

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke

**Effekt bariatrischer Operationen auf den postprandialen
Lipoproteinmetabolismus bei adipösen Patienten**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elisa Waldmann

aus
München

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Peter Rittler
Priv. Doz. Dr. med. Harald Schneider

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Adipositas.....	1
1.2	Postprandialer Lipoproteinmetabolismus.....	3
1.2.1	Exogener Lipoproteinmetabolismus.....	3
1.2.2	Endogener Lipoproteinmetabolismus.....	3
1.3	Therapie der Adipositas.....	6
1.4	Bariatrische Operationen.....	7
1.4.1	Magenband.....	8
1.4.2	Schlauchmagen – Sleeve Gastrektomie.....	8
1.4.3	Magen-Bypass.....	9
1.5	Effekt bariatrischer Operationen auf Nüchternlipide.....	10
1.6	Fragestellung und Zielsetzung.....	10
2	Material und Methoden.....	11
2.1	Studiendesign und Studienteilnehmer.....	11
2.2	Fettbelastungstest.....	12
2.2.1	Durchführung.....	12
2.2.2	Zusammensetzung.....	12
2.3	Meßparameter und Meßmethoden.....	13
2.3.1	Alcyon-Lipidanalyse.....	13
2.3.2	Ultrazentrifugation.....	13
2.3.3	Fläche (AUC) und inkrementelle Fläche unter der Kurve (iAUC).....	14
2.4	Statistik.....	16
3	Ergebnisse.....	17
3.1	Gewicht.....	17
3.2	Nüchternlipide.....	19
3.3	Postprandiale Lipide (AUC, iAUC).....	20
3.4	Korrelationen.....	22
3.5	Zeitpunkt der maximalen postprandialen Triglyzeridkonzentration.....	23
3.6	Untergruppenanalyse.....	24
3.6.1	Patienten mit präoperativ erhöhten Triglyzeriden.....	24
3.6.2	Patienten mit Insulinresistenz/Diabetes.....	25

4	Diskussion	27
4.1	Postprandialer Lipoproteinmetabolismus vor und nach bariatrischer OP	27
4.2	Regulation des postprandialen Lipoproteinmetabolismus	31
4.3	Limitationen der Studie.....	32
4.4	Zukunftsaspekte	33
5	Zusammenfassung	34
6	Abkürzungsverzeichnis.....	36
7	Literaturverzeichnis	37
8	Danksagung	45

1 Einleitung

1.1 Adipositas

1,5 Milliarden Erwachsene auf der Welt waren 2008 übergewichtig. 500 Millionen waren adipös. Die WHO rechnet mit einem Anstieg dieser Zahlen bis 2015 auf 2,3 Milliarden Übergewichtige und 700 Millionen Adipöse^[1].

Auf Grund der gesundheitlichen und psychischen Belastung, die mit dieser Entwicklung einhergehen, und der enormen Steigerung der Prävalenz ist eine eingehende Betrachtung der Adipositas und der damit verbundenen Begleiterkrankungen von großer Relevanz.

Adipositas wird als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts definiert. Sie ist ein zunehmendes Problem der heutigen Gesellschaft in Deutschland und International und wurde im Jahr 2000 von der WHO als chronische Krankheit anerkannt. Sie führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität und zu einer erheblich eingeschränkten Lebensqualität. Die Einteilung erfolgt nach dem Körpermassenindex (Body Mass Index = BMI) (Tabelle 1). Dieser ist als der Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm und Körpergröße in Metern im Quadrat definiert.

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (WHO, 2000)

Kategorie	BMI (kg/m ²)
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	25-29,9
Adipositas Grad I (obesity)	30-34,9
Adipositas Grad II (severe obesity)	35-39,9
Adipositas Grad III (morbid obesity)	≥40

Familiäre Disposition, endokrine Erkrankungen wie die Hypothyreose oder das Cushing Syndrom oder die Einnahme von Medikamenten (z.B. Cortison, Insulin) können für die Adipositas ursächlich sein. Das größte Problem aber ist ein Ungleichgewicht der Energiezufuhr und des Energieverbrauchs und ist vor allem durch den Lebensstil bedingt. Es setzt sich aus einer Fehlernährung mit extrem energiereichen Lebensmitteln und einem immer größer werdenden Bewegungsdefizit zusammen.

Studien haben gezeigt, dass ein um 5kg/m² erhöhter BMI mit einer bis zu 30% erhöhten Mortalität einhergeht^[2-4], was sich auf die große Menge an Begleiterkrankungen, die zusammen mit Übergewicht und Adipositas auftreten^[1,5], zurückführen lässt. Unter anderen

- Kardiovaskuläre Erkrankungen (Hypertonie, KHK, Herzinfarkt)
- Stoffwechselerkrankungen (Diabetes, Dyslipoproteinämie)
- degenerative Erkrankungen (Arthrose, Wirbelsäulensyndrome)
- viele Krebsarten (Mamma-, Kolon-, Endometrium-, Prostata-Karzinom)
- gastrointestinale Erkrankungen (Refluxerkrankung, Cholezystolithiasis, NASH)
- neurologische Erkrankungen (z.B: Demenz)^[6].

Vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen werden als Hauptursache der erhöhten Mortalität angesehen^[2,7-9].

Zunehmend wird in diesem Zusammenhang auch der Symptomkomplex des metabolischen Syndroms genauer betrachtet. Unter diesem Begriff sind die folgenden Krankheitsentitäten subsummiert: Adipositas, Hypertonie, Glukosestoffwechselstörungen (von eingeschränkter Glukosetoleranz bis manifestem Diabetes) und Dyslipidämie. Vor allem die stammbetonte (viszerale) Adipositas führt hierbei zu den Veränderungen des metabolischen Syndroms. Nachweislich haben Patienten mit diesem Syndrom ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen^[10,11].

Die bei Adipositas häufig auftretende Dyslipidämie ist durch erhöhte Triglyzeride (TG), LDL-Cholesterin (LDL-C) und Gesamtcholesterin und reduziertes HDL-Cholesterin (HDL-C) charakterisiert und ist eine wichtige Schnittstelle zwischen Adipositas und Atherosklerose. Durch Gewichtsverlust kann eine Besserung dieser Werte erreicht werden. Das National Cholesterol Education Program (NCEP)^[12] empfiehlt, diese Werte nach einer Nüchternperiode von 8-12 Stunden zu messen. Veränderungen dieser Nüchternlipide sind ein unabhängiger, etablierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Tatsächlich basieren unsere Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen Lipiden beziehungsweise Lipoproteinen und Atherosklerose auf Auswertungen und Studien, die sich auf Nüchternlipide beziehen. Die meisten Menschen befinden sich jedoch über 20 bis 24 Stunden pro Tag in einem mehr oder weniger postprandialen Zustand. Neue Studien belegen, dass auch postprandiale Lipide eine Rolle im Atherosklerosegeschehen spielen^[13-15].

1.2 Postprandialer Lipoproteinmetabolismus

Triglyzeride und damit auch die Konzentrationen von Triglyzerid-reichen Lipoproteinen können postprandial enorm erhöht sein und es kann bis zu 12 Stunden und mehr andauern bis wieder Nüchternwerte im Blut erreicht werden^[16]. Der Mensch verbringt daher metabolisch gesehen den Großteil eines Tages in einem postprandialen Zustand. Im Folgenden wird daher der Stoffwechsel der Lipide näher erläutert.

1.2.1 Exogener Lipoproteinmetabolismus

Mit der Nahrung aufgenommene Triglyzeride werde vor allem im Duodenum und Jejunum mit Hilfe von Gallensäuren emulgiert und in Form von gemischten Mizellen von den Enterozyten resorbiert. Innerhalb dieser gemischten Mizellen werden Gallensäuren, Cholesterin, Phospholipide, Diglyzeride und freie Fettsäuren in Lösung gehalten. Nach der Resorption durch die Dünndarmepithelzelle entstehen erneut Triglyzeride. Diese werden zusammen mit Cholesterin und Phospholipiden mit Apolipoproteinen (ApoAI, ApoB48, ApoAIV) verbunden und es entstehen Chylomikronen (CM) (bestehen zu 80-90% aus Triglyzeriden), die über die Lymphe und den Ductus thoracicus, unter Umgehung der Leber, in den venösen Blutkreislauf gelangen. Hier tauschen sie mit zirkulierenden HDL-Partikeln Apoproteine (ApoCII) aus. Daraufhin können die Fette mit Hilfe des ApoCII von der Lipoproteinlipase (LPL) hydrolysiert werden und direkt in das Fettgewebe oder in den Muskel gelangen. Die im Blut verbleibenden CM-Remnants gelangen zur Leber und werden dort mit Hilfe von ApoE über Lipoproteinrezeptoren (LDL-Rezeptor = LDL-R und LDL-Rezeptor-like-Protein = LRP) aufgenommen (Abbildung 1)^[17].

1.2.2 Endogener Lipoproteinmetabolismus

Endogen hergestellte Triglyzeride werden in der Leber unter Komplexierung mit ApoB100 zu VLDL weiterverarbeitet. Die Menge der Triglyzeridsekretion wird durch die Beladung der einzelnen VLDL-Partikel und das Angebot an freien Fettsäuren (FFS) reguliert. Besteht ein Überfluss an Triglyzeriden und FFS entstehen mehr und größere VLDL-Partikel (VLDL₁). Steht dagegen weniger Substrat (TG und FFS) zur Verfügung werden kleine VLDL (VLDL₂) oder sogar IDL/LDL-Partikel freigesetzt. In der Peripherie nehmen die VLDL-Partikel erneut ApoE und ApoC von HDL-Partikeln auf um eine Hydrolyse durch LPL und eine Aufnahme von Triglyzeriden in die

Besteht eine hohe Triglyzeridkonzentration im Blut ist die Entfernung der VLDL aus dem Blut verzögert und es kommt zu einer Akkumulation vor allem von großen Triglyzerid-reichen VLDL₁-Partikeln. Hierdurch kommt es zu einer vermehrten Bildung von IDL und LDL im peripheren Kreislauf und zu vermehrter Aufnahme von Lipiden über den Scavenger-Pathway. Hierdurch lässt sich zum Teil die atherogene Wirkung der postprandialen Lipoproteine erklären.

