auch international darstellen. Insbesondere wurden bei nicht-operativem Therapieansatz keine Remissionen nachgewiesen. (67, 69-71)

In genaueren Untersuchungen zum Einfluss der Operationstechnik auf das Wirkungsausmaß führte die Magenbypassanlage zur signifikant höheren Reduktion der antidiabetischen Medikation und zu höheren Remissionsraten (77 %) im Vergleich zur Schlauchmagenanlage (60 %). (70)

Die Metaanalyse von Puzifferri et al. von 2014 berichtete von durchschnittlichen Remissionsraten speziell des Diabetes mellitus Typ 2 nach Magenbypassanlage von 66,7 %, im Gegensatz zu 28,9 % nach Magenbandoperation. (67)

In der aktuellen Literatur wurde aufgrund hoher Remissionsraten nach bariatrischen Eingriffen zunehmend die Erweiterung der Operationsindikation mit dem Ziel der metabolischen Verbesserung für Patienten mit Adipositas Grad I diskutiert. (72)

Besondere Relevanz bei diesem Effekt und in Bezug auf den Erfolg der Blutzuckerkontrolle stellte die diabetische Erkrankungsdauer dar. Kleinere Untersuchungen konnten den positiven Einfluss einer höheren präoperativen Insulinsensitivität und noch intakter Insulin-produzierender Beta-Zellen des Pankreas bei geringer Krankheitsdauer auf die postoperative Diabeteskontrolle darstellen. Nachgewiesene negative Einflüsse waren ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium und Insulinpflicht. Erstgradig adipöse Patienten scheinen bei Blick auf die mittleren BMI-Werte der untersuchten Kollektive jedoch selten eingeschlossen worden sein. (73)

Trotz der dargestellten Wirkung sollte eine kritische Auseinandersetzung mit dem individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnis bei metabolischen OP-Indikationen erfolgen. Insbesondere da neben dem komorbiditätsbedingt erhöhten Operationsrisiko entsprechend Scopinaros 2014 veröffentlichter Studie bei Patienten mit Adipositas Grad I deutlich geringere postoperative metabolische Verbesserungen, am ehesten durch eine fehlende, vom Gewichtsverlust unabhängige Wirkung, bei konstanten Komplikationsraten zu verzeichnen sind. (74)

Weitere kritische Beobachtungen zu postoperativen diabetischen Remissionsraten stellten Studien über Relapsraten dar, die ebenfalls eine Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer zeigten. So konnten die zwischen 1987 und 2001 erhobenen Daten der SOS-Studie 2 Jahre nach bariatrischem Eingriff 72,3 %, nach 15 Jahren nur noch 30,4 % diabetische Remissionsraten verzeichnen. (75) Eine im Verlauf somit deutliche Minderung der initial hohen Erfolgsraten ist somit zu vermuten.

Zu metabolischen Veränderungen nach adipositas-chirurgischen Eingriffen gehören neben denen im Glukosestoffwechsel auch hypertoniebezogene Änderungen.

Eine Verbesserung des arteriellen Hypertonus zeigt sich in den unsererseits erhobenen Angaben bei mehr als 40 % der betroffenen Patienten 6 und 24 Monate postoperativ. Hierbei waren die Patienten überwiegend mittels Schlauchmagenanlage operiert worden. Ein Patient hatte von einer verschlechterten klinischen Blutdrucksituation nach 12 Monaten berichtet, wobei anzumerken ist, dass hier erhöhte Blutdruckwerte ohne Medikation im Gegensatz zu einer präoperativ dreifachen antihypertensiven Therapie gemessen wurden. Insgesamt war bei diesem Patienten 24 Monate postoperativ keine Verschlechterung zum Ausgangswert zu verzeichnen.

Die deutschlandweiten Daten von Stroh et al. zeigen eine insgesamt postoperative Verbesserung im Blutdruck bei 64,4 % der Patienten im Follow-Up. Hierbei wurde eine Reduktion der notwendigen Medikation bei 27,7 % beobachtet.

Bei weiteren 36,7 % der nachuntersuchten Patienten konnte sogar eine vollständige Normalisierung des Blutdrucks ohne Antihypertensiva erreicht werden. (65) Internationale Metaanalysen, wie die von Puzifferri, berichteten von Remissionsraten der arteriellen Hypertonie von 38,2 % nach Magenbypassoperation und 17,4 % nach Anlage eines Magenbandes. (67)

Insgesamt sollte im Vergleich unserer Daten mit deutlich geringeren Erfolgen in der Blutdruckverbesserung, insbesondere zu den deutschlandweiten Erhebungen, die fehlende Standardisierung im klinischen Follow-Up berücksichtigt werden.

Neben den genannten postoperativen Veränderungen bestehender metabolischer Erkrankungen wurde in großen Studien, wie die von Booth et al. oder Sjöstrom mit Daten der SOS-Studie, auch von im Langzeitverlauf prophylaktischen Effekten bariatrischer Eingriffe berichtet. So traten deutlich niedrigere Raten an diabetischen Neuerkrankungen (4,3 % chirurgische Gruppe versus 16,2 % adipöse Vergleichsgruppe) sowie postoperativ signifikant seltener mikro- und makrovaskuläre Komplikationen auf. (75, 76) Analog zu diesen diabetischen Effekten konnten Sjöholm et al. präventive Effekte der Adipositaschirurgie bei kardiovaskulären Risikofaktoren vorweisen. (77)

Insgesamt kann somit von einer effektiven Verbesserung der adipositas-assoziierten metabolischen Veränderungen ausgegangen werden. Die frühzeitige metabolisch-indizierte Operation sollte insbesondere durch die propagierte prophylaktische Wirkung erneut diskutiert werden.

### **5.2.3 B.A.R.O.S. und postoperative Lebensqualität**

Den mittels BAROS objektivierten Erfolg bariatrischer Operationen konnten wir in unserer Untersuchung als überwiegend positiv werten, was in Kongruenz zur Studie von Hell mit >90 % gutem, sehr gutem oder exzellentem Erfolg steht. (78) Unter genauerer Betrachtung der Patienten mit schlechtem und befriedigendem Gesamterfolg zeigte sich bei 2 dieser Patienten ein EWL von 5,4 % und 9,0 %. Dies entsprach bei Weitem den geringsten Abnahmen im Gesamtkollektiv. Zwei weitere Patienten

schätzten ihre Lebensqualität als insgesamt schlecht ein, wobei anamnestisch depressive Episoden und eine schwere Gastroenteritis dokumentiert waren. In 2 Fällen zeigten sich keine anamnestischen Besonderheiten, sodass durchweg nur geringe Verbesserungen der in BAROS beurteilten Aspekte ein insgesamt befriedigendes BAROS-Ergebnis verursachten.

Die Lebensqualität beinhaltet in der allgemeinen Definition alle Elemente, die das subjektive Wohlbefinden ausmachen und die gesellschaftlichen Lebensbedingungen somit multifaktoriell relevant bestimmen. Insbesondere adipöse Patienten unterliegen häufig Depressionen und Störungen im Selbstwertgefühl, die oft in einem hohen intraindividuellen, aber auch in vermeintlich von Außen ausgeübtem Erwartungsdruck begründet sind. Nachgewiesene Benachteiligungen wie schlechtere Karrierechancen oder niedrigeres Einkommen fördern dies zusätzlich. (79)

Die Ergebnisse der Lebensqualitätseinschätzung im Rahmen der BAROS-Erhebung zeigen in 62 % unserer Befragten gute bis sehr gute Bewertungen.

Dauerhafte, signifikante Verbesserungen des Selbstbewusstseins, der Lebenszufriedenheit, der Arbeitskapazität sowie der sexuellen Aktivität und Mobilität nach bariatrisch-chirurgischer Gewichtsabnahme werden in der Literatur bei 75 % der Patienten beschrieben. (78-80)

Das Ausmaß der Gewichtsabnahme hatte dabei eine positive Korrelation zum Score des Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire. Zwei Patienten gaben trotz einer Gewichtsabnahme von über 30 % ihres Übergewichtes eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität an.

Die Tendenz unserer Daten stellte Weiner und Kollegen bereits im Jahr 2003 dar. Sie publizierten, dass Patienten mit höherem Gewichtsverlust auch deutlichere Verbesserungen in der postoperativen Lebensqualität empfinden. (79) Darstellungen prospektiver Studien wie von Arcila und Kollegen zeigten entsprechende Ergebnisse und verwiesen zudem auf die Unabhängigkeit der Ergebnisse von der Operationsmethodik. (81)

Hell und Kollegen erklärten im Gegensatz dazu, dass ein höherer Verlust an Übergewicht im Rahmen der Magenbypassanlage nicht zwangsläufig zu deutlicheren Verbesserungen in der Lebensqualität führte. (78)

In psychologischer Hinsicht konnten Burgmer und Kollegen Verbesserungen bei depressiven Symptomen, physischen Aspekten der Lebensqualität und Selbstachtung im ersten postoperativen Jahr durch Befragung von 148 Patienten nachweisen. In den Folgejahren war dies nicht darstellbar, was durch die Entwicklung einer Alltagsroutine mit Fokus auf nicht adipositas-assoziierte Probleme und nachlassenden Enthusiasmus erklärt wurde. (82) Aktuelle Untersuchungen von Herpertz et al. zeigten 9 Jahre nach restriktiven bariatrischen Eingriffen sogar unveränderte oder verschlechterte psychosoziale Level und unterstrichen somit die Relevanz der psychologischen Komponente der postoperativen Nachsorge. (83)

Zusammenfassend kann somit die hohe, soweit objektivierbare, Erfolgsrate bariatrischer Operationen nicht mit der dauerhaften Verbesserung der subjektiven Lebensqualität gleichgesetzt werden. Die geringe Rücklaufquote unserer Befragungen sowie der fehlende Vergleich der Lebensqualität präoperativ sowie im Langzeitverlauf reduzieren hierbei die Aussagekraft unserer Ergebnisse.

## **5.3 Telomerenlängen und präoperative klinische Parameter**

### **5.3.1 Geschlecht**

Es gibt aus früheren Arbeiten Hinweise darauf, dass Frauen grundsätzlich längere Telomere aufweisen als Männer. (84) Auch unser Kollektiv zeigte im Mittel längere Telomere bei Frauen als bei Männern. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht beobachtet werden ( $p=0,80$ ).