Die aus dem Darm stammenden ApoB-48 enthaltenden und die aus der Leber stammenden ApoB-100 enthaltenden Triglyzerid-reichen Lipoproteine haben folglich teilweise gemeinsame und teilweise unterschiedliche Stoffwechselwege. Deshalb kann auch bei normwertigen Nüchternparametern der postprandiale Stoffwechsel im Sinne einer überhöhten Spitzenkonzentration oder einer verzögerten Entfernung der Lipoproteine aus dem Kreislauf verändert sein^[18].

Die Eliminierung Triglyzerid-reicher Lipoproteine hängt von mehreren Faktoren ab. Hierzu zählt die Größe des Kapillarbetts, die Menge aktiver Lipoproteinlipase und die Konkurrenz von CM, VLDL und deren Remnants an LDL-R und LRP^[19,20]. Die exakte Physiologie und Regulation des postprandialen Lipidstoffwechsels ist bisher noch nicht bekannt. Man weiß dass nach einer Fettbelastung eine Konzentrationskurve ähnlich der Blutzuckerkurve nach einer oralen Glukosebelastung entsteht. Welche Faktoren genau hierbei für den maximalen Triglyzeridwert und die Zeit bis zum Wiedererreichen der Ausgangswerte eine Rolle spielen ist noch unklar. Allgemein anerkannte Normwerte haben sich bisher nicht etabliert^[21]. Das liegt vor allem an der großen Heterogenität von Testmahlzeiten mit unterschiedlicher Zusammensetzung von Kohlenhydraten, Eiweißen und Fetten und verschiedenen langen Beobachtungszeiträumen (von 4 bis zu 12 Stunden postprandiale Blutentnahmen)^[20]. Es lässt sich folgern, dass sich die meisten Menschen, auch Adipöse, den Großteil eines Tages aus lipidologischer Sicht in einem postprandialen Zustand befinden. Dies ist relevant, da ein signifikanter Zusammenhang nicht nur von nüchternen sondern auch von postprandialen Triglyzeriden mit kardiovaskulären Ereignissen hergestellt^[22-25] und der Nachweis eines unabhängigen atherogenen Potentials der postprandialen Lipide erbracht werden konnte^[13-15,26-28].

1.3 Therapie der Adipositas

Eine Gewichtsreduktion ist der primäre und kausale Therapieansatz zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei adipösen Patienten. Ein therapiebedürftiges Übergewicht besteht, wenn

- ein BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ oder
- Übergewicht mit BMI 25-29,9 kg/m^2 und Begleiterkrankungen oder ein abdominales Fettverteilungsmuster oder Erkrankungen die durch das Übergewicht verschlimmert werden (z.B. Arthritiden) oder große psychosoziale Belastung

vorliegt.

Therapieziele laut Leitlinien zu Prävention und Therapie der Adipositas^[29] sind

- die langfristige Senkung des Körpergewichts,
- eine Verbesserung der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen,
- eine Verbesserung des Gesundheitsverhaltens,
- eine Reduktion von Arbeitsunfähigkeit und vorzeitiger Berentung,
- eine Stärkung der Selbstmanagementfähigkeit und Stressverarbeitung,
- eine Steigerung der Lebensqualität.

Als primäre Therapie der Adipositas wird eine Ernährungsberatung mit Diätumstellung, vermehrte körperliche Aktivität und Verhaltenstherapie empfohlen. Bei Fehlschlagen dieser Therapie kann zusätzlich zu den erstgenannten eine Pharmakotherapie angeboten werden. Dieser Punkt ist bisher noch in den aktuellen Leitlinien beinhaltet. Inzwischen sind jedoch aufgrund der bekannt gewordenen Nebenwirkungen der bisher für diese Indikation zugelassenen Medikamente nur noch wenige pharmakotherapeutische Optionen zur Gewichtsreduktion verfügbar.

Wird auch medikamentös kein beständiger Gewichtsverlust erreicht, ist die bariatrische Chirurgie eine Therapieoption. Durch die Operation kann ein massiver Gewichtsverlust und eine Remission der Begleiterkrankungen erreicht werden^[30,31].

1.4 Bariatrische Operationen

Von allen Therapiemöglichkeiten induziert die Chirurgie den größten und stabilsten Gewichtsverlust^[31–33].

Die Indikation zur Operation sollte nur bei Patienten gestellt werden, die entweder einen BMI ≥ 40 kg/m² oder einen BMI ≥ 35 kg/m² und eine oder mehrere mit der Fettleibigkeit assoziierte Erkrankungen (z.B. Diabetes Typ II, Hypertonie, Gelenkbeschwerden) aufweisen^[5,30]. Es konnte gezeigt werden, dass sich ein gestörter Zuckerstoffwechsel durch eine Operation schnell und effektiv verbessern lässt, auch bei Patienten mit BMI ≤ 35 kg/m²^[34]. Daher ist ein Trend hin zu einer Verringerung der unteren BMI-Grenze festzustellen^[35,36]. In Studien wird die Chirurgie zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Patienten mit einem BMI ≤ 35 kg/m² bereits angewendet^[34].

Weitere Voraussetzungen sind der Ausschluss sekundärer Ursachen für die Adipositas (zum Beispiel Hypothyreose oder Hyperkortisolismus), die Bereitschaft zu lebenslanger medizinischer Nachsorge mit Ernährungs- und Bewegungsberatung und eine psychologische Betreuung vor und nach der Operation.

Ziel der Adipositas-Chirurgie ist es durch eine verringerte Nahrungszufuhr die Energiebalance zu Gunsten der Gewichtsreduktion zu verändern.

Man unterscheidet drei Formen der Adipositas-Chirurgie:

- restriktive Verfahren, welche die Nahrungszufuhr verringern, z.B. Magenband, Sleeve-Gastrektomie
- kombinierte Verfahren, bei denen Nahrungszufuhr und Absorption verändert wird, z.B. Magenbypass
- malabsorptive Verfahren wie die Biliopankreatische Diversion.

Dem Erfolg der Operation zugrunde liegend sind die Compliance der Patienten bezüglich einer Diät und die Wahl der Operationsmethodik entsprechend des Essverhaltens und der Begleiterkrankungen des Patienten. Bei Aufnahme von beispielsweise großen Mengen kalorienreicher Flüssigkeiten kann der Erfolg der Operation deutlich eingeschränkt sein.

Im Folgenden werden drei gängige bariatrische Operationsverfahren näher erklärt.

1.4.1 Magenband

Die Einsetzung eines Magenbandes ist ein reversibles restriktives Verfahren. Hierbei wird operativ ein Band so um das Magenantrum gelegt, dass ein kleines Magenreservoir, optimalerweise von circa 30ml, entsteht und eine Passagebehinderung erwirkt wird. Das Band wird dann mit einer Natriumchloridlösung aufgepumpt. Mithilfe eines unter die Haut implantierten Ports kann es durch mehr oder weniger Flüssigkeit enger oder weiter gestellt werden (Abbildung 3a). Somit wird gewährleistet, dass eine mögliche Aufdehnung des Bandes oder ein im Vorhinein zu groß gewählter Pouch im Nachhinein korrigiert werden kann. Der große Vorteil der Methode ist die Reversibilität durch Explantation und ein sehr niedriges perioperatives Risiko. Weiterhin sind postoperative Wundheilungsstörungen selten.

Nachteil der Magenband-Operation ist zum einen die bereits oben erwähnte Möglichkeit der durch den Patienten verursachten Aufdehnung, zum anderen Komplikationen wie das Einwachsen oder ein Prolaps des Bandes, Band- oder Portinfektionen oder die Verlegung des Mageneingangs durch einen Nahrungsbolus^[37].

Bezüglich des Langzeitgewichtsverlusts und des reduzierten Hunger- bzw. Sättigungsgefühls ist die Methode der Sleeve-Gastrektomie und dem Magenbypass unterlegen^[38].

1.4.2 Schlauchmagen – Sleeve Gastrektomie

Die Sleeve-Gastrektomie ist ein nicht reversibles, restriktives Verfahren. Laparoskopisch werden ca. 2/3 des Magens großkurvaturseitig entfernt (Abbildung 3b), sodass postoperativ ein Magenvolumen von 100-150ml vorhanden ist. Sie wurde primär als Vorstufe zum Magenbypass für Patienten mit hohem perioperativem Risiko angeboten, da sie laparoskopisch durchführbar ist. Ein ähnliches Vorgehen war früher bereits im Rahmen der „Magenstrasse und Mill“ (M&M)-Operation entwickelt worden. Hierbei wurde eine Magenteilung mit Antrumerhalt ohne Resektion durchgeführt. Das Hauptziel war die Vermeidung von Implantatkomplikationen, wie z.B. das Einwachsen eines Magenbandes und die Beibehaltung einer physiologischeren Verdauung ohne Malabsorption.

Die Sleeve-Gastrektomie wird nun seit ca. 5 Jahren durchgeführt und ist damit noch eine relativ junge Methode. Die Letalität ist vergleichbar mit Magenband-

und Magenbypassoperationen, wobei ein Mangel an Langzeiterfahrung besteht. Aktuell wird dieses Verfahren auf Grund seiner dem Magenbypass ähnlichen und dem Magenband überlegenen Effektivität bezüglich des Gewichtsverlusts und der geringeren malabsorptionsbezogenen Nebenwirkungen immer häufiger angewendet^[38].

1.4.3 Magen-Bypass

Der Magenbypass ist ein malabsorptives Verfahren, bei dem Magen, Duodenum und die erste Jejunalschlinge aus dem Verdauungsprozess ausgeschaltet werden. Auch hier wird ein Restmagen von circa 30-50 ml gebildet und das Jejunum unter Ausschluss der oben genannten Anteile an den Restmagen angeschlossen. Hierdurch wird die Absorption von Nährstoffen verringert und damit die Kalorienaufnahme reduziert. Im Sinne einer Roux-y-Anastomose wird der ausgeschaltete Teil später mit Hilfe einer End-zu-Seit-Anastomose in den Dünndarm eingenäht, sodass Galle- und Pankreassekrete dem Verdauungsvorgang beigefügt werden (Abbildung 3c). Hieraus ergibt sich eine ausgeprägte Malabsorption mit den entsprechenden Nebenwirkungen für den Patienten. Es kann zu Übelkeit, Dumpingsyndromen und Diarrhö kommen. Zusätzlich muss auf eine Mineralstoff- und Vitaminsubstitution geachtet werden. Bezüglich des Gewichtsverlusts ist der Magenbypass der Sleeve-Gastrektomie vergleichbar.

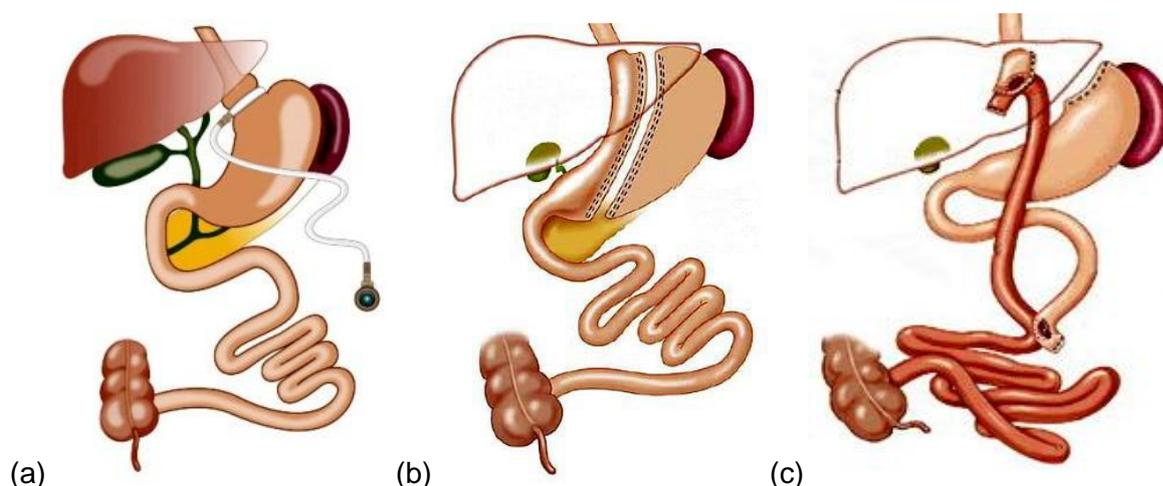


Abbildung 3: (a) Magenband, (b) Schlauchmagen, (c) Magen-Bypass

1.5 Effekt bariatrischer Operationen auf Nüchternlipide

Die häufig mit Adipositas vergesellschaftete Dyslipidämie besteht aus erhöhten Werten für Gesamt-, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden und erniedrigten Werten für HDL-Cholesterin. Diese nüchtern gemessenen Lipidparameter beziehungsweise deren atherogene Abbauprodukte (zum Beispiel Chylomikronenremnants) sind ein etablierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse^[39]. Weiterhin ist bekannt, dass sich diese nach bariatrischen Eingriffen verbessern. In der Metaanalyse von Buchwald et al. wurden insgesamt 22094 Patienten aus 136 Studien ausgewertet, die eine bariatrische Operation durchführen ließen. Hierbei zeigte sich eine signifikante Verringerung des Gesamtcholesterin um 33.2 mg/dl, des LDL-Cholesterin um 29.3 mg/dl und der Triglyzeride um 79.7 mg/dl. Eine signifikante Erhöhung des HDL-Cholesterin konnte nicht gezeigt werden^[40]. Darüber hinaus existieren viele einzelne Studien die einen ähnlichen Effekt beschreiben^[41–49]. Der Effekt der bariatrischen Operationen auf die Nüchternlipide wird somit in der Literatur häufig betrachtet. Bisher ist allerdings unklar welche Auswirkungen eine bariatrische Operation auf den postprandialen Lipidstoffwechsel hat.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

In unserer Studie haben wir daher den Effekt von bariatrischen Operationen auf den nüchternen und postprandialen Lipidstoffwechsel untersucht. Hierfür haben wir bei 20 Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen, die nüchternen und postprandialen Parameter erhoben und diese mit einer normalgewichtigen und normolipämischen Kontrollgruppe verglichen. Der primäre Zielparameter der Untersuchungen war die Fläche unter der postprandialen Triglyzeridkurve im Vergleich vor einer bariatrischen Operation und 3 Monate nach der Operation. Sekundäre Ziele beinhalteten Gewichtsverlust, BMI, Nüchternlipidparameter und postprandiale Maximalkonzentration der Triglyzeride.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienteilnehmer

Bei zwanzig adipösen Patienten und neun normalgewichtigen und normolipämischen Kontrollpersonen wurde der Nüchtern- und der postprandiale Lipoproteinstoffwechsel untersucht. Die Charakteristika des Studienkollektivs sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Charakteristika der 20 adipösen Studienteilnehmer vor der bariatrischen Operation und der 9 normolipämischen und normalgewichtigen Kontrollpersonen. (Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung, in Klammern werden Minima und Maxima angegeben)

	Adipöse (n=20)		Kontrollen (n=9)	
Geschlecht	♂=7 ♀=13		♂=5 ♀=4	
Alter [Jahre]	44 \pm 11	(22-66)	34 \pm 11	(26-57)
Größe [cm]	170 \pm 11	(159-196)	180 \pm 10	(163-192)
Gewicht [kg]	155 \pm 27	(116-207)	72 \pm 10	(59-87)
BMI [kg/m²]	52.5 \pm 6.4	(39.7-62.1)	23.1 \pm 1.4	(20.9-25.2)

Die Kontrollgruppe wurde einmalig untersucht. Adipöse Patienten wurden vor der Operation und 3 Monate nach der Operation untersucht. 19 von 20 adipösen Patienten wurden in der Chirurgischen Klinik des Klinikum Großhadern operiert, einer in der Chirurgischen Klinik München Bogenhausen. Keiner der Patienten erhielt direkt präoperativ eine Diät oder eine andere gewichtsreduzierende Therapie. Eingeschlossen wurden alle Patienten die im Zeitraum von Juli 2007 bis Dezember 2008 operiert wurden und keine Lipid-senkenden Medikamente mit einer Wirkung auf Triglyzeride einnahmen (zum Beispiel Fibrate, Nikotinsäurederivate oder ω 3-Fettsäuren).

Die Rekrutierung erfolgte nach Hinweis des Sekretariats der Chirurgischen Klinik und ausführlicher Aufklärung durch den Studienverantwortlichen Prüfarzt oder durch die Doktorandin persönlich.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität vorgelegt und zustimmend bewertet. Alle Studienteilnehmer erklärten sich schriftlich im Rahmen der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie bereit.

2.2 Fettbelastungstest

Der postprandiale Fettstoffwechsel wurde wie bereits vorbeschrieben^[20,50,51] mit geringen Modifikation bezüglich der Menge des Sahneshakes und der Zusammensetzung evaluiert.

2.2.1 Durchführung

Nach 12 Stunden Fasten wurde nüchtern Blut abgenommen. Danach wurde die Fettbelastung in Form von 200 ml eines Sahneshakes innerhalb von ca. 5 Minuten verabreicht. Über 8 Stunden danach wurden keine kalorienreichen Nahrungsmittel zugeführt, lediglich Wasser, Kaffee und Tee ohne Zucker, Zitrone oder Milch. Innerhalb dieser 8 Stunden wurde alle 2 Stunden Blut aus der Vene entnommen. Dieser Test wurde in gleicher Form 3 Monate postoperativ erneut durchgeführt.

2.2.2 Zusammensetzung

200ml des Sahneshakes enthielten 50 g Öl, 120 g Schlagsahne, 20 g Flüssigei, 10 g Zucker, 1,8 g Mokkapulver (oder alternativ Vanillepulver). Die Analyse des Nährwerts dieser 200 ml ergab 5,6 g Eiweiß, 14 g Kohlenhydrate, 188 mg Cholesterin und 88 g Fett mit einer Gesamtkalorienzahl von 858 kcal. Im Unterschied zu vorbeschriebenen Tests^[50] wurde kein Vitamin A beigemischt. Bei der Zusammensetzung des Shakes musste weiterhin auf einen möglichst hohen Fettanteil geachtet werden während das Volumen bei einer Restmagengröße von zum Teil lediglich 100ml^[38] deutlich reduziert werden und gleichzeitig die Genießbarkeit erhalten bleiben musste. Zu diesem Zweck wurde das Mokka- bzw. Vanillepulver beigegeben. Die ideale Zusammensetzung mit maximalem Fettanteil in geringerem Volumen wie oben beschrieben wurde in Zusammenarbeit mit der Ernährungsberatung des Klinikum Großhadern erarbeitet.

2.3 Meßparameter und Meßmethoden

Die Blutproben wurden bei Entnahme zur Antikoagulation mit EDTA versetzt. Bis zur Verarbeitung wurden die Proben gekühlt aufbewahrt. Plasma wurde mittels zehnmütiger Zentrifugation bei 3000 Umdrehungen pro Minute (U/min) gewonnen, zur Bestimmung der nüchternen und postprandialen Lipide verwendet und zur Erhaltung der verschiedenen Lipoproteinfraktionen weiterverarbeitet.

2.3.1 Alcyon-Lipidanalyse

Im Plasma und in den Lipoproteinfraktionen (CM und VLDL/CR) wurden Cholesterin und Triglyzeride mit Hilfe des Alcyon-Lipid-Analysators (Alcyon 300; Abbott Laboratories, IL) und der entsprechenden Testkits (Roche Molecular Biochemicals) enzymatisch bestimmt. Im Plasma wurden mit gleicher Methodik zusätzlich HDL- und LDL-Cholesterin bestimmt.

2.3.2 Ultrazentrifugation

Um die einzelnen Fraktionen von Triglyzerid-reichen Lipoproteinen (CM und VLDL/CR) zu erhalten wurden Ultrazentrifugationen durchgeführt. Chylomikronen wurden abgetrennt indem 3 ml Plasma mit einer NaCl-Lösung der Dichte 1.006 kg/L überlagert und danach 20 Minuten bei 20.000 U/min bei 5°C (Ti 50.4 Rotor; Beckman Coulter, Inc., Palo Alto CA) ultrazentrifugiert wurden. Der Überstand enthält die Chylomikronen und wurde mit einem entsprechenden Schneider abgetrennt.

Der Unterstand wurde erneut mit NaCl-Lösung der Dichte 1.006kg/L auf 5 ml aufgefüllt und für weitere 18 Stunden bei 40.000 U/min bei 5°C ultrazentrifugiert (Ti 50.4 Rotor, Beckman Coulter, Inc., Palo Alto CA). Der Überstand enthält danach die VLDL/CR-Fraktion. Im Unterstand sind die übrigen Triglyzeride in LDL und HDL-Partikeln zu finden.