Eine aktuelle Metaanalyse von Gardner et al. beschrieb diesen geschlechtsbezogenen Telomerenlängenunterschied in den ihrerseits untersuchten 36 Kohortenstudien mit kumulativ 36230 Teilnehmern. Die Kollegen wiesen aber darauf hin, dass signifikante Unterschiede messmethodenabhängig, also nur mittels Southern Blot, darzustellen waren. (84)

Eine Studie an Neugeborenen zeigte, dass die Telomerenlängen zum Zeitpunkt der Geburt bei beiden Geschlechtern fast übereinstimmen und sich der geschlechtsspezifische Dimorphismus erst im extrauterinen Leben durch unterschiedlich schnelle Verkürzung ausbildet. (85)

In der Literatur werden diesbezüglich verschiedene Begründungen vorgeschlagen. Eine Ursache könnte eine stimulierende Wirkung des Östrogens auf die katalytische

Proteinuntereinheit (hTERT) der humanen Telomerase sein. Diese könnte zur gesteigerten Telomeraseaktivität und somit längeren Telomeren führen. (86) Eine andere Begründung wird in einer beim Mann höheren Exposition und schlechteren, teils hormonvermittelten, antioxidativen Kapazität gegenüber freien oxidativen Radikalen gesehen, da diese durch Einzelstrangbrüche eine konsekutive Telomerenverkürzung verursachen können. (60) Eine dritte Möglichkeit wird im X-chromosomalen Vererbungsmechanismus der Telomerenlänge diskutiert. Diesbezügliche Schlüsse wurden von Nawrot und Kollegen aufgrund von Telomerenlängenbestimmungen bei Eltern und ihren Kindern gezogen. Sie vermuten Zusammenhänge mit der Expression X-chromosomal gelegener Gene, deren Proteinprodukte auf die Telomeraseaktivität wirken. (87)

Insgesamt fügen sich unsere Ergebnisse mit längeren Telomeren bei weiblichen Patienten in die aktuelle Literatur ein. Eine fehlende Signifikanz könnte neben der geringen Patientenzahl am mit durchschnittlich 48 Jahren überwiegend menopausalen Alter der Patientinnen liegen, welches mit einem geminderten Östrogenspiegel einhergeht. Dessen positive Wirkung auf die Telomerenlänge wäre dadurch reduziert.

### **5.3.2 Alter**

Die „altersbedingte Verkürzung“ der Telomerenlänge wird in zahlreichen Studien als gesichert beschrieben. (62) Auch in der von uns vorgelegten Studie konnte eine umgekehrte Korrelation zum Patientenalter, allerdings ohne statistische Signifikanz, gezeigt werden ( $p=0,06$ ).

Es ist erwiesen, dass die initiale, maximale Telomerenlänge individuell stark variiert und der Vererbung unterliegt. (60, 62, 85) Die nachfolgende Verkürzung der Telomere ist abhängig von der Zellteilung, von oxidativen Reaktionen durch freie Radikale, dem Geschlecht sowie weiteren in- und extrinsischen Faktoren. Die Telomerendynamik unterliegt dadurch unabhängig dem chronologischen Altern und altersassoziierten Erkrankungen, wie Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie, die u. a. auf oxidativen Stressreaktionen basieren. (60, 62)

Insgesamt spielt das Ausmaß des oxidativen Stresses, eine wesentliche Rolle in der Telomerenverkürzung. Es wird vermutet, dass es hierdurch verstärkt zu Telomer-DNA-Einzelstrangbrüchen kommt und das Reparaturpotential zusätzlich eingeschränkt ist.

Epel et al. erklärten 2004 damit die Zusammenhänge des Stresslevels mit vorzeitiger Alterung und früherer Manifestation altersassoziierter Komorbiditäten. Hierzu beobachteten sie äquivalente Telomerenlängen bei Frauen mit höchstem Stresslevel und mindestens 10 Jahre älteren Frauen mit niedrigem Stresslevel. (88)

Beobachtungen von Cawthon et al. 2002 zu den Zusammenhängen zwischen der Telomerenlänge, dem Altern und dem Mortalitätsrisiko bei über 60-Jährigen erklärten, dass kurze Telomere eine deutliche Erhöhung des Sterberisikos bei Alterserkrankungen wie Herzerkrankungen oder Infekterkrankungen (3,18- bzw. 8,54-faches Risiko im Vergleich zu Patienten mit langen Telomeren) darstellen. Die Autoren merkten hierbei an, dass dies weniger als Ursache, sondern eher als Marker des Alterungsprozesses mit erhöhter Mortalität aufgrund anderer Mechanismen angesehen werden sollte. (89) Diese Überlegung passt sich in die Debatte der Telomerendynamik als primäre Ursache oder sekundäre Folge altersbedingter Veränderungen ein. (62)

Die fehlende Signifikanz zwischen Alter und Telomerenlänge unserer Ergebnisse im präoperativen Setting könnte insbesondere bei signifikanter Korrelation beider Parameter 24 Monate postoperativ auf einen dominanten Einfluss des adipositas-assoziierten Metabolismus auf die Telomerenlänge hinweisen und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

### **5.3.3 Adipositas-assoziierte Charakteristika**

Adipositas als eigenständige chronische Erkrankung zeigt pathophysiologische Charakteristika wie erhöhten oxidativen Stress und eine chronische zelluläre und systemische Inflammation. (90, 91) Letztere wird auch als adipositasinduzierte Metainflammation bezeichnet. Beide Effekte führen zu Gewebereaktionen, die zur Entwicklung adipositas-assoziiierter Erkrankungen und deren Komplikationen beitragen. Hier ist im Besonderen das metabolische Syndrom zu nennen. (90, 91)

Vor diesem Hintergrund lassen sich Untersuchungen mehrerer Studien zu Telomerenlänge und Übergewicht gut nachvollziehen. Kürzere Telomere wurden dabei in Korrelation mit erhöhtem BMI gemessen, was den Analysen unserer Studie entspricht. (92)

Untersuchungen von Kim und Cui stellten ebenfalls negative Verhältnisse der Telomerenlänge zu Gewicht und gesteigertem Hüftumfang dar (93, 94), wobei die zusätzliche Telomerenverkürzung bei Auftreten adipositas-assoziiierter metabolischer Erkrankungen wie im Glukosestoffwechsel oder im kardiovaskulären Bereich berücksichtigt werden sollte. (95)

Zusammenfassend sprechen einzelne Autoren vergleichend zur altersbedingten Telomerenlängenveränderung von einem „pro-ageing“ Effekt der Adipositas. (96)

Die Überschneidungen alters- und adipositasbedingter Erkrankungen liegen insbesondere in den Charakteristika des metabolischen Syndroms und besitzen äquivalente Einflüsse auf die Telomerenlänge. Ein enger Zusammenhang besteht hierbei zwischen Insulinresistenz, Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus.

(62, 95, 97)

#### **5.3.3.1 Diabetes mellitus Typ 2**

In den unsererseits analysierten Daten zeigten sich bei den Typ 2-Diabetikern präoperativ signifikant kürzere Telomere im Vergleich zum nicht diabetisch-erkrankten Kollektiv ( $p=0,014$ ).

Die Wirkung eines veränderten Glukosestoffwechsels auf die Telomerenlänge wurde mehrfach untersucht. So wurden kürzere Telomere bei Typ 1- und Typ 2-Diabetikern, vor allem bei längerer Krankheitsdauer und Auftreten diabetischer Komplikationen wie der diabetischen Nephropathie, nachgewiesen. (62, 97, 98)

Im Weiteren konnte gezeigt werden, dass bereits die Insulinresistenz mit einer reduzierten Telomerenlänge in individuell unterschiedlichem Ausmaß einhergeht. (99) Die Ursache dafür wird im Beitrag der Telomerase an der Glukosehomöostase vermutet. (100) Die negative Korrelation der die Hyperglykämie beschreibenden Laborparameter wie Glukose oder HbA1c zur Telomerenlänge, unbeeinflusst von antidiabetischer Medikation, unterstreicht diese Hypothese. (62, 101, 102)

Rivzvi et al. erklärten, dass die Telomerenverkürzung eine frühzeitige Alterung der  $\beta$ -Zellen mit konsekutiv insuffizienter Insulinausschüttung und beeinträchtigter Glukosetoleranz hervorruft. (62) Die Telomerenverkürzung als Marker für den Erkrankungsverlauf des Diabetes mellitus wurde hierdurch zur Diskussion gestellt. (98)

Willeit et al. führten hierzu eine prospektive Kohortenstudie mit 15-jährigem Follow-up und anschließender Metaanalyse durch. In der Interpretation ihrer Ergebnisse schlussfolgerten die Autoren, dass kurze Telomere unabhängig mit dem Inzidenzrisiko eines Diabetes mellitus Typ 2 vergesellschaftet sind. (103) Die eher langsame Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Phase des Prädiabetes und bereits bestehenden hyperglykämischen Merkmalen könnte dies erklären.

Andere Studien erkennen die Telomerenverkürzung als Folge der Insulinresistenz an. So stellten Gardner et al. 2004 die Insulinresistenz als Prädiktor altersassoziierter Erkrankungen vor und führten den Zusammenhang zur Telomerlängenreduktion vor allem bei hämatopoetischen Stammzellen und somit Leukozyten auf. Ursache sahen sie im Einfluss von erhöhtem oxidativem Stress und Inflammation bei bestehender Insulinresistenz. (99)

Entsprechende Erläuterung gibt die 2013 von Ma et al. veröffentlichte Studie, in der signifikant kürzere Telomere bei Typ 1- und Typ 2- Diabetikern im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen wurden. Sie quantifizierten hierzu den gesteigerten oxidativen Stress im Sinne eines antioxidativen Status bei den diabetischen Studienteilnehmern. Das signifikant höhere Level an 8-Hydroxydesoxyguanosin, als Marker oxidativen Stresses, erklärten sie durch die beim Diabetes mellitus typischen Hyperglykämien. Signifikante Unterschiede zwischen den Diabetestypen konnten die Autoren im oxidativen Stresslevel, als unabhängigen Faktor der Telomerenverkürzung, zu Gunsten des Diabetes mellitus Typ 1, nicht aber in der Telomerlänge selbst nachweisen. (97)

Insgesamt wurde der Zusammenhang eines Diabetes mellitus Typ 2 mit kürzeren Telomeren, unseren Ergebnissen entsprechend, somit mehrfach bewiesen, die genaueren Mechanismen dafür bleiben dennoch ungewiss.

### **5.3.3.2 Arterieller Hypertonus**

Bei der Betrachtung der Telomerlänge und des arteriellen Hypertonus zeigte sich in den von uns erhobenen Daten keine relevante Korrelation. Eine mögliche Begründung könnte in der nicht standardisierten Erhebung dieser Diagnose liegen.

Benetos et al. publizierten 2001 die Ergebnisse einer Untersuchung zum Zusammenhang von Bluthochdruck und Telomerlänge. Dabei konnten sie eine signifikante Assoziation zwischen kürzeren Telomeren und höherem Pulsdruck, als

Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck und Zeichen einer arteriellen Steifheit, nachweisen. (104) Allerdings konnten sie diesen Zusammenhang nur bei Männern darstellen und beschrieben es eher als Ausdruck biologischen Alterns. Signifikanzen zum mittleren arteriellen Druck konnten nicht nachgewiesen werden. (104) Geschlechtsunspezifisch wurden diese Ergebnisse durch eine Untersuchung an dänischen Zwillingen bestätigt. (105)

Die Telomerenlängen zeigten eine negative Korrelation zum systolischen und eine positive Korrelation zum diastolischen Blutdruck. (105) Dabei konnte ein Zusammenhang zu hypertensiv vermittelter Atherosklerose und ein Auftreten derer Komplikationen bei reduzierter Telomerenlänge nachgewiesen werden. Pathophysiologisch besteht initial eine gesteigerte Telomeraseaktivität durch die Proliferation der glatten Muskulatur. Dies ist Ausdruck des vaskulären Remodeling noch vor Manifestation eines arteriellen Hypertonus.