2.3.3 Fläche (AUC) und inkrementelle Fläche unter der Kurve (iAUC)

Der postprandiale Lipidstoffwechsel wurde quantifiziert indem die Fläche unter der Plasmaspiegelkurve (AUC) und die inkrementelle AUC (iAUC) für die verschiedenen Fraktionen berechnet wurde. Mit Hilfe der Trapezregel wurden zunächst die Einzelflächen zwischen zwei Messwerten berechnet. Die Gesamt-AUC errechnet sich aus der Summe der Einzelflächen (siehe Abbildung 4). Die iAUC wird durch Subtraktion des individuellen Nüchternbereiches von der AUC ermittelt (siehe Abbildung 5, Abbildung 6) um eine Vergleichbarkeit der postprandialen Werte unabhängig von dem nüchternen Ausgangswert zu erhalten. Hierbei wurde zusätzlich unterschieden ob die Nüchternwerte höher oder niedriger lagen als der Wert nach 8 Stunden um eine möglichst genaue Bestimmung der tatsächlichen Fläche zu erreichen. Als Grundlage der Berechnungen wurden die Konzentrationen der verschiedenen Lipoproteinfraktionen im Verlauf über 8 Stunden nach Gabe der Fettbelastung verwendet.

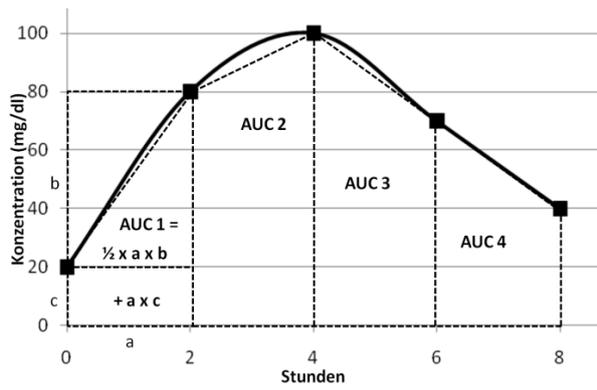


Abbildung 4: Berechnung der AUC nach der Trapezregel.
 $AUC\ 1 = (1/2 \times a \times b) + (a \times c)$.
 $AUC\ gesamt = AUC1 + AUC2 + AUC3 + AUC4$

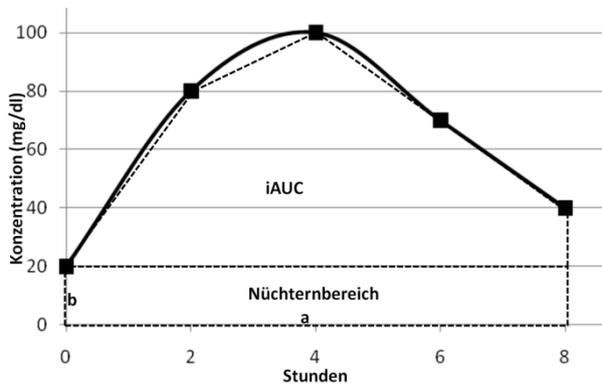


Abbildung 5: Berechnung der iAUC bei Wert 0 Stunden < Wert 8 Stunden.
 $iAUC = AUC - (8 \times b)$

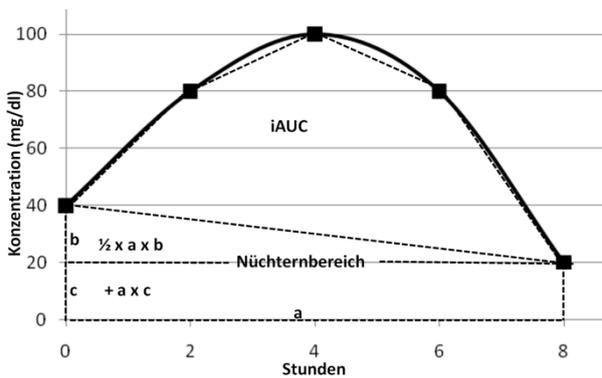


Abbildung 6: Berechnung der iAUC bei Wert 0 Stunden > Wert 8 Stunden.
 $iAUC = AUC - [(1/2 \times a \times b) + (a \times c)]$

2.4 Statistik

Die Daten der Studie wurden gepaart analysiert. Die Fallzahlschätzung beruht auf einer zweiseitigen Signifikanz von 0.05, einer statistischen Power von 80% und einer erwarteten Änderung um 10%. Bei einer angenommenen Varianz von 15% ergab sich eine minimale Fallzahl von 16 Patienten. Es wurden 20 Patienten rekrutiert, 19 davon beendeten die Studie.

Alle Ergebnisse wurden als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Gegebenenfalls wurde in Klammern der Bereich zwischen Minimum und Maximum angegeben.

Die Unterschiede zwischen vor und nach Operation erhobenen Parameter wurden mit Hilfe des nicht parametrischen Wilcoxon-Test evaluiert. Hierbei kann anhand zweier gepaarter Stichproben die Gleichheit der zentralen Tendenzen der zugrundeliegenden (verbundenen) Grundgesamtheiten gezeigt werden. Er zeigt die Richtung (d.h. das Vorzeichen) und die Höhe der Differenzen zwischen zwei gepaarten Stichproben.

Der Grad des linearen Zusammenhangs wurde mit Hilfe des Pearson - Korrelationskoeffizient berechnet.

Die beschriebenen statistischen Tests wurden mithilfe von SPSS, Inc. Software (SPSS, Inc., Chicago, IL) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ($p=0.05$) festgelegt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse von Gewichtsabnahme, Nüchternparametern und postprandialen Parametern des Lipidstoffwechsels und diverse Untergruppenanalysen dargestellt.

3.1 Gewicht

Als Kontrollgruppe wurden normalgewichtige Personen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 71.9kg (± 10.3 kg) ausgewählt. Adipöse Studienpatienten wogen vor Operation im Mittel 155kg (± 26.5 kg). 3 Monate nach OP zeigte sich bei allen Patienten ein signifikanter Gewichtsverlust von 22.8kg (± 7.5 kg; $p < 0.001$). Dies entspricht einem mittleren Verlust von 15% der BMI-Punkte. Aufgeteilt nach OP-Methode verloren Patienten mit Magenbandimplantation (n=3) 14.3kg \pm 1.5kg, mit Magenbypass (n=1) 39kg und mit Schlauchmagenoperation (n=15) 23.4kg \pm 6.3kg. Männer verloren im Durchschnitt 22.8kg und Frauen 20.3kg (Tabelle 3, Abbildung 7).

Tabelle 3: Gewicht vor und nach Operation (in Kilogramm)

	Präoperatives Gewicht	Postoperatives Gewicht	Gewichtsverlust
Männer	174.8 \pm 14.3	146.7 \pm 15.7	28.2 \pm 5.0
Frauen	141.1 \pm 19.9	120.8 \pm 21.0	20.3 \pm 7.3
gesamt	154.5 \pm 26.5	129.0 \pm 22.7	22.8 \pm 7.5
Sleeve (n=15)	152.7 \pm 26.4	127.9 \pm 24.3	23.4 \pm 6.3
Magenband (n=3)	142.0 \pm 17.4	127.7 \pm 18.5	14.3 \pm 1.5
Magenbypass (n=1)	159	120	39

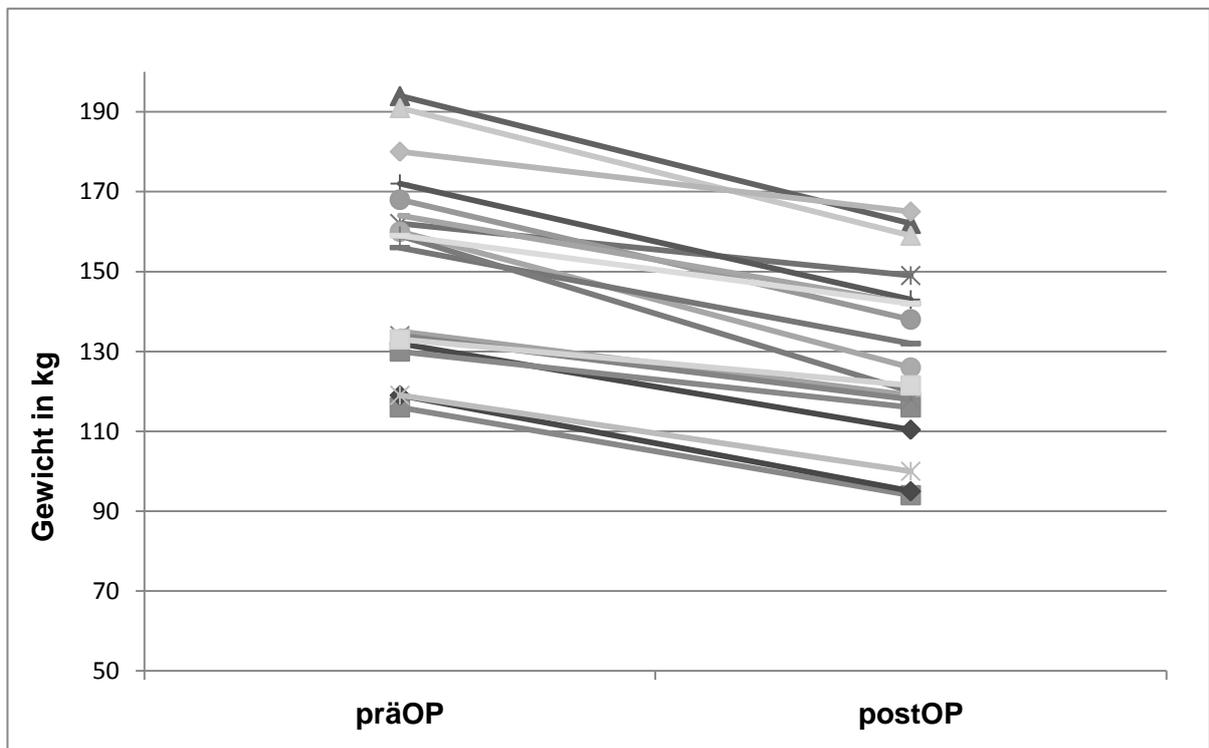


Abbildung 7: Gewichtsverlust 3 Monate postoperativ

3.2 Nüchternlipide

Nüchterntriglyzeride reduzierten sich signifikant um 24.7 % ($p=0.018$) von 143mg/dl auf 108mg/dl sogar unter das Niveau der Kontrollgruppe (117mg/dl). Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin veränderten sich in Richtung einer Verbesserung, jedoch nicht signifikant. VLDL-Triglyzeride (-29.1%; $p=0.016$) und -Cholesterin (-31.1%; $p=0.040$) verringerten sich signifikant und ebenfalls unter das Niveau der Kontrollgruppe. Weiterhin konnten wir einen Trend in Richtung Reduktion bei LDL/HDL-Triglyzeriden beobachten (Unterstand der UZ) (Tabelle 4). Nachdem Chylomikronen im nüchternen Blut nicht vorhanden sind sondern erst postprandial entstehen, werden sie in diesem Punkt nicht aufgelistet.

Tabelle 4: Nüchternlipidparameter vor und nach bariatrischer Operation und bei Kontrollpersonen (Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben). Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich vor und nach OP.

	Kontrollen [mg/dl]	Präoperativ [mg/dl]	Postoperativ [mg/dl]	Veränderung [%]	p
Gesamt-TG	117 \pm 29	143 \pm 58	108 \pm 27	-24.7	0.018
Gesamt-Cholesterin	188 \pm 42	179 \pm 30	171 \pm 30	-4.6	0.260
HDL-Cholesterin	56 \pm 14	43 \pm 10	44 \pm 9	+3.7	0.123
LDL-Cholesterin	108 \pm 35	108 \pm 26	105 \pm 29	-2.7	0.643
VLDL/CR-TG	92 \pm 28	115 \pm 58	82 \pm 33	-29.1	0.016
VLDL/CR-Cholesterin	19 \pm 11	21 \pm 16	14 \pm 7	-31.1	0.040
LDL/HDL-TG	39 \pm 11	40 \pm 9	37 \pm 8	-7.6	0.085

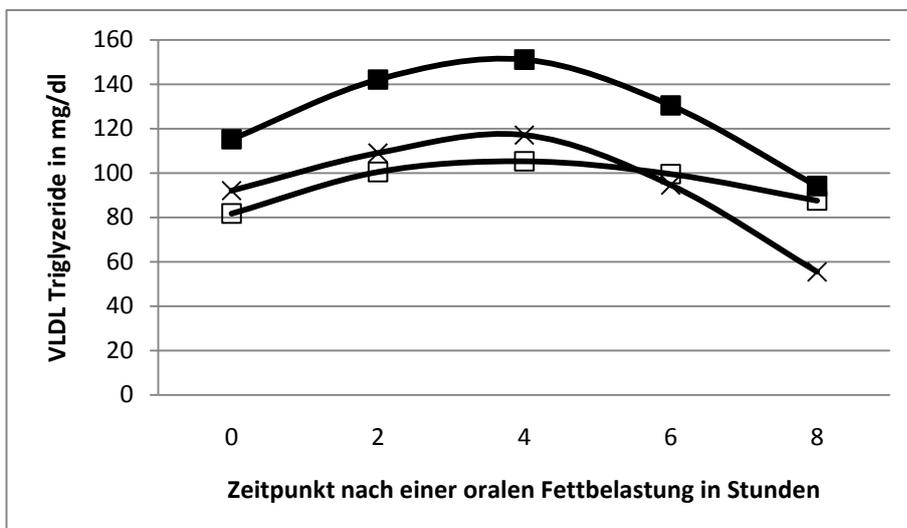
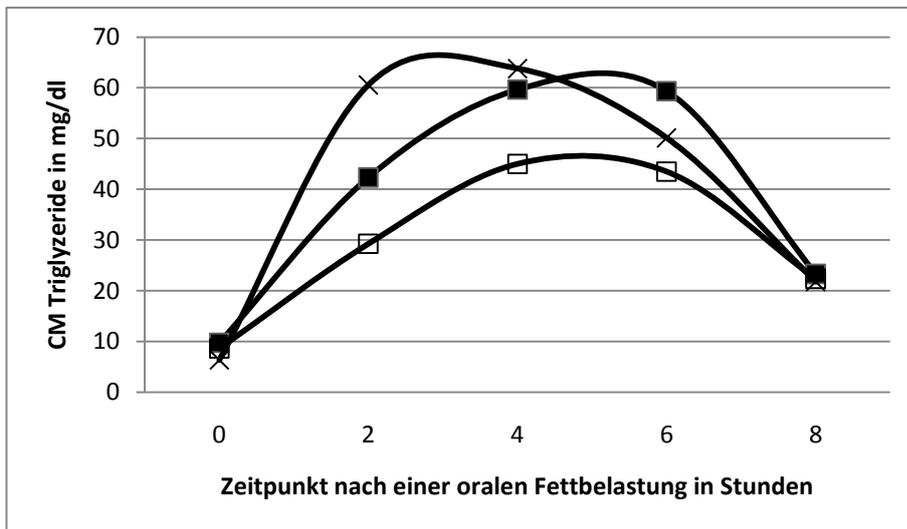
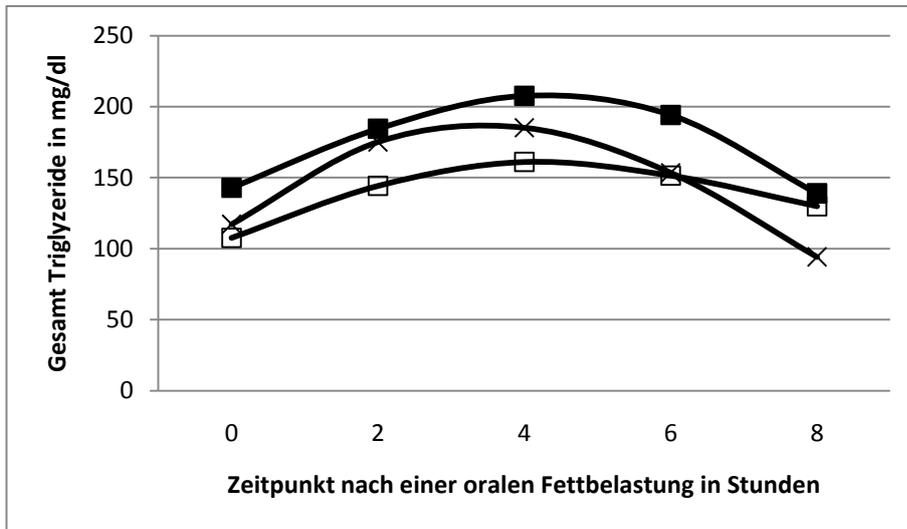
3.3 Postprandiale Lipide (AUC, iAUC)

Nach der Fettbelastung reduzierte sich die AUC der Triglyzeride in allen Lipoproteinfraktionen, signifikant jedoch nur im Plasma und der VLDL/CR-Fraktion (-20.8%, p=0.036; -26.2%, p=0.017) (Tabelle 5, Abbildung 8). Die iAUC verbesserte sich für alle Triglyzeridparameter, jedoch nicht signifikant (Tabelle 5).

Tabelle 5: AUC und inkrementelle AUC (Mittelwert ± Standardabweichung) nach einer oralen Fettbelastung vor und nach bariatrischer Chirurgie in mg x h/dl; der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich vor und nach Operation

	Kontrollen [mg x h/dl]	Präoperativ [mg x h/dl]	Postoperativ [mg x h/dl]	Veränderung [%]	p
AUC					
Gesamt TG	1238 ± 412	1455 ± 535	1151 ± 308	20.8	0.036
CM TG	377 ± 299	356 ± 198	267 ± 120	25.0	0.433
VLDL/CR TG	789 ± 307	1057 ± 494	780 ± 307	26.2	0.017
iAUC					
Gesamt TG	396 ± 268	386 ± 219	315 ± 152	18.3	0.277
CM TG	327 ± 254	290 ± 213	224 ± 127	22.5	0.687
VLDL/CR TG	202 ± 126	263 ± 177	175 ± 128	33.5	0.077

Abbildung 8: Mittelwerte (\pm STABW) von Gesamt-Plasma-, CM- und VLDL/CR-Triglyzeriden nach einer oralen Fettbelastung. Ausgefüllte/Unausgefüllte Symbole repräsentieren Daten vor/nach Operation. Kreuze symbolisieren die Kontrollgruppe.



3.4 Korrelationen

Obwohl der Gewichtsverlust nicht signifikant mit den Veränderungen der Nüchternlipide korreliert, konnte eine signifikante Korrelation zwischen Gewichtsverlust und Veränderung der iAUC für VLDL-Triglyzeride gezeigt werden ($r=0.46$, $p=0.05$). Es konnte weiterhin eine signifikante Korrelation zwischen nüchtern Plasma- /VLDL- Triglyzeride und der Veränderung derer AUCs nachgewiesen werden ($r=0.8$, $p=0.01$), sowie eine signifikante Korrelation der Veränderung der nüchtern Plasma- /VLDL- Triglyzeride mit deren AUCs ($r=0.9$, $p=0.01$). Die weiteren untersuchten Korrelationen ergaben keine Signifikanz (Tabelle 6).

Tabelle 6: Korrelationen (r^2 =Korrelationskoeffizient; n. s. = nicht signifikant)

	r^2	p
Δ Gewicht		
Δ AUC PlasmaTG	0.27	n. s.
Δ iAUC PlasmaTG	0.07	n. s.
Δ AUC CM-TG	0.01	n. s.
Δ iAUC CM-TG	0.13	n. s.
Δ AUC VLDL-TG	0.41	n. s.
Δ iAUC VLDL-TG	0.46	0.05
Δ Plasma-TG	0.29	n. s.
Δ CM-TG	-0.13	n. s.
Δ VLDL-TG	0.23	n. s.
Nüchtern TG		
Δ AUC Plasma-TG	-0.80	0.01
Δ iAUC Plasma-TG	-0.39	n. s.
Δ AUC CM-TG	-0.25	n. s.
Δ iAUC CM-TG	-0.25	n. s.
Δ AUC VLDL-TG	-0.78	0.01
Δ iAUC VLDL-TG	-0.12	n. s.
Δ Nüchtern TG		
Δ AUC Plasma-TG	0.90	0.01
Δ iAUC Plasma-TG	0.37	n. s.
Δ AUC CM-TG	0.25	n. s.
Δ iAUC CM-TG	0.12	n. s.
Δ AUC VLDL-TG	0.89	0.01
Δ iAUC VLDL-TG	-0.01	n. s.