Im Langzeitverlauf kommt es bei Manifestation zum Telomeraseaktivitätsverlust und deutlicher Telomerenverkürzung. Des Weiteren zeigt es das Fortschreiten der arteriellen Hypertonie und deren Komplikationen an. (106) Die genaueren pathophysiologischen Mechanismen stellten Ma et al. in einem Review eindrücklich dar. Da, wie im Vorfeld bereits erwähnt, der arterielle Hypertonus in engem Zusammenhang zur Insulinresistenz aber auch zum oxidativen Stress steht, zeigen sich diese Einflüsse auch bezüglich der Telomerenlänge. Demissie und Kollegen beschrieben aus Daten der Framingham Heart Studie kürzere Telomere bei hypertensiven Patienten, wobei laut den Autoren keine unabhängige, sondern eine insulinresistenzbeeinflusste Wirkung besteht. (95)

## **5.4 Postoperativer Verlauf der Telomerenlänge**

### **5.4.1 Verlauf nach bariatrischen Operationen**

In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Verkürzung der mittleren Telomerenlänge innerhalb des ersten postoperativen Jahres im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert ( $p=0,01$ ;  $p<0,001$ ).

Der Einfluss operativer Eingriffe auf die Telomerenlänge bei morbid adipösen Patienten wurde 2014 von Formichi und Kollegen untersucht. Es wurden 93 adipöse Patienten operiert und deren Daten präoperativ sowie 3, 6, 9 und 12 Monate postoperativ

erhoben. In ihrem Kollektiv konnten kürzere Telomere bei adipösen im Vergleich zu 130 normalgewichtigen Patienten einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Ein Vergleich adipöser Patienten mit und ohne metabolisches Syndrom erbrachte keinen Unterschied in der Telomerenlänge. (107)

Interessant sind die Ergebnisse bezogen auf das Alter. Eine altersassoziierte Telomerenverkürzung zeigte sich bei den Normalgewichtigen, nicht aber bei den übergewichtigen Probanden. Sie erklärten dies, durch die übergeordnete Rolle der adipositasbedingten gegenüber der altersbedingten Telomerenverkürzung. (107)

Hinsichtlich des postoperativen Verlaufes konnten die Kollegen nach einem Jahr eine signifikante Reduktion der Telomerenlängen feststellen. Diese Verkürzung wurde von den Autoren auf die postoperative, katabole Stoffwechsellage zurückgeführt und ihre Untersuchung durch Spiegelmessungen des IGF1 erweitert. Als anaboles Hormon zeigte IGF1 einen signifikanten frühpostoperativen Abfall mit nachfolgendem Anstieg auf den Ausgangswert erst ein Jahr postoperativ. (107)

Weitere Überlegungen führten Einflüsse durch Lifestyle, psychologischen und metabolischen Stress sowie Diäten auf. Signifikante Korrelationen zwischen der postoperativen Telomerenlängenveränderung zum EWL, dem prozentualen Verlust an BMI-Einheiten oder Umfangsminderungen konnten die Kollegen 6 und 12 Monate postoperativ nicht nachweisen. (107)

Ähnlich wie die Autoren der o. g. Studie sehen wir eine mögliche Erklärung der Telomerenverkürzung im frühpostoperativen Verlauf im Wesentlichen in der katabolen Stoffwechselsituation. Eine sichere Korrelation kann hierbei nur durch eine erweiterte Analyse des Stoffwechsels, beispielsweise mit Hilfe eines Mausmodells sowie parallelen Messungen an einer Kontrollgruppe, verifiziert werden.

Im Vergleich zu Formichi et al. untersuchten wir die Telomerenlänge auch zwei Jahre postoperativ. Hier zeigte sich eine signifikante Telomerenverlängerung im Vergleich zur Telomerenlänge 6 und 12 Monate postoperativ ( $p < 0,01$ ). Sie ging dabei signifikant auf den präoperativen Ausgangswert zurück ( $p = 0,03$ ).

Diese Ergebnisse entsprechen den Daten einer Studie von Laimer et al. von 2015. Die Kollegen befassten sich mit den langfristigen postoperativen Veränderungen bariatrischer Eingriffe unter Beobachtung der Telomerenlänge. In dieser prospektiv kontrollierten Interventionsstudie wurde eine Verlängerung der Telomere nach adipositas-chirurgischer Magenbandimplantation und Magenbypassanlage festgestellt.

Signifikante Veränderungen konnten nur bei weiblichen Probanden dargestellt werden. Die Follow up-Daten der 142 operierten Patienten wurden 10 Jahre postoperativ erhoben. (108)

Mögliche Ursachen für den postoperativen Anstieg der Telomerenlänge könnten in der Adaptation des Körpers an die operativ veränderten Verhältnisse und das Wegfallen von postoperativen Stressoren wie Diät oder Schmerz liegen. Weiteren positiven Einfluss auf die Telomerenlänge könnte die Normalisierung des frühpostoperativ katabolen Stoffwechsels haben. Die Untersuchungen von Formichi unterstreichen diese Überlegung mit der ihrerseits nachgewiesenen IGF-Normalisierung 1 Jahr postoperativ. (107)

#### **5.4.2 Verlauf nach Diäten**

Neben der postoperativen Rekonvaleszenz scheint auch die Reduktion des absoluten Körpergewichts und der BMI-Werte nach bariatrischen Eingriffen die Verlängerung der Telomere zu beeinflussen. (92, 93)

Untersuchungen der Telomerenlängenänderungen nach konservativen diätetischen Gewichtsveränderungen kamen hierbei interessanterweise zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen.

In einer Studie von Kim et al. konnte bei 647 Frauen gezeigt werden, dass Übergewicht bis zum 3. Lebensjahrzehnt und anamnestisch häufige Gewichtsschwankungen mit kürzeren Telomeren einhergingen. Hatten die Frauen ihr Gewicht über eine Diät „normalisiert“, so waren ebenfalls tendenziell kürzere Telomere messbar. (93)

Eine Studie aus 2010 unterstützt diese Tendenz durch den Nachweis kürzerer Telomere im subkutanen Fettgewebe ehemals adipöser Patienten im Vergleich immer Normalgewichtiger. Die Autoren bewerteten dies als irreversiblen Ausdruck der Adipositas unter Einfluss ihrer Komorbiditäten. (109)

Im Gegensatz dazu zeigten Untersuchungen der leukozytären Telomerenlänge chinesischer Frauen durch Cui und Kollegen, dass eine Gewichtsreduktion in die Normalgewichtigkeit oder dortige Stabilität mit längeren Telomeren, Gewichtszunahme bis hin zu adipösen Bereichen mit kürzeren Telomeren einherging. (94)

Den Einfluss einer diätetischen Gewichtsreduktion stellten auch die Ergebnisse des Predimed Navarra Trials dar. Hier konnte eine Telomerenverlängerung in Relation zur Reduktion des Gewichts und weiteren Indices der Adipositas aufgrund einer mediterranen Diät über 5 Jahre beobachtet werden. (110) Ähnliche Effekte konnte die Arbeitsgruppe an übergewichtigen Kindern und Adoleszenten im Rahmen einer 2-monatigen Diät präsentieren. (111)

Die effektive Gewichtsreduktion nach bariatrischen Operationen könnte demnach eine Erklärung für den Wiederanstieg der Telomerenlänge in unseren Ergebnissen und denen Laimers sein.

Das mittlere Körpergewicht, Übergewicht und der mittlere BMI wurden bei unserem Patientenkollektiv im zweijährigen postoperativen Verlauf deutlich reduziert. Im Vergleich zur o. g. diätetisch orientierten Studie von Garcia-Calzon et al. (110) umfasst dies eine im Mittel mehr als 15fach stärkere Reduktion des BMI in den jeweils untersuchten Zeiträumen.

## **5.5 Telomerenverlauf und adipositas-assoziierte Komorbiditäten**

Der Begriff der metabolischen Chirurgie im Rahmen der operativen Therapie der Adipositas unterstreicht neben der gewichtsreduzierenden Wirkung die bereits im Vorfeld erwähnten postoperativen Stoffwechseleränderungen der Patienten. Ein Einfluss auf die Telomerenlänge lässt sich somit vermuten.

### **5.5.1 Verlauf bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2**

In unserer Studie zeigten die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt zu allen analysierten Zeitpunkten kürzere Telomere im Vergleich zu den nicht diabetisch-erkrankten Patienten. Ein signifikanter Unterschied konnte hierbei präoperativ ( $p=0,014$ ) als auch 12 und 24 Monate postoperativ dargestellt werden ( $p<0,001$ ;  $p=0,03$ ). Eine Verlängerung der Telomere über den präoperativen Wert hinaus konnte bei keiner Gruppe nachgewiesen werden.

Die bereits erwähnte Studie von Formichi konnte in Subgruppenanalysen keine signifikante Korrelation zwischen den Parametern des metabolischen Syndroms und den Veränderungen der Telomerenlänge aufzeigen. (107)

Ebenso konnten auch Laimer und Kollegen keine diesbezügliche Korrelation bis zu 10 Jahre nach bariatrischen Eingriffen nachweisen. (108)

Aufgrund signifikanter postoperativer Verbesserung der Nüchternplasmaglukose-Werte und den Parametern des Fettstoffwechsels sowie Vergleichen zu einer gematchten normalgewichtigen Kontrollgruppe sahen sie dennoch die postoperativen metabolischen Veränderungen als zentrale Ursache für die langfristige Verlängerung der Telomere in ihrer Studie an. (108)

Kritisch ist anzumerken, dass die Ausschlusskriterien des adipösen Kollektivs u.a. einen Diabetes mellitus, eine unkontrollierte arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen umfassten. Die Kontrollgruppe hingegen bestand aus Teilnehmern der Bruneck-Studie zur Untersuchung der Atherosklerose ohne derartige Ausschlusskriterien, die aber in Beziehung zur Telomerenlänge stehen. (62, 95, 108)

Einerseits könnten die bereits zum Operationszeitpunkt bestehenden irreversiblen Langzeitfolgen des Diabetes mellitus wie renale und vaskuläre Veränderungen oder endokrine Insuffizienzen beim diabetisch Erkrankten und andererseits einem Prädiabetes mit bereits bestehender Insulinresistenz beim Nicht-Erkrankten bzw. nicht diagnostizierten Kollektiv Ursache unserer Ergebnisse sein.

Die Annahme Laimers, dass ausgeprägtere postoperative Telomerenverlängerungen bei „metabolisch gesünderen Patienten“ durch positivere absolute metabolische Verbesserungen begründet wären (108), könnte durch die kleine Patientenzahl, den zur Beurteilung von Langzeitfolgen eingeschränkten Beobachtungszeitraum von 2 Jahren und die fehlende Erhebung prädiabetischer Parameter in den Ergebnissen unserer Studie verschleiert sein.

Unterstützend zur Publikation Laimers et al. konnten Gardner und Kollegen eine umgekehrte Assoziation der Telomerenlängenveränderung zur Insulinresistenz gemessen am HOMA-Testergebnis und zum BMI im einem Untersuchungsintervall von 10 Jahren zeigen. Die Korrelation zur Insulinresistenz konnten sie hierbei als unabhängig herausstellen. (99)

Die enge Beziehung der Remissions- und Relapsraten nach bariatrischer Operation zur diabetischen Erkrankungsdauer aus Daten der SOS-Studie (75) bekräftigt letztlich die o. g. These, dass die Verbesserung der noch reversiblen adipositas-bedingten, metabolischen Veränderungen den positiven Einfluss bariatrischer Operationen auf die Telomerenlänge begründet.

### **5.5.2 Verlauf bei Patienten mit arteriellem Hypertonus**

Hinsichtlich der Telomerenlänge konnten wir kürzere Telomere bei hypertonen erkrankten Patienten bestimmen. Ein signifikanter Unterschied zu den Telomerenlängen nicht erkrankter Patienten bestand allerdings zu keinem Beobachtungszeitpunkt.

Der bereits im Vorfeld aufgeführte Nachweis kürzerer Telomere bei Patienten mit arteriellem Hypertonus unterstützt die Tendenz unserer Ergebnisse. (95, 104, 105)

Auf einen unabhängigen Einfluss der hypertonen Verhältnisse bezüglich des postoperativen Telomerenverlaufs nach bariatrischen Operationen lässt sich jedoch weder in der Literaturrecherche noch in unseren Ergebnissen schließen. Die retrospektive und nicht standardisierte Erfassung dieser Veränderungen in unseren Daten ist bei letzteren als vordergründige Ursache zu erwarten.

## **5.6 Weitere Einflußfaktoren auf die Telomerenlänge**

### **5.6.1 Operationstechnik**

Ein Einfluss der Operationstechnik auf die postoperativen Veränderungen der Telomerenlänge wurde in der Therapie der Adipositas bisher in der Literatur nicht betrachtet.

In unseren Untersuchungen zeigten sich tendenzielle Unterschiede in der zeitlichen Reduktion der Telomerenlänge im ersten postoperativen Jahr. Hierbei war bei den Patienten nach Magenbypassoperation nach 12 Monaten das postoperative Minimum der Telomerenlänge erreicht. Bei den Patienten, die eine Schlauchmagenanlage erhalten hatten, wurden 6 Monate postoperativ die kürzesten mittleren Telomerenlängen gemessen. Eine Signifikanz bestand hierbei nicht.

Eine mögliche Ursache für diese Beobachtungen könnte, wie bereits im Vorfeld erwähnt, in der im Gegensatz zur Magenschlauchanlage zusätzlichen malabsorptiven Komponente der Magenbypassanlage liegen. Ebenso könnte eine deutlich längere Zeit

der Rekonvaleszenz, bezogen auf substitutionspflichtige Mangelerscheinungen durch die veränderte intestinale Nahrungsaufnahme, dabei eine Rolle spielen.

Die Veränderungen bei der Schlauchmagenanlage zeigen die stärksten Veränderungen innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate, was den meist eindrücklichen klinischen Veränderungen, insbesondere in der Gewichtsreduktion, entspricht. Die nachfolgende Gewöhnung an die veränderten Verhältnisse könnte nach o. g. Überlegung bereits frühzeitiger im Vergleich zur Magenbypassanlage eintreten, wobei vor allem Mangelerscheinungen und operative Einschränkungen seltener zu verzeichnen sind. Ein im weiteren Verlauf zögerlicher Gewichtsverlust in unseren Daten könnte darauf hinweisen.

Die in der Metaanalyse von Puziferri et al. beschriebene Stagnation des Gewichtsverlustes unterstützt unsere Daten, bezieht sich aber auf einen Zeitraum von 2 bis 4 Jahren postoperativ. (67)

### **5.6.2 Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel**

Unter kritischer Betrachtung unserer Ergebnisse könnte die postoperative Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, wie z.B. Vitamin D, eine von der OP unabhängige Wirkung auf die Telomerenlänge haben.

So wird vermutet, dass verschiedene Nährstoffe durch Wirkungen auf die Telomeraseaktivität, oxidativen Stress und zelluläre Proliferation sowie Inflammation die Telomerenlänge regulieren. (112)

Wie bereits im Vorfeld erwähnt, erhalten insbesondere Patienten nach Magenbypassanlage Nahrungsergänzungsmittel und weisen im Rahmen der Nachsorge erhöhte Vitamin D-Spiegel im Serum auf.

In aktuellen Studien wurden Vitamin D und spezielle mehrfach ungesättigte Fettsäuren durch Reduktion des oxidativen Stresslevels und der intrazellulären Inflammation als mögliche telomerenverlängernde Substanzen identifiziert. (113, 114) Eine differenzierte Untersuchung in einem bariatrischen Patientenkollektiv, insbesondere postoperativ, müsste zur Klärung dieses Einflusses folgen.

Als weitere Substanzklasse mit protektiver Wirkung auf die Telomerenverkürzung durch Telomeraseaktivierung mit darausfolgender verlängerter Lebenserwartung und

gesundem krankheitsfreiem Altern hob Boccardi et al. 2013 die Statine hervor. (115) Da bekanntermaßen eine hohe Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen im adipösen Patientenkollektiv besteht und die Statintherapie hierbei weitverbreitet ist, wäre auch diesbezüglich in größeren Studien eine hiervon unabhängige Untersuchung der Telomerenlänge in Zusammenhang mit bariatrischen Operationen wünschenswert.

### **5.6.3 Körperliche Aktivität**

Neben und durch die Gewichtsreduktion nach bariatrischen Operationen kann die operative Therapie der Adipositas zu gesteigerter körperlicher Aktivität, gesteigertem Selbstbewusstsein und subjektivem Wohlbefinden bei adipösen Patienten führen. Die Wirkung dieser Aspekte auf die Telomerenlänge wurde in verschiedenen Studien untersucht und könnte Einfluss auf unsere Ergebnisse haben.

Eine positive Korrelation der physischen Aktivität und Fitness zur Telomerenlänge konnte an 582 älteren Teilnehmern der Cardiovascular Health Study gezeigt werden. Allein der Aktivitätssteigerung wurde in dieser Untersuchung eine reduzierende Wirkung auf die altersbedingte Telomerenverkürzung zugeschrieben. (116) Ludlow et al. belegten diese protektiven Effekte bei primär moderatem Training. (117)

Erklärung könnte die Studie Shins et al. von 2008 liefern, in der die Kollegen eine trainingsbedingte Steigerung der antioxidativen Enzymaktivität beobachteten. (118)

Zur Bewertung einer diesbezüglichen Wirkung könnte man in weiteren Studien neben subjektiven Einschätzungen durch die Patienten, Bewertungen der körperlichen Leistungsfähigkeit über beispielsweise ergometrische Messungen vor und nach bariatrischen Operationen hinzuziehen, um eine mögliche Korrelation zur Telomerenlänge darzustellen.

### **5.6.4 Lebensqualität und subjektiver Gesundheitsstatus**

Als möglicher weiterer Einflussfaktor auf die Telomerenlänge wird in der Literatur die psychische Situation der Patienten vorgestellt. Da bei adipösen Patienten nach bariatrischen Eingriffen oft starke diesbezügliche Veränderungen, wie im Vorfeld benannt (78, 79), beobachtet werden, ist auch hier eine postoperative Wirkung zu vermuten.

Einen Zusammenhang zwischen den Telomerenveränderungen (innerhalb der ersten 2 postoperativen Jahre) und den Ergebnissen des BAROS und der dort inbegriffenen Lebensqualität konnten wir nicht darstellen.

Von positiven Korrelationen zwischen der Telomerenlänge und subjektivem Wohlbefinden wird in der Literatur mehrfach berichtet. Njajou et al. konnten in einer Kohortenstudie im Rahmen der Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Studie bei 3075 70- bis 79-jährigen signifikant längere Telomere bei den Studienteilnehmern mit exzellentem oder sehr gutem Gesundheitsstatus und steigender Anzahl gesunder Lebensjahre im Rahmen subjektiver Einschätzung nachweisen. Sie postulieren zudem, die Telomerenlänge als Faktor des allgemeinen Wohlbefindens im Alter und als informativen Biomarker des gesunden Alterns anzusehen. (119) Eine Untersuchung an "gesunden", also physisch aktiven, Hundertjährigen ohne Nebenerkrankungen und Hundertjährigen mit physischer Schwäche und Komorbiditäten wie Hypertonus, Diabetes, und Herzinsuffizienz stellte ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Gesundheitszustand und Telomerenlänge heraus. Die Autoren bemerkten hierbei, dass anderweitig dargestellte Zusammenhänge zwischen Telomerenlänge und Langlebigkeit am ehesten in Einflüssen der Funktionalität und des Gesundheitsstatus begründet sind. (120) Insbesondere konnte in der Literatur bisher keine Korrelation der Telomerenlänge zum Überleben oder der Mortalität im Alter dargestellt werden, was Bischoff et al. bei den über 70-jährigen Studienteilnehmern auf einen insgesamt begonnenen Zellalterungsprozess zurückführte. (121)

Ein möglicher positiver Einfluss auf die Telomerenverlängerung durch die in 62 % unserer Patienten subjektiv eingeschätzte positivere Lebensqualität könnte somit bestehen. Genauere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv mit simultaner Telomerenbestimmung sowie mehrfache Datenerhebungen zur Abschätzung des operativen Anteils müssten diesbezüglich erfolgen.

## **5.7 Limitation der Methode**

Die Studie beinhaltet insgesamt 30 Patienten mit einem nahezu lückenlosen Verlauf über 24 Monate. Bei einigen Patienten (8) konnten die Daten nicht zu allen Zeitpunkten erhoben werden. Sieben Patienten zeigten einen außergewöhnlich starken Anstieg der Telomerenlänge nach 24 Monaten. Da unklar ist, ob es sich um methodentechnische oder biologische "Ausreißer" handelt, wurden sie aus der statistischen Auswertung der

Ergebnisse entfernt. Damit besteht die Studie aus 23 Patienten. Aufgrund dieser Tatsache lassen sich viele Korrelationen nur als Tendenz ohne ausreichende Signifikanz darstellen.