3.5 Zeitpunkt der maximalen postprandialen Triglyzeridkonzentration

Weiterhin konnte nach der Operation eine Verschiebung der maximalen Plasma- und VLDL-Triglyzeridkonzentration auf einen späteren Zeitpunkt beobachtet werden (von 3.9/3.79 h nach 4.74/4.64 h). Diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant. Interessanterweise erreichten die Kontrollpersonen ihre Spitzenkonzentration sogar noch früher (2.89/3.11 h) (Tabelle 7; Abbildung 8 und Abbildung 9)

Tabelle 7: Zeitpunkt der maximalen Triglyzeridkonzentration in h (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach einer oralen Fettbelastung; der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Vergleich vor und nach Operation

	Kontrollen	präoperativ	postoperativ	Veränderung [%]	p
Gesamt TG	2.89 \pm 1.45	3.9 \pm 1.41	4.74 \pm 1.91	+17.72	0.18
CM TG	3.78 \pm 1.56	4.95 \pm 1.68	4.45 \pm 2.19	-10.10	0.40
VLDL/CR TG	3.11 \pm 1.76	3.79 \pm 1.47	4.64 \pm 2.41	+18.32	0.16

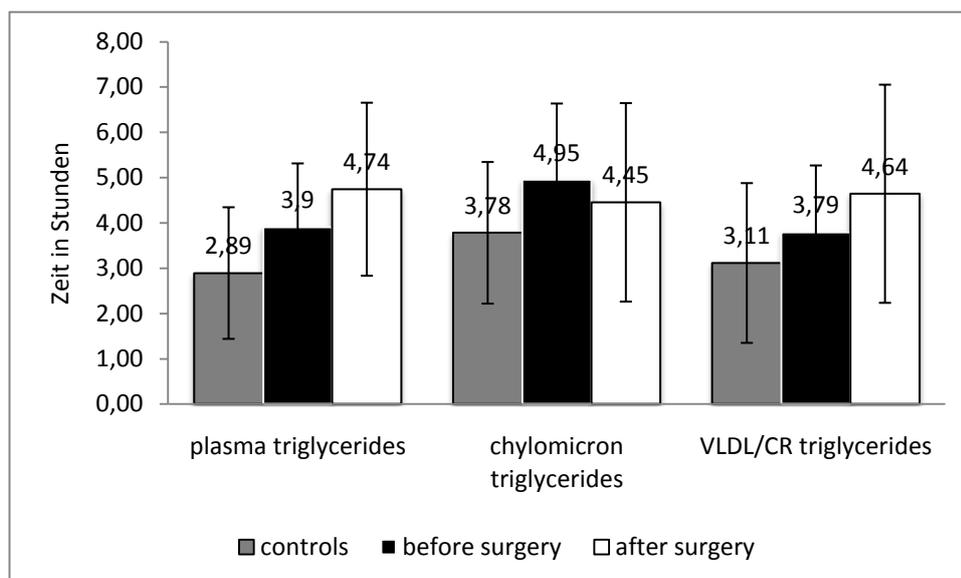


Abbildung 9: Zeitpunkt (Mittelwerte \pm STABW) der maximalen Triglyzeridkonzentrationen im Gesamt-Plasma, in der Chylomikronen- und der VLDL/CR- Fraktion.

3.6 Untergruppenanalyse

3.6.1 Patienten mit präoperativ erhöhten Triglyzeriden

Werden die Patienten anhand ihres präoperativen Triglyzeridwertes ($\geq 150 \text{ mg/dl}$ versus $< 150 \text{ mg/dl}$ ^[12]) in zwei Gruppen unterteilt, zeigt sich für die Untergruppe der Patienten mit einer präoperativen Erhöhung der Triglyzeride eine signifikante Reduktion von nüchtern Plasma- und VLDL-Triglyzeriden (-43%, $p=0.028$; -48.4%, $p=0.028$), Plasma-Cholesterin (-15.1%, $p=0.046$) und von der AUC der Plasma-Triglyzeride (-36.6%, $p=0.046$). Weitere Lipidparameter verbesserten sich, jedoch nicht signifikant (Tabelle 8).

Bei Patienten mit präoperativ normalen Triglyzeridwerten resultierten weder bei Nüchternparametern noch bei der AUC oder iAUC signifikante Veränderungen.

Tabelle 8: Nüchternlipidparameter und AUC (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei Patienten mit präoperativ erhöhten Triglyzeriden ($> 150 \text{ mg/dl}$; $n=6$); der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Vergleich vor und nach Operation.

	Präoperativ [mg/dl]	Postoperativ [mg/dl]	Veränderung [%]	p
Nüchtern				
Gesamt Triglyzeride	204 \pm 61	116 \pm 28	43	0.028
VLDL/CR Triglyzeride	181 \pm 52	93 \pm 38	48	0.028
Gesamt Cholesterin	193 \pm 36	164 \pm 41	15	0.046
AUC				
Gesamt Triglyzeride	1903 \pm 614	1206 \pm 350	37	0.046
CM Triglyzeride	432 \pm 206	268 \pm 173	38	0.075
VLDL/CR Triglyzeride	1497 \pm 545	875 \pm 416	42	0.075
iAUC				
Gesamt Triglyzeride	311 \pm 152	432 \pm 206	27	0.173
CM Triglyzeride	221 \pm 185	1497 \pm 545	35	0.345
VLDL/CR Triglyzeride	178 \pm 157	351 \pm 85	32	0.249

3.6.2 Patienten mit Insulinresistenz/Diabetes

Zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern zeigten sich keine Unterschiede bezüglich des Effekts der Operation auf nüchterne und postprandiale Lipide, jedoch zeigte sich bei Diabetikern bzw. Insulinresistenten ein vergrößerte AUC/iAUC im Vergleich mit Nicht-Diabetikern/-Insulinresistenten bei vergleichbaren Nüchternwerten. Signifikanz wurde jedoch auf Grund der großen individuellen Variabilität und einer daher großen Standardabweichung nicht erreicht (Tabelle 9, Abbildung 10).

Tabelle 9: Nüchternlipidparameter, AUC und iAUC (Mittelwert ± Standardabweichung) bei Patienten mit Insulinresistenz/Diabetes (Gruppe A, n=11) im Vergleich zu Nicht-Insulinresistenten/-Diabetikern (Gruppe B, n=8). Eine Signifikanz ließ sich mittels t-test nicht nachweisen (n.s. = nicht signifikant).

	Präoperativ [mg/dl]	Postoperativ [mg/dl]	Veränderung in %	p
<i>Insulinresistente/Diabetiker</i>				
Nüchtern (mg/dl)				
Gesamt TG	141 ± 51.1	113 ± 23.4	-19.4	n. s.
VLDL/CR TG	113 ± 59.5	90 ± 29.2	-20.0	n. s.
AUC (mg x h/dl)				
Gesamt TG	1499 ± 583,6	1253 ± 313.2	-16.4	n. s.
CM TG	380 ± 237.9	292 ± 140.0	-23.0	n. s.
VLDL/CR TG	1095 ± 554.5	888 ± 307.6	-19.0	n. s.
iAUC (mg x h/dl)				
Gesamt TG	444 ± 264,5	366 ± 163.3	-17.6	n. s.
CM TG	309 ± 247.5	257 ± 139.8	-16.6	n. s.
VLDL/CR TG	298 ± 213.3	213 ± 115.5	-28.7	n. s.
<i>Nicht-Insulinresistente/-Diabetiker</i>				
Nüchtern (mg/dl)				
Gesamt TG	146 ± 69.6	100 ± 31.6	-31.6	n. s.
VLDL/CR TG	119 ± 60.3	70 ± 35.5	-40.8	n. s.
AUC (mg x h/dl)				
Gesamt TG	1394 ± 493,1	1012 ± 256.1	-27.5	n. s.
CM TG	323 ± 132.5	231 ± 81.3	-28.3	n. s.
VLDL/CR TG	1004 ± 427.5	632 ± 252.3	-37.1	n. s.
iAUC (mg x h/dl)				
Gesamt TG	307 ± 105,4	246 ± 107.0	-19.8	n. s.
CM TG	263 ± 166.3	179 ± 96.6	-32.1	n. s.
VLDL/CR TG	214 ± 104.8	123 ± 131.8	-42.7	n. s.

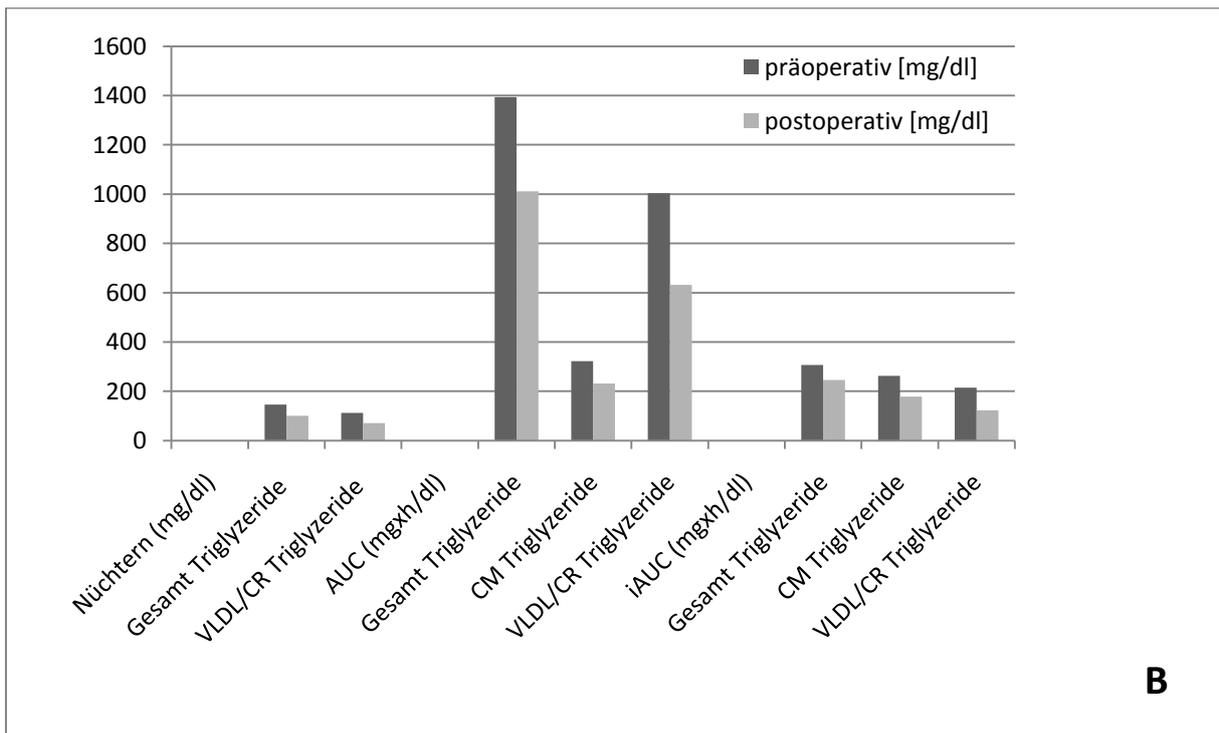
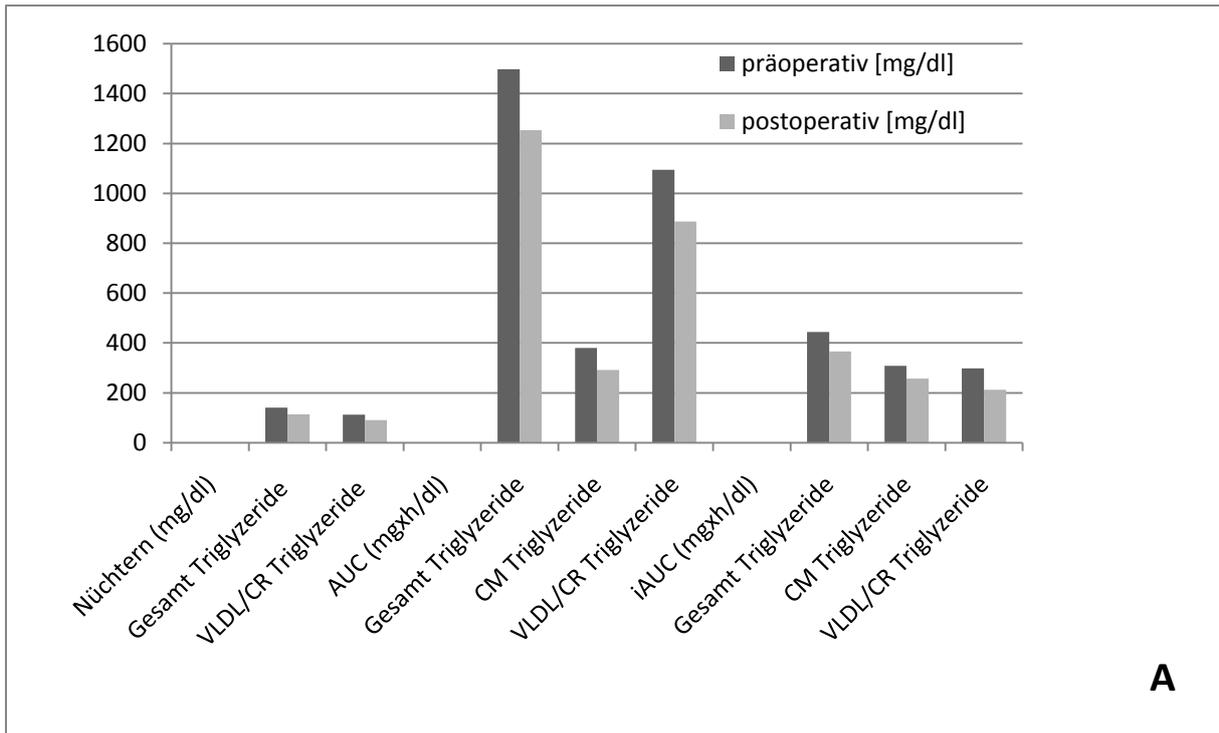


Abbildung 10: Nüchternlipidparameter, AUC und iAUC (Mittelwerte) A) bei Patienten mit Insulinresistenz/Diabetes (n=11) im Vergleich zu B) Nicht-Insulinresistenten/-Diabetikern (n=8).

4 Diskussion

4.1 Postprandialer Lipoproteinmetabolismus vor und nach bariatrischer OP

In unserer Studie betrachteten wir den Lipoproteinstoffwechsel vor und nach einer bariatrischen Operation. Nüchternlipidparameter sind ein etablierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und es ist bekannt, dass sich diese nach bariatrischen Eingriffen verbessern^[41–49]. Inzwischen konnte jedoch auch das unabhängige atherogene Potential der postprandialen Lipoproteine nachgewiesen werden. Auch im komplett adjustierten Modell (Anpassung für Alter, Blutdruck, Rauchen, Hormontherapie, HDL-Cholesterin und Marker für Insulinresistenz) behalten postprandiale Lipide unabhängig von anderen etablierten kardialen Risikofaktoren einen großen prädiktiven Wert bezüglich des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt und Tod^[24]. Diese Assoziation scheint darüber hinaus 2-4 Stunden postprandial am größten zu sein^[23]. Unklar ist, ob nach einer bariatrischen Operation neben einer Veränderung der Nüchternlipide auch eine Veränderung des postprandialen Lipidstoffwechsels nachweisbar ist. Unsere Arbeitshypothese war, dass sich die Parameter des postprandialen Stoffwechsels, also vor allem die iAUC der Triglyzeride, signifikant verändern würden, so wie es für die Parameter des Nüchternstoffwechsels bekannt ist.

Der Gewichtsverlust unserer Patienten ist im Vergleich zu anderen Studien ein wenig geringer^[52–55]. Dieser Unterschied begründet sich jedoch am ehesten darin, dass die Kontrolluntersuchung bereits nach 3 Monaten durchgeführt wurde. Von einer weiteren Gewichtsabnahme bis nach 6 Monaten oder 1 Jahr und von dann vergleichbaren Werten ist auszugehen.

Wie erwartet reduzierten sich Nüchterntriglyzeride, VLDL/CR-Triglyzeride und VLDL/CR-Cholesterin nach 3 Monaten signifikant. Die bei uns beobachtete Reduktion um circa 25-30% ist geringfügig niedriger als in bereits veröffentlichten Studien^[31,44,45]. Die Ursache dieses Unterschieds könnte zum einen darin liegen, dass in den anderen Studien eine Nachuntersuchung erst nach 6 bzw. 12 Monaten stattfand, während unsere Patienten schon nach 3 Monaten reevaluiert wurden. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patienten zwar ebenfalls einen signifikanten Gewichtsverlust, es ist jedoch bekannt, dass der Gewichtsverlust nach 3 Monaten noch nicht abgeschlossen ist^[52,53] und daher eine weitere Veränderung der Nüchternparameter zu erwarten ist. Zum anderen wurde bei 15 von 19 Patienten

eine Schlauchmagenoperation durchgeführt. Dies ist eine relativ junge Form der bariatrischen Operation zu der noch wenige Daten bezüglich des Lipidstoffwechsels existieren^[56,57]. Bei Nicht-adipösen scheint sie jedoch eine effektive Therapie von Stoffwechselerkrankungen wie Dyslipidämie und Diabetes mellitus Typ 2 zu sein^[58]. In einer Studie an Patienten die einen Magenbypass erhielten, konnte eine signifikante Reduktion der AUC der Triglyzeride gezeigt werden. Diese waren jedoch erst nach 2 Jahren nachuntersucht worden^[59]. Es fehlen also noch weitere Studien bei Patienten, die eine Schlauchmagenoperation durchführen ließen, um den Einfluss der Methode an sich auf das Ausmaß der Reduktion der Nüchternparameter zu quantifizieren. Der Effekt auf die weiteren Nüchternparameter war nicht signifikant gewesen, obwohl wir eine Tendenz in Richtung eines höheren HDL-Cholesterins sehen konnten.

Trotz der beobachteten Veränderungen bei den Nüchternparametern konnten nur geringe Veränderungen der postprandialen Werte nachgewiesen werden. Die signifikanten Veränderungen der AUC der Gesamtplasma-Triglyzeride und der Triglyzeride in der VLDL-/CR-Fraktion sind in erster Linie Ausdruck der Veränderungen der Nüchternwerte. Die spezifischere iAUC veränderte sich trotz einer Tendenz zur Reduktion in allen Fraktionen, vor allem der iAUC für VLDL-Triglyzeride ($p=0.08$), nicht signifikant. Diese Ergebnisse verwundern, da bekannt ist, dass zum Beispiel Gewichtsverlust durch Diäten eine Verbesserung der nüchternen und postprandialen Lipide bewirkt^[60]. Ebenfalls konnte bereits gezeigt werden, dass Medikamente die zu einer Verbesserung der Nüchternwerte führen, oft auch den postprandialen Lipoproteinstoffwechsel positiv beeinflussen^[20,61,62]. Die beobachtete Diskrepanz zwischen Diät- beziehungsweise Medikamenten-induzierter Gewichtsreduktion und Gewichtsverlust durch Operation kann mehrere Gründe haben. Bei unseren Patienten war der postprandiale Stoffwechsel bereits präoperativ relativ ähnlich dem unserer gesunden Probanden. Auch in der zusätzlichen Auswertung der Untergruppe mit präoperativ erhöhten Nüchtertriglyzeriden (>150 mg/dl) war keine signifikante Verbesserung der iAUC und somit des postprandialen Stoffwechsels zu beobachten. Weiterhin wurden unsere Probanden wie bereits oben erwähnt noch mitten in der Phase des Abnehmens, vor Erreichen eines stabilen Gewichts evaluiert. Studien, die Diäten und Medikamente zum Thema hatten, haben Daten erst erhoben als die Patienten eben dieses stabile Gewicht erreicht hatten. Der in unserer Studie bestehende Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und

Reduktion der iAUC der VLDL/CR-Triglyzeride lässt vermuten, dass eine weitere Gewichtsabnahme zu einer weiteren Verbesserung des postprandialen Lipidstoffwechsels im Sinne einer Reduktion der iAUC führen könnte. Dies bleibt jedoch zu beweisen.

Der in einer anderen Studie beschriebene Unterschied zwischen Männern und Frauen^[63] wird durch unsere Daten nicht bestätigt.

Eine überraschende Beobachtung in unserer Studie war, dass die Maximalkonzentration der Plasma- und VLDL-Triglyzeride nach der Fettbelastung postoperativ zu einem späteren Zeitpunkt erreicht wurde (3.9 ± 1.4 h vs. 4.7 ± 1.9 h / 3.8 ± 1.5 h vs. 4.6 ± 2.4 h). In der Kontrollgruppe wurde die Maximalkonzentration sogar noch früher erreicht (2.9 ± 1.5 h / 3.1 ± 1.8 h, siehe Abbildung 8 und Abbildung 9). Nachdem die Operation bekanntermaßen die Normalisierung von mehreren metabolischen Parametern nach sich zieht würde man davon ausgehen, dass der Zeitpunkt der Maximalkonzentration nach der Operation, wie bei gesunden Probanden, früher eintritt. Der Grund für die Verzögerung ist nicht bekannt. Sie könnte im Rahmen einer langsameren Magenentleerung zu Stande kommen. Woraus sich diese erklärt, ist unklar. Interessanterweise existieren sowohl Studien, die eine beschleunigte^[64,65,86] als auch welche, die eine unveränderte Magenpassage nach Schlauchmagenoperation^[66,67] beschreiben. Es gibt jedoch auch mehrere Studien, in denen gezeigt wurde, dass vor allem die Schlauchmagenoperation eine postoperative Erhöhung von Inkretinhormonen wie zum Beispiel GLP-1 induziert, die einen starken antidiabetischen Effekt bewirken^[18,51,68] und die Magenmotilität hemmen. Unter einer Infusionsbehandlung mit GLP-1 konnte eine Verbesserung sowohl des postprandialen Glukose- als auch des postprandialen Lipidstoffwechsels^[69] gezeigt werden. Obwohl der Beweis aussteht, könnte eine erhöhte GLP-1-Konzentration postoperativ also möglicherweise eine verzögerte Magenentleerung und damit einen verspäteten Zeitpunkt der Maximalkonzentration der Triglyzeride nach einer Fettbelastung erklären. Allerdings ist der Unterschied zwischen adipösen Patienten präoperativ und unseren Kontrollen damit nicht erklärt. Der Effekt der bariatrischen Chirurgie auf die Magenentleerungszeit und ihre Auswirkungen auf die postprandiale Maximalkonzentration der Triglyzeride muss deshalb in weiteren klinischen Studien untersucht werden.

Insulinresistenz ist ebenfalls assoziiert mit Dyslipidämie. Durch die reduzierte Insulinwirkung (verminderte Suppression der Lipolyse) kommt es zu einem

vermehrten Angebot von Glukose und freien Fettsäuren an der Leber und damit zu einer vermehrten Produktion und Sekretion von VLDL. Zugleich beeinflusst die Insulinresistenz über verschiedene Mechanismen (Herabregulierung der LDL-Rezeptor-Expression, gesteigerte intestinale Synthese)^[20,70] die Bildung und den Abbau von Chylomikronen und Chylomikronenremnants. Es besteht eine verstärkte Konkurrenz um die Abbaumechanismen^[71]. Diese führt zusätzlich zu einer verzögerten Aufnahme der Triglyzerid-reichen Lipoproteine und Lipoprotein-Remnants in die Leber. Hierdurch wird eine postprandiale Hypertriglyzeridämie begünstigt.

Bei adipösen Patienten mit Insulinresistenz zeigte sich durch einen reinen Gewichtsverlust von 10kg keine Veränderung der Dyslipidämie^[72]. Bei Behandlung von Typ 2 Diabetikern mit Insulin wurden jedoch positive Auswirkungen sowohl auf den nüchternen (28%), als auch auf den postprandialen Stoffwechsel gesehen (38%)^[73]. Umpaichitra et al stellte fest, dass der Grad der Insulinresistenz den Grad der postprandialen Hyperlipidämie bedingt^[74].

In unserer Studie zeigte sich bei Patienten mit Diabetes oder Insulinresistenz im Vergleich zu Nicht-Diabetikern/Nicht-Insulinresistenten kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirkung der Operation auf den postprandialen Fettstoffwechsel. Betrachtet man jedoch die absoluten Werte (siehe Tabelle 9), zeigen sich bei Diabetikern in allen Fraktionen schlechtere Werte für den postprandialen Stoffwechsel bei vergleichbaren Nüchternparametern. Dies unterstützt die bereits vorgeschriebene These^[75,76] eines zusätzlich veränderten postprandialen Stoffwechsels bei Insulinresistenz bzw. Diabetes trotz normaler Nüchternwerte und damit eines eventuell bisher noch nicht erfassten kardiovaskulären Risikofaktors. Ein signifikanter Unterschied war hier aufgrund der großen Standardabweichung jedoch nicht zu eruieren.

4.2 Regulation des postprandialen Lipoproteinmetabolismus

Zahlreiche Faktoren greifen regulierend in den Lipidstoffwechsel ein. Einer davon ist die Regulation über Hormone. So kann eine Erhöhung von Adiponektin einen positiven Einfluss auf den postprandialen Glukose und Lipidmetabolismus haben^[77]. Auch Insulin, Leptin und Ghrelin haben Auswirkungen auf die Energiebalance und können zu vermehrter Kalorienaufnahme und damit zu Adipositas beitragen^[78]. Insulin und Leptin spielen auch in der zentralen Regulation des Energiehaushalts eine Rolle. Hierbei führen beide Hormone zu einer Reduktion der Nahrungszufuhr. Bei Adipösen verlieren sie Ihre Wirkung und es kommt neben einer peripheren auch zu einer zentralen Leptin-/Insulinresistenz^[79]. Ghrelin wird ebenfalls eine Rolle in der Regulation des Fettstoffwechsels zugeschrieben. Erhöhte Ghrelin-Konzentrationen führen zu einem verstärkten Hungergefühl und vermehrter Kalorienzufuhr. Die maximale postprandiale Triglyzeridkonzentration korreliert invers mit dem Grad an Ghrelinsuppression. Weiterhin kommt es bei erhöhten Ghrelinkonzentrationen zu verlängerter Magenentleerungszeit^[80]. Dies ist vor allem interessant, da es durch restriktive bariatrische Operationen wie die Schlauchmagenoperation zu einer verfrühten vagalen Stimulation kommt und die Bildung von Ghrelin supprimiert wird. Damit kann die Fettzufuhr und das Hungergefühl deutlich reduziert werden. Bei der bei unseren Patienten hauptsächlich durchgeführten Sleeve-Gastrektomie konnte ein massiver Abfall des Hungerhormons Ghrelin unmittelbar postoperativ^[81] und bis zu 5 Jahren später festgestellt werden^[82], was das bei dieser OP-Methode ausgeprägt weniger vorhandene Hungergefühl und das verspätete Erreichen der Maximalkonzentration von Triglyzeriden im Plasma, eventuell verursacht durch eine verzögerte Magenentleerung, erklären könnte.

4.3 Limitationen der Studie

Unsere Studie wurde mit einer Fallzahl von 20 Probanden durchgeführt. Dies erscheint im Vergleich zu großen randomisierten Studien gering, ist jedoch, wie oben beschrieben, als statistisch ausreichend für unsere Fragestellung errechnet. Im Bereich des postprandialen Lipidstoffwechsels gibt es wenige Studien mit größerem Kollektiv. Dies liegt am ehesten an der vor allem zeitlich relativ aufwändigen Durchführung des Fettbelastungstests, in unserer Studie an zwei Tagen jeweils 8 Stunden. Weiterhin muss sich der Proband bereit erklären die Unannehmlichkeiten der Fettbelastung an sich und die lange postprandiale Beobachtungszeit und damit Fastenzeit von 8 Stunden auf sich zu nehmen. Vor allem die lange Nüchternperiode stellte für unsere adipösen Patienten aufgrund des ausgeprägten Hungergefühls eine Herausforderung dar.

Um Aussagen bezüglich der unterschiedlichen Auswirkung der verschiedenen Operationsarten auf den postprandialen Lipidstoffwechsel zu treffen müssten größere Fallzahlen der einzelnen Methoden betrachtet werden. Natürlich gibt es einige Studien die sich mit dieser Thematik beschäftigen. Die Vergleichbarkeit untereinander ist jedoch extrem eingeschränkt, da es keinen einheitlichen Fettbelastungstest^[20,21] oder postprandialen Beobachtungszeitrahmen und bisher auch keine allgemein anerkannten Normalwerte für den Verlauf der postprandialen Lipide gibt.

Als weiteren Kritikpunkt könnte man anführen, dass alle Studienteilnehmer, unabhängig von Größe oder Gewicht, die gleiche Fettbelastung erhielten. Eine Anpassung an das Körpergewicht, wie sie in anderen Studien beschrieben wurde^[83], war bei unseren Patienten aufgrund des postoperativ reduzierten Magenvolumens nicht möglich. Zudem ist unklar, ob eine Körperoberflächen-adaptierte Fettbelastung sinnvoll ist und an welchen Parametern sich die Dosierung orientieren sollte, da Darmoberfläche und Blutvolumen nicht linear mit dem BMI korrelieren. Aus ähnlichen Überlegungen wird auch der orale Glukosetoleranztest im Erwachsenenalter grundsätzlich mit der gleichen Menge Glukose durchgeführt.

Unsere Studie zeigte eine grenzwertig signifikante Veränderung der iAUC der VLDL/CR-Triglyzeride. Unsere Werte beziehen sich jedoch lediglich auf die ersten 3 Monate nach der Operation. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patienten noch kein stabiles Gewicht erreicht. Es ist demnach unklar, wie sich die Parameter des

Fettstoffwechsels zum Beispiel nach 6 Monaten oder nach Erlangen eines stabilen Gewichts verhalten.

4.4 Zukunftsaspekte

Der postprandiale Lipidstoffwechsel rückt zunehmend in den Fokus der lipidologischen Forschung. Ein unabhängiges atherogenes Potential wurde nachgewiesen und zum Teil eine stärkere Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen beschrieben als die von Nüchternlipiden. Zur Etablierung von postprandialen Lipidparametern als kardiovaskuläre Risikofaktoren fehlt zum jetzigen Zeitpunkt noch eine einheitliche Durchführung von Fettbelastungstests^[84].

Langsted et al^[85] postuliert sogar, dass postprandiale Werte von allen Lipiden, Lipoproteinen und Apolipoproteinen als prädiktiver Wert für kardiovaskuläre Erkrankungen verwendet werden könnten. Sollten sich postprandiale Lipide als Risikofaktor etablieren, wird die nächste Hürde die klinische und patientenfreundliche Umsetzung eines Fettbelastungstests und der danach durchzuführenden Blutentnahmen sein. Es