Hinsichtlich der klinischen Datenerhebung muss eine fehlende Standardisierung berücksichtigt werden. Hier waren Abweichungen der Vorstellungstermine im Monatsbereich durch persönliche oder organisatorische Gründe zu verzeichnen. Aufgrund des unterschiedlichen Ausmaßes der Informationserhebung, mit teils subjektiver Einschätzung, waren nur relative Veränderungen in Bezug auf Nebenerkrankungen oder die derzeitige Medikation zu erheben.

In weiteren Studien sollte daher zur Erweiterung der Aussagekraft neben möglichst genauer zeitlicher Festlegung der Wiedervorstellungstermine eine Erhebung definierter Parameter wie Blutdruckwerte, Insulinmenge, HbA1c oder Glukose im Plasma bei allen eingeschlossenen Patienten mit ihrem Einverständnis bestimmt werden.

Das Fehlen einer Kontrollgruppe sowie der Patienten mit geringgradiger Adipositas (Grad I und II) muss ebenfalls in der Betrachtung unserer Daten berücksichtigt werden. Letzteres ist aktuell auf die erfahrungsgemäß seltene Kostenübernahme einer bariatrischen Operation bei nur individueller relativer Operationsindikation der Grad I- und II-Patienten zurückzuführen. Eine aus metabolisch-chirurgischer Sicht positive Entwicklung für eine Indikationserweiterung gemäß der DiaSurg 2 - Studie (122) könnte diese Untersuchung in Folgestudien ermöglichen und wäre von großem Interesse.

Die alleinige Verwendung des Körpergewichts und der konsekutiven BMI-Berechnung sollte bei Folgestudien um die Messung des Taillenumfangs bzw. Taille-Hüft-Quotienten erweitert werden. Der BMI bietet hierbei keine Möglichkeit der Fettverteilungseinschätzung. Eine Unterscheidung in abdominalen und peripheren Typus mit Abschätzung relevanter adipositas-assoziiierter Morbiditätsrisiken ist somit reduziert. (123)

Um operationsmethodische Effekte differenzieren zu können und eine ausgeglichene Verteilung der OP-Techniken zu gewährleisten, wäre eine Randomisierung oder ein Matching sinnvoll.

Die Erhebung der subjektiven Patientenaussagen erfolgte durch postalisch versandte Fragebögen, wobei ein postoperativer Zeitpunkt erfasst wurde. Ein nur 60 %iger Rücklauf schränkte die Aussagekraft unserer Untersuchungsergebnisse ein.

Zum besseren Vergleich der subjektiven Einschätzungen, sollten in zukünftigen Studien mehrfache, beispielsweise auch präoperative, Befragungen angestrebt werden.

Hinsichtlich der Telomerenlängenbestimmung muss die Versendung und das damit unterschiedliche Zeitintervall zwischen Messung und Probenentnahme erwähnt werden, das trotz Kryokonservierung einen Einfluss haben könnte. Außerdem könnte der Untersuchungszeitraum von 2 Jahren auf die Qualität der verwendeten Reagenzien, insbesondere im Rahmen von Fluoreszenzfärbereffekten, Einfluss haben und technische Batcheffekte verursachen.

Nach derzeitigem Stand der Datenauswertung vermuten wir einen Batcheffekt als Ursache für die "Ausreißer"-Gruppe unseres Kollektivs.

Bei diesen 7 Patienten zeigten die Telomerenlängen eine relative Änderung über 50 bis hin zu 200 %. Eine derartige Verlängerung ist molekulargenetisch nicht sicher zu erklären. Außerdem haben diese Werte extreme Auswirkungen auf die Signifikanz der Telomeren-bezogenen statistischen Ergebnisse.

Zum Ausschluss dieser Effekte sollten in zukünftigen Untersuchungen simultane Messungen und der Vergleich zu einer Kontrollgruppe erfolgen.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Studie konnten wir den Einfluss der bariatrischen Chirurgie auf die klinischen Parameter eines adipösen Patientenkollektivs sowie deren Epigenom anhand der Telomerenlänge darstellen.

Klinisch sind hierbei die eindrucksvolle und signifikante Reduktion des BMI und des Übergewichts bis zu 24 Monate postoperativ zu nennen. Die entsprechend positive Wirkung auf kardiopulmonale Komorbiditäten und Malignomerkrankungen sowie letztlich auf das Mortalitätsrisiko wurde hierbei mehrfach publiziert. (18, 23, 26)

Die Wirkungen auf die diabetische Stoffwechsellage sowie einen arteriellen Hypertonus konnten wir in Übereinstimmung mit den deutschlandweiten Beobachtungen nachvollziehen.

Hinsichtlich der Telomerenlänge konnten wir den frühpostoperativen Verlauf der Telomerenlängen nach bariatrischen Operationen erfassen. Insbesondere der Anstieg der Telomerenlänge im zweiten postoperativen Jahr ist bislang unbekannt und zeigt eine weitgehend unbekannte Dynamik der Prozesse über längere Zeiträume.

In Langzeitstudien und Generationsstudien sollten genauere Untersuchungen weiterer Einflussfaktoren zur Ergänzung unserer Überlegungen und Bestätigung unserer Ergebnisse erfolgen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. WHO: Controlling the global obesity epidemic [Internet]. World Health Organization; c2015 [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>.
2. WHO: Obesity and overweight. Fact sheet N°311 [Internet]. World Health Organization; c2015 [updated January 2015, cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. WHO Europe: Obesity-Data and statistics [Internet]. World Health Organization; c2015 [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>.
4. Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG). Gesundheitsproblematik [Internet]. Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V. ; c2012 [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=8>.
5. Max-Rubner-Institut. Nationale Verzehrs Studie II. Ergebnisbericht, Teil 1 [Internet]. Karlsruhe: Max-Rubner-Institut. Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel; c2008 [cited 2015 Jul 28], p. XI. Available from:<http://www.mri.bund.de/de/veroeffentlichungen/archiv/2008.html>
6. Destatis Statistisches Bundesamt. Jeder zweite Erwachsene in Deutschland hat Übergewicht. Pressemitteilung vom 5. November 2014 – 386/14 [Internet]. Statistisches Bundesamt (Destatis); 2014 Nov 5; [cited 2015 Jul 28]. Available from:<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Aktuell.html>
7. Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, Hauner H, Heintze C, Kanthak U, Kunze D, Stefan N, Teufel M, Wabitsch M, Wirth A. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ Version 2.0. (April 2014). Registernummer 050 - 001. S3-Leitlinie. Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V.; c2014. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/050-001.html>
8. Elbelt U, Scholze JE. Adipositas. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, editors. Harrison Innere Medizin. 18th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2012. p. 665-672.
9. WHO Europe: Watson S. Europäische Ministerkonferenz der WHO zur Bekämpfung der Adipositas. 15.-17.11.2006. Istanbul. Bericht über die Konferenz

- [Internet]. WHO. c2007. [cited 2015 Jul 28], p. 7. Available from: [www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/96460/E90143G.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/96460/E90143G.pdf)
10. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874)--the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):47-51. doi: 10.1093/ndt/gfm517. PubMed PMID: 17890752.
  11. WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland. Report Series 894. Part I [Internet]. World Health Organization; c2000 [reprinted 2004. cited 2015 Jul 28]. p. 9. Available from: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/#](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/#).
  12. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995;311(6998):158-61. PubMed PMID: 7613427; PubMed Central PMCID: PMC2550221.
  13. Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. The prevention and treatment of obesity. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(42):705-13. doi: 10.3238/arztebl.2014.0705. PubMed PMID: 25385482; PubMed Central PMCID: PMC4233761.
  14. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282(16):1523-9. PubMed PMID: 10546691.
  15. Ding J, Visser M, Kritchevsky SB, Nevitt M, Newman A, Sutton-Tyrrell K, Harris TB. The association of regional fat depots with hypertension in older persons of white and African American ethnicity. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):971-6. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.05.001. PubMed PMID: 15485762.
  16. Janßen OE, Janßen OH. Das metabolische Syndrom. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, editors. *Harrison Innere Medizin*. 18th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2012. p. 2134-2140.
  17. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6. doi: 10.1038/nature05482. PubMed PMID: 17167471.
  18. Mathier MA, Ramanathan RC. Impact of obesity and bariatric surgery on cardiovascular disease. *Med Clin North Am*. 2007;91(3):415-31, x-xi. doi: 10.1016/j.mcna.2007.02.002. PubMed PMID: 17509386.
  19. Gregg EW, Cheng YJ, Narayan KM, Thompson TJ, Williamson DF. The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased

- prevalence of diabetes in the United States: 1976-2004. *Prev Med.* 2007;45(5):348-52. doi: 10.1016/j.ypmed.2007.07.020. PubMed PMID: 17889292.
20. Spranger J, Mai K. Diabetes mellitus. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, editors. *Harrison Innere Medizin*. 18th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2012. p. 3206-3243.
  21. Mahawar KK, De Alwis N, Carr WR, Jennings N, Schroeder N, Small PK. Bariatric Surgery in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Obes Surg.* 2015. doi: 10.1007/s11695-015-1924-z. PubMed PMID: 26452482.
  22. Chillaron JJ, Benaiges D, Mane L, Pedro-Botet J, Flores Le-Roux JA. Obesity and type 1 diabetes mellitus management. *Minerva Endocrinol.* 2015;40(1):53-60. PubMed PMID: 25413942.
  23. Wirth A. *Adipositas. Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.
  24. Scholze JE. Arterielle Hypertonie. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, editors. *Harrison Innere Medizin*. 18th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2012. p. 2198-2216.
  25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ, National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560. PubMed PMID: 12748199.
  26. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist.* 2010;15(6):556-65. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0285. PubMed PMID: 20507889; PubMed Central PMCID: PMC3227989.
  27. Scheen AJ, Luyckx FH. Obesity and liver disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(4):703-16. PubMed PMID: 12468416.
  28. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005;143(3):199-211. PubMed PMID: 16061918.

29. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-91. doi: 10.1038/nrc1408. PubMed PMID: 15286738.
30. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto, R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4. PubMed PMID: 19299006; PubMed Central PMCID: PMC2662372.
31. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37. doi: 10.1001/jama.292.14.1724. PubMed PMID: 15479938.
32. Ordemann J, Elbelt U, Menenakos C. [Procedure selection and technique of metabolic surgery]. *Chirurg*. 2014;85(11):969-74. doi: 10.1007/s00104-014-2798-7. PubMed PMID: 25348419.
33. Colombo-Benkmann M, Flade-Kuthe R, Hüttl TP, Mann O, Runkel N, Shang E, Susewind M, Tigges H, Wolff S, Wunder R, Wirth A, Winckler K, Weimann A, de Zwaan M, Sauerland S. *Chirurgie der Adipositas*. (April 2010). Registernummer 088 - 001. S3-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Allgemein und Viszeralchirurgie e.V.; c2010. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/088-001.html>
34. Stenberg E, Szabo E, Agren G, Naslund E, Boman L, Bylund A, Hedenbro J, Laurenius A, Lundegardh G, Lonroth H, Moller P, Sundbom M, Ottosson, J, Naslund, I, Scandinavian Obesity Surgery Registry Study Group. Early complications after laparoscopic gastric bypass surgery: results from the Scandinavian Obesity Surgery Registry. *Ann Surg*. 2014;260(6):1040-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000000431. PubMed PMID: 24374541.
35. Lee CW, Kelly JJ, Wassef WY. Complications of bariatric surgery. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(6):636-43. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282f094b5. PubMed PMID: 17906440.
36. Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg*. 2000;10(3):233-9. doi: 10.1381/096089200321643511. PubMed PMID: 10929154.
37. Escalona A, Devaud N, Perez G, Crovari F, Boza C, Viviani P, Ibanez L, Guzman S. Antecolic versus retrocolic alimentary limb in laparoscopic Roux-en-Y gastric

- bypass: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(4):423-7. doi: 10.1016/j.soard.2007.04.005. PubMed PMID: 17544923.
38. Almogy G, Crookes PF, Anthone GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient. *Obes Surg.* 2004;14(4):492-7. doi: 10.1381/096089204323013479. PubMed PMID: 15130224.
  39. Rabkin RA, Rabkin JM, Metcalf B, Lazo M, Rossi M, Lehmanbecker LB. Laparoscopic technique for performing duodenal switch with gastric reduction. *Obes Surg.* 2003;13(2):263-8. doi: 10.1381/096089203764467180. PubMed PMID: 12740136.
  40. Oria HE, Moorehead MK. Updated Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS). *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(1):60-6. doi: 10.1016/j.soard.2008.10.004. PubMed PMID: 19161935.
  41. Lemmens HJM, Brodsky JB, Bernstein DP. Estimating Ideal Body Weight – A New Formula. *Obesity Surgery.* 2005(15):1082-3.
  42. Oria HE, Moorehead MK. Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS). *Obes Surg.* 1998;8(5):487-99. doi: 10.1381/096089298765554043. PubMed PMID: 9819079.
  43. Deutscher Ethikrat. Die Zukunft der genetischen Diagnostik - von der Forschung in die klinische Anwendung. Stellungnahme. 30. April 2013. [Internet] Berlin: Deutscher Ethikrat. c2013 [cited 2015 Jul 28], p.13. Available from:<http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-zukunft-der-genetischen-diagnostik.pdf>
  44. Ammerpohl O, Bens S, Siebert R. Der Über-Code der DNA: epigenetische Mechanismen und deren Bedeutung für die Entstehung von Krankheiten. *J Lab Med.* 2013;37(6):317-28. Epub 2013 Sep 5. doi: 10.1515/labmed-2013-0048.
  45. Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol.* 2012;41(1):10-3. doi: 10.1093/ije/dyr184. PubMed PMID: 22186258.
  46. Riggs AD, Martienssen RA, Russo VEA, editors. *Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation.* Monograph 32. Introduction. Woodbury: Cold Spring Harbor Monographs Press; c1996. p. 1-4.
  47. Delcuve GP, Rastegar M, Davie JR. Epigenetic control. *J Cell Physiol.* 2009;219(2):243-50. doi: 10.1002/jcp.21678. PubMed PMID: 19127539.

48. Chaudhary N, Nakka KK, Maulik N, Chattopadhyay S. Epigenetic manifestation of metabolic syndrome and dietary management. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17(2):254-81. doi: 10.1089/ars.2011.4387. PubMed PMID: 22229755.
49. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*. 2004;429(6990):457-63. doi: 10.1038/nature02625. PubMed PMID: 15164071.
50. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007;447(7143):396-8. doi: 10.1038/nature05913. PubMed PMID: 17522671.
51. Blackburn EH. Telomeres and telomerase: the means to the end (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*. 2010;49(41):7405-21. doi: 10.1002/anie.201002387. PubMed PMID: 20821774.
52. Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. The social environment and the epigenome. *Environ Mol Mutagen*. 2008;49(1):46-60. doi: 10.1002/em.20357. PubMed PMID: 18095330.
53. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet*. 2002;10(11):682-8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200859. PubMed PMID: 12404098.
54. Melicher D, Buzas EI, Falus A. Genetic and epigenetic trends in telomere research: a novel way in immunoepigenetics. *Cell Mol Life Sci*. 2015. doi: 10.1007/s00018-015-1991-2. PubMed PMID: 26190020.
55. Muller HJ. The remaking of chromosomes. *The Collecting Net-Woods Hole*. 1938;13:181-1998.
56. Boukamp P, Mirancea N. Telomeres rather than telomerase a key target for anti-cancer therapy? *Exp Dermatol*. 2007;16(1):71-9. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00517.x. PubMed PMID: 17181645.
57. Blackburn EH. The molecular structure of centromeres and telomeres. *Annu Rev Biochem*. 1984;53:163-94. doi: 10.1146/annurev.bi.53.070184.001115. PubMed PMID: 6383193.
58. Lin KW, Yan J. The telomere length dynamic and methods of its assessment. *J Cell Mol Med*. 2005;9(4):977-89. PubMed PMID: 16364206.
59. Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, Goldstein S, Younglai EV, Futcher AB, Greider CW, Harley CB. Telomere length predicts replicative capacity of human

- fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(21):10114-8. PubMed PMID: 1438199; PubMed Central PMCID: PMC50288.
60. Aviv A. Telomeres, sex, reactive oxygen species, and human cardiovascular aging. *J Mol Med (Berl)*. 2002;80(11):689-95. doi: 10.1007/s00109-002-0377-8. PubMed PMID: 12436345.
  61. Codd V, Nelson CP, Albrecht E, Mangino M, Deelen J, Buxton JL, Hottenga JJ, Fischer K, Esko T, Surakka I, Broer L, Nyholt DR, Mateo Leach I, Salo P, Hagg S, Matthews MK, Palmen J, Norata GD, O'Reilly PF, Saleheen D, Amin N, Balmforth AJ, Beekman M, de Boer RA, Bohringer S, Braund PS, Burton PR, de Craen AJ, Denniff M, Dong Y, Douroudis K, Dubinina E, Eriksson JG, Garlaschelli K, Guo D, Hartikainen AL, Henders AK, Houwing-Duistermaat JJ, Kananen L, Karssen LC, Kettunen J, Klopp N, Lagou V, van Leeuwen EM, Madden PA, Magi R, Magnusson PK, Mannisto S, McCarthy MI, Medland SE, Mihailov E, Montgomery GW, Oostra BA, Palotie A, Peters A, Pollard H, Pouta A, Prokopenko I, Ripatti S, Salomaa V, Suchiman HE, Valdes AM, Verweij N, Vinuela A, Wang X, Wichmann HE, Widen E, Willemsen G, Wright MJ, Xia K, Xiao X, van Veldhuisen DJ, Catapano AL, Tobin MD, Hall AS, Blakemore AI, van Gilst WH, Zhu H, CARDIoGRAM Consortium, Erdmann J, Reilly MP, Kathiresan S, Schunkert H, Talmud PJ, Pedersen NL, Perola M, Ouwehand W, Kaprio J, Martin NG, van Duijn CM, Hovatta I, Gieger C, Metspalu A, Boomsma DI, Jarvelin MR, Slagboom PE, Thompson JR, Spector TD, van der Harst P, Samani NJ. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet*. 2013;45(4):422-7, 7e1-2. doi: 10.1038/ng.2528. PubMed PMID: 23535734; PubMed Central PMCID: PMC4006270.
  62. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases. *Curr Aging Sci*. 2014;7(3):161-7. PubMed PMID: 25612739.
  63. Lansdorp PM, Verwoerd NP, van de Rijke FM, Dragowska V, Little MT, Dirks RW, Raap AK, Tanke HJ. Heterogeneity in telomere length of human chromosomes. *Hum Mol Genet*. 1996;5(5):685-91. PubMed PMID: 8733138.
  64. Aida J, Izumiyama-Shimomura N, Nakamura K, Ishikawa N, Terai M, Matsuda Y, Aida S, Arai T, Takubo K. Determination of Telomere Length by the Quantitative Fluorescence in Situ Hybridization (Q-FISH) Method. *American Journal of Analytical Chemistry* 2004(5):775-83 Epub 2014 Sep in *SciRes*. doi: org/10.4236/ajac.2014.512086

65. Stroh C, Manger T, Arbeitsgruppe Adipositaschirurgie. Studententreffen zur Zehnjahres-Auswertung der Qualitätssicherungsstudie in der operativen Therapie der Adipositas. Kongressbericht. CHAZ. 2015; 16 (4)1-3.
66. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014;149(3):275-87. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3654. PubMed PMID: 24352617; PubMed Central PMCID: PMC3962512.
67. Puzziferri N, Roshek TB, 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(9):934-42. doi: 10.1001/jama.2014.10706. PubMed PMID: 25182102; PubMed Central PMCID: PMC4409000.
68. Rabl C, Rao MN, Schwarz JM, Mulligan K, Campos GM. Thermogenic changes after gastric bypass, adjustable gastric banding or diet alone. *Surgery.* 2014;156(4):806-12. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.070. PubMed PMID: 25239323; PubMed Central PMCID: PMC4171693.
69. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, Aminian A, Pothier CE, Kim ES, Nissen SE, Kashyap SR, STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med.* 2014;370(21):2002-13. doi: 10.1056/NEJMoa1401329. PubMed PMID: 24679060.
70. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg.* 2015;261(3):459-67. doi: 10.1097/SLA.0000000000000863. PubMed PMID: 25361217.
71. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, Pierson SK, Eagleton JK, Kalarchian MA, DeLany JP, Lang W, Jakicic JM. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2015. doi: 10.1001/jamasurg.2015.1534. PubMed PMID: 26132586.
72. Rubino F, Shukla A, Pomp A, Moreira M, Ahn SM, Dakin G. Bariatric, metabolic, and diabetes surgery: what's in a name? *Ann Surg.* 2014;259(1):117-22. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182759656. PubMed PMID: 23314274.
73. Gavin TP, Ernst JM, Caudill SE, Dohm GL, Pories WJ, Dar M, Reed MA. Insulin sensitivity is related to glycemic control in type 2 diabetes and diabetes remission

- after Roux-en Y gastric bypass. *Surgery*. 2014;155(6):1036-43. doi: 10.1016/j.surg.2014.02.005. PubMed PMID: 24856123.
74. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, Andraghetti G, Catalano M, Cordera R. Effects of gastric bypass on type 2 diabetes in patients with BMI 30 to 35. *Obes Surg*. 2014;24(7):1036-43. doi: 10.1007/s11695-014-1206-1. PubMed PMID: 24647849.
75. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B, Karason K, Lonroth H, Naslund I, Sjostrom E, Taube M, Wedel H, Svensson PA, Sjöholm K, Carlsson LM. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014;311(22):2297-304. doi: 10.1001/jama.2014.5988. PubMed PMID: 24915261.
76. Booth H, Khan O, Prevost T, Reddy M, Dregan A, Charlton J, Ashworth M, Rudisill C, Littlejohns P, Gulliford MC. Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: population-based matched cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(12):963-8. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70214-1. PubMed PMID: 25466723.
77. Sjöholm K, Anveden A, Peltonen M, Jacobson P, Romeo S, Svensson PA, Sjostrom L, Carlsson LM. Evaluation of current eligibility criteria for bariatric surgery: diabetes prevention and risk factor changes in the Swedish obese subjects (SOS) study. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1335-40. doi: 10.2337/dc12-1395. PubMed PMID: 23359358; PubMed Central PMCID: PMC3631844.
78. Hell E, Miller KA, Moorehead MK, Norman S. Evaluation of health status and quality of life after bariatric surgery: comparison of standard Roux-en-Y gastric bypass, vertical banded gastroplasty and laparoscopic adjustable silicone gastric banding. *Obes Surg*. 2000;10(3):214-9. PubMed PMID: 10929151.
79. Weiner S, Weiner RA, Pomhoff I. Lebensqualität nach bariatrischen Eingriffen – ein Überblick. *Chir Gastroenterol*. 2003;19(1):70–5 Epub 2003 Apr 4. doi: 10.1159/000070519.
80. Ballantyne GH. Measuring outcomes following bariatric surgery: weight loss parameters, improvement in co-morbid conditions, change in quality of life and patient satisfaction. *Obes Surg*. 2003;13(6):954-64. doi: 10.1381/096089203322618867. PubMed PMID: 14738691.
81. Arcila D, Velazquez D, Gamino R, Sierra M, Salin-Pascual R, Gonzalez-Barranco

- J, Herrera MF. Quality of life in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2002;12(5):661-5. doi: 10.1381/096089202321019648. PubMed PMID: 12448388.
82. Burgmer R, Legenbauer T, Muller A, de Zwaan M, Fischer C, Herpertz S. Psychological outcome 4 years after restrictive bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(10):1670-8. doi: 10.1007/s11695-014-1226-x. PubMed PMID: 24682804.
  83. Herpertz S, Muller A, Burgmer R, Crosby RD, de Zwaan M, Legenbauer T. Health-related quality of life and psychological functioning 9 years after restrictive surgical treatment for obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2015. doi: 10.1016/j.soard.2015.04.008. PubMed PMID: 26164111.
  84. Gardner M, Bann D, Wiley L, Cooper R, Hardy R, Nitsch D, Martin-Ruiz C, Shiels P, Sayer AA, Barbieri M, Bekaert S, Bischoff C, Brooks-Wilson A, Chen W, Cooper C, Christensen K, De Meyer T, Deary I, Der G, Diez Roux A, Fitzpatrick A, Hajat A, Halaschek-Wiener J, Harris S, Hunt SC, Jagger C, Jeon HS, Kaplan R, Kimura M, Lansdorp P, Li C, Maeda T, Mangino M, Nawrot TS, Nilsson P, Nordfjall K, Paolisso G, Ren F, Riabowol K, Robertson T, Roos G, Staessen JA, Spector T, Tang N, Unryn B, van der Harst P, Woo J, Xing C, Yadegarfar ME, Park JY, Young N, Kuh D, von Zglinicki T, Ben-Shlomo Y, Halcyon study team. Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2014;51:15-27. doi: 10.1016/j.exger.2013.12.004. PubMed PMID: 24365661; PubMed Central PMCID: PMC4523138.
  85. Okuda K, Bardequez A, Gardner JP, Rodriguez P, Ganesh V, Kimura M, Skurnick J, Awad G, Aviv A. Telomere length in the newborn. *Pediatr Res.* 2002;52(3):377-81. doi: 10.1203/00006450-200209000-00012. PubMed PMID: 12193671.
  86. Kyo S, Takakura M, Kanaya T, Zhuo W, Fujimoto K, Nishio Y, Orimo A, Inoue M. Estrogen activates telomerase. *Cancer Res.* 1999;59(23):5917-21. PubMed PMID: 10606235.
  87. Nawrot TS, Staessen JA, Gardner JP, Aviv A. Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet.* 2004;363(9408):507-10. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15535-9. PubMed PMID: 14975611.
  88. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(49):17312-5. doi: 10.1073/pnas.0407162101. PubMed PMID: 15574496; PubMed Central PMCID: PMC534658.

89. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003;361(9355):393-5. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12384-7. PubMed PMID: 12573379.
90. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-61. doi: 10.1172/JCI21625. PubMed PMID: 15599400; PubMed Central PMCID: PMC535065.
91. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2111-7. doi: 10.1172/JCI57132. PubMed PMID: 21633179; PubMed Central PMCID: PMC3104776.
92. Muezzinler A, Zaineddin AK, Brenner H. Body mass index and leukocyte telomere length in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2014;15(3):192-201. doi: 10.1111/obr.12126. PubMed PMID: 24165286.
93. Kim S, Parks CG, DeRoo LA, Chen H, Taylor JA, Cawthon RM, Sandler DP. Obesity and weight gain in adulthood and telomere length. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):816-20. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0935. PubMed PMID: 19273484; PubMed Central PMCID: PMC2805851.
94. Cui Y, Gao YT, Cai Q, Qu S, Cai H, Li HL, Wu J, Ji BT, Yang G, Chow WH, Shu XO, Zheng W. Associations of leukocyte telomere length with body anthropometric indices and weight change in Chinese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):2582-8. doi: 10.1002/oby.20321. PubMed PMID: 23408544; PubMed Central PMCID: PMC3676725.
95. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A, Kimura M, Larson MG, Meigs JB, Keaney JF, Aviv A. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2006;5(4):325-30. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00224.x. PubMed PMID: 16913878.
96. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, Aviv A, Spector TD. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366(9486):662-4. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66630-5. PubMed PMID: 16112303.

97. Ma D, Zhu W, Hu S, Yu X, Yang Y. Association between oxidative stress and telomere length in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(11):1032-7. doi: 10.3275/9036. PubMed PMID: 23873360.
98. Salpea KD, Talmud PJ, Cooper JA, Maubaret CG, Stephens JW, Abelak K, Humphries SE. Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):42-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.070. PubMed PMID: 19889414; PubMed Central PMCID: PMC2839074.
99. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, Chen W, Kimura M, Lu X, Berenson GS, Aviv A. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation.* 2005;111(17):2171-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000163550.70487.0B. PubMed PMID: 15851602.
100. Kuhlow D, Florian S, von Figura G, Weimer S, Schulz N, Petzke KJ, Zarse K, Pfeiffer AF, Rudolph KL, Ristow M. Telomerase deficiency impairs glucose metabolism and insulin secretion. *Aging (Albany NY).* 2010;2(10):650-8. PubMed PMID: 20876939; PubMed Central PMCID: PMC2993795.
101. Olivieri F, Lorenzi M, Antonicelli R, Testa R, Sirolla C, Cardelli M, Mariotti S, Marchegiani F, Marra M, Spazzafumo L, Bonfigli AR, Procopio A. Leukocyte telomere shortening in elderly Type2DM patients with previous myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2009;206(2):588-93. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.034. PubMed PMID: 19464008.
102. Revesz D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Lin J, Penninx BW. Longitudinal Associations Between Metabolic Syndrome Components and Telomere Shortening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3050-9. doi: 10.1210/JC.2015-1995. PubMed PMID: 26133009.
103. Willeit P, Raschenberger J, Heydon EE, Tsimikas S, Haun M, Mayr A, Weger S, Witztum JL, Butterworth AS, Willeit J, Kronenberg F, Kiechl S. Leucocyte telomere length and risk of type 2 diabetes mellitus: new prospective cohort study and literature-based meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(11):e112483. doi: 10.1371/journal.pone.0112483. PubMed PMID: 25390655; PubMed Central PMCID: PMC4229188.
104. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, Labat C, Bean K, Aviv A. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect

- and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):381-5. PubMed PMID: 11230304.
105. Jeanclos E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH, Aviv A. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension*. 2000;36(2):195-200. PubMed PMID: 10948077.
  106. Ma L, Li Y, Wang J. Telomeres and essential hypertension. *Clin Biochem*. 2015. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.013. PubMed PMID: 26169243.
  107. Formichi C, Cantara S, Ciuli C, Neri O, Chiofalo F, Selmi F, Tirone A, Colasanto G, Di Cosmo L, Vuolo G, Pacini F. Weight loss associated with bariatric surgery does not restore short telomere length of severe obese patients after 1 year. *Obes Surg*. 2014;24(12):2089-93. doi: 10.1007/s11695-014-1300-4. PubMed PMID: 24913239.
  108. Laimer M, Melmer A, Lamina C, Raschenberger J, Adamovski P, Engl J, Röss C, Tschoner A, Gelsinger C, Mair L, Kiechl S, Willeit J, Willeit P, Stettler C, Tilg H, Kronenberg F, Ebenbichler C. Telomere length increase after weight loss induced by bariatric surgery: Results from a 10 years prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2015. doi: 10.1038/ijo.2015.238. PubMed PMID: 26607038; PubMed Central PMCID: PMC PMID: 26607038.
  109. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Sabater M, Ricart W, Fernandez-Real JM. Telomere length of subcutaneous adipose tissue cells is shorter in obese and formerly obese subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(8):1345-8. doi: 10.1038/ijo.2010.49. PubMed PMID: 20231841.
  110. Garcia-Calzon S, Gea A, Razquin C, Corella D, Lamuela-Raventos RM, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Zalba G, Marti A. Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an intervention study with a Mediterranean diet: the PREDIMED-NAVARRA trial. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(2):177-82. doi: 10.1038/ijo.2013.68. PubMed PMID: 23711776.
  111. Garcia-Calzon S, Molerés A, Marcos A, Campoy C, Moreno LA, Azcona-Sanjulian MC, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Zalba G, Marti A, Evasyon Study Group. Telomere length as a biomarker for adiposity changes after a multidisciplinary intervention in overweight/obese adolescents: the EVASYON study. *PLoS One*. 2014;9(2):e89828. doi: 10.1371/journal.pone.0089828. PubMed PMID: 24587065; PubMed Central PMCID: PMC3933678.

112. Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J Nutr Biochem*. 2011;22(10):895-901. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.001. PubMed PMID: 21429730.
113. Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA, Andridge R, Lin J, Glaser R, Malarkey WB, Hwang BS, Blackburn E. Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*. 2013;28:16-24. doi: 10.1016/j.bbi.2012.09.004. PubMed PMID: 23010452; PubMed Central PMCID: PMC3545053.
114. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, Lu X, Surdulescu GL, Swaminathan R, Spector TD, Aviv A. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1420-5. PubMed PMID: 17991655; PubMed Central PMCID: PMC2196219.
115. Boccardi V, Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Esposito A, Marano L, Paolisso G. A new pleiotropic effect of statins in elderly: modulation of telomerase activity. *FASEB J*. 2013;27(9):3879-85. doi: 10.1096/fj.13-232066. PubMed PMID: 23748973.
116. Soares-Miranda L, Imamura F, Siscovick D, Jenny NS, Fitzpatrick AL, Mozaffarian D. Physical Activity, Physical Fitness, and Leukocyte Telomere Length. *Med Sci Sports Exerc*. 2015. doi: 10.1249/MSS.0000000000000720. PubMed PMID: 26083773.
117. Ludlow AT, Zimmerman JB, Witkowski S, Hearn JW, Hatfield BD, Roth SM. Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(10):1764-71. doi: 10.1249/MSS.0b013e31817c92aa. PubMed PMID: 18799986; PubMed Central PMCID: PMC2581416.
118. Shin YA, Lee JH, Song W, Jun TW. Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length. *Mech Ageing Dev*. 2008;129(5):254-60. doi: 10.1016/j.mad.2008.01.001. PubMed PMID: 18295822.
119. Njajou OT, Hsueh WC, Blackburn EH, Newman AB, Wu SH, Li R, Simonsick EM, Harris TM, Cummings SR, Cawthon RM, Health ABC study. Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(8):860-4. doi: 10.1093/gerona/glp061. PubMed PMID: 19435951; PubMed Central PMCID: PMC2981462.

120. Terry DF, Nolan VG, Andersen SL, Perls TT, Cawthon R. Association of longer telomeres with better health in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(8):809-12. PubMed PMID: 18772468; PubMed Central PMCID: PMC2892727.
121. Bischoff C, Petersen HC, Graakjaer J, Andersen-Ranberg K, Vaupel JW, Bohr VA, Kolvraa S, Christensen K. No association between telomere length and survival among the elderly and oldest old. *Epidemiology*. 2006;17(2):190-4. doi: 10.1097/01.ede.0000199436.55248.10. PubMed PMID: 16477260.
122. Kenngott HG, Clemens G, Gondan M, Senft J, Diener MK, Rudofsky G, Nawroth PP, Buchler MW, Fischer L, Muller-Stich BP. DiaSurg 2 trial--surgical vs. medical treatment of insulin-dependent type 2 diabetes mellitus in patients with a body mass index between 26 and 35 kg/m<sup>2</sup>: study protocol of a randomized controlled multicenter trial--DRKS00004550. *Trials*. 2013;14:183. doi: 10.1186/1745-6215-14-183. PubMed PMID: 23782896; PubMed Central PMCID: PMC3694456.
123. Bohlen A, Boll M, Schwarzer M, Groneberg DA. Body-Mass-Index. *Diabetologe*. 2015;11(4):331-45. Epub 24. Juni 2015. doi: DOI 10.1007/s11428-015-1388-8.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius, Temperaturmaß
3D-Telo-Q-FISH-Analyse	3-dimensionale Telomerenbestimmung mittels quantitativer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
a.u.	arbitrary unit
B.A.R.O.S.	Bariatric Analysis and Reporting Outcome System
BMI	BodyMassIndex
Charr.	Charrière, Maß für Außendurchmesser von medizinischen Röhren, 1 Charr. = 1/3 mm
cm	Zentimeter, Längenmaß
Cy3-PNA	Chromophor-Cy3-gekennzeichnete Peptid-Nukleinsäuren
DAPI	4',6 Diimidin-2-phenylindol, Fluoreszenzmarker
ddH <sub>2</sub> O	doppelt-destilliertes Wasser
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBW	Übergewicht, Excess Body Weight
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EWL	Reduktionen des Übergewichts, Excess Weight Loss
F	Frauen
French	French, Maß für Außendurchmesser von medizinischen Röhren, 1 French = 1 Charr.
g	mittlere Erdbeschleunigung, zur Angabe der Beschleunigung einer Zentrifuge als Vielfaches von g
h	Stunde, Zeitmaß
H <sub>2</sub> O	Wasser
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	"high density"-Lipoprotein
HOMA-Test	Homeostasis Model Assessment -Test
hTERC	interne RNA-Matritze der humanen Telomerase
hTERT	reverse Transkriptase der humanen Telomerase
IDDM	insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

IGF1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor, Insulin-like Growth Factor 1
kg	Kilogramm, Gewichtsmaß
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter, Maßeinheit des BMI
LAGB	Laparoskopische Magenbandanlage (Gastric Banding)
LDL	"low density"-Lipoprotein
LRYGB	Laparoskopische Roux-Y-Magenbypassanlage (Gastric Bypass)
LSG	Laparoskopische Magenschlauchanlage (Sleeve-Gastrektomie)
M	Männer
Max	Maximum
Mean	Mittelwert
mg/dl	Milligramm pro Deziliter, u. a. Maßeinheit der Plasmaglukosekonzentration
min	Minute, Zeitmaß
Min	Minimum
ml	Milliliter, Volumenmaß
mM	Millimolar, Maß der Stoffmengenkonzentration
mm	Millimeter, Längenmaß
mmHg	Millimeter Quecksilber-Säule, Maßeinheit des Blutdrucks
mmol/l	Millimol pro Liter, u. a. Maßeinheit der Plasmaglukosekonzentration
NFLD	"non-alcoholic-fatty-liver"-Erkrankung
NIDDM	nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
NIH	National Institute of Health
o. g.	oben genannt
oGGT	oraler Glukosetoleranztest
OP	Operation
p	Signifikanzwert, p-Wert
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck

PNA	Peptid-Nukleinsäuren
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
R	Statistikprogramm
RNA	Ribonukleinsäure
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SOS	Swedish Obesity Study
SSC	Citratgepufferte Salzlösung
T-Loop	Telomerenloop, Schleifenform der Telomeren-DNA
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
Tris-HCL-Lösung	Tris-Hydrochlorid-Lösung, Pufferlösung
TSI	Färbeintensität der Telomere, Telomer Staining Intensity
u. a.	unter anderem
U/min	Umdrehungen pro Minute, Geschwindigkeitsmaß der Zentrifugation
VLDL	"very low density"-Lipoprotein
WHO	World Health Organization
Zellen/ml	Zellen pro Milliliter, Maßeinheit der Zellkonzentration einer Lösung
$\mu$ l	Mikroliter, Volumenmaß
$\mu$ m	Mikrometer, Längenmaß

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung des Magenbandes, modifiziert nach (32)
Abbildung 2	Schematische Darstellung des Magenbypass, modifiziert nach (32)
Abbildung 3	Schematische Darstellung des Magenschlauches, modifiziert nach (32)
Abbildung 4	Bilder der experimentellen Telomerenlängenbestimmung einer Probe A) Mosaic von 15 mikroskopischen Aufnahmen mit DAPI markierten Zellkernen B) DAPI-gekennzeichneter Zellkern mit Cy3-markierten Telomeren (Mit freundlicher Genehmigung von DKFZ, D. Kronic)
Abbildung 5	A) Übergewichtsverlauf und B) BMI-Verlauf des Patientenkollektivs
Abbildung 6	individueller Übergewichtsverlauf
Abbildung 7	BMI-Verlauf und Übergewichtsverlauf in Beziehung zur Operationsmethode A) Magenschlauchanlage B) Roux-Y-Magenbypassanlage
Abbildung 8	Telomerenlängenverlauf bei Patienten A) mit Diabetes mellitus Typ 2 und B) ohne Diabetes mellitus
Abbildung 9	BMI-Verlauf bei Patienten A) mit und B) ohne arteriellen Hypertonus
Abbildung 10	Relative Telomerenlängenänderungen zwischen präoperativ und 24 Monate postoperativ
Abbildung 11	Regression zwischen Übergewicht und präoperativer Telomerenlänge
Abbildung 12	präoperative Telomerenlängen in Beziehung A) zum Alter und B) zum BMI
Abbildung 13	Telomerenlängenverlauf des Patientenkollektivs
Abbildung 14	Individueller Telomerenlängenverlauf mit "Ausreißern"
Abbildung 15	Telomerenlängenverlauf des A) männlichen und B) weiblichen Patientenkollektivs
Abbildung 16	Telomerenlängen 24 Monate postoperativ in Beziehung A) zum Alter und B) zum BMI

- Abbildung 17                      Telomerenlängenverlauf bei Patienten A) mit Diabetes mellitus Typ 2 und B) ohne Diabetes mellitus
- Abbildung 18                      Telomerenlängenverlauf bei Patienten A) mit und B) ohne arterielle Hypertonie
- Abbildung 19                      Telomerenlängenverlauf        in        Beziehung        zur Operationsmethode A) Magenschlauchanlage B) Roux-Y-Magenbypassanlage

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	präoperative Daten des Patientenkollektivs
Tabelle 2	Übergewichtsverlauf
Tabelle 3	BMI-Verlauf
Tabelle 4	Änderung im Diabetes mellitus Typ 2
Tabelle 5	Änderung im arteriellen Hypertonus
Tabelle 6	Telomerenlängen und Telomerenlängen im Verlauf
Tabelle 7	B.A.R.O.S Ergebnisgruppe
Tabelle 8	Gruppen der Lebensqualitätseinschätzung n. Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire II

# 11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Strauchmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einflüsse der bariatrischen Chirurgie auf klinische und epigenetische Aspekte bei adipösen Patienten selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Julia Strauchmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Ordemann J, Strauchmann J, Menenakos C, Boukamp P, Kronic D, Führer K, Pratschke J, Sers C. Die Bariatrische Therapie führt zu einer Modifikation der Telomerenlängen bei adipösen Patienten. Posterpräsentation: 133. Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie; 26.-29. April 2016; Berlin.

Beitrag im Einzelnen: Patientenakquise, Datenerhebung und Zusammenführung mit experimentellen Ergebnissen, Datensatzerstellung, statistische Fragestellung.

Menenakos C, Holinski F, Haber G, Strauchmann J, Pratschke J, Ordemann J. Einfluss bariatrischer Eingriffe auf den hedonischen Hunger von Adipositaspatienten. Ergebnisse einer prospektiven Studie. Posterpräsentation: 133. Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie; 26-29. April 2016; Berlin.  
Beitrag im Einzelnen: Patientenakquise.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

## **12 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 13 Danksagung

Prof. Dr. med. J. Ordemann und Prof. Dr. rer. nat. C. Sers danke ich für die Überlassung des Themas und Unterstützung in allen Stadien dieser Dissertation.

Besonderen Dank schulde ich dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg, Genetik der Hautkarzinogenese unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. P. Boukamp sowie Frau Kirsten Führer für die Überlassung der experimentellen Daten sowie die konstruktiven Ratschläge.

Prof. Dr. H. Skarabis bin ich für die geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung dankbar.

Ebenso danke ich der Chirurgischen Klinik der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. J. Pratschke, für die Überlassung der klinischen Daten und berufliche Unterstützung.

Meiner Familie und Freunden danke ich herzlich für jegliche Unterstützung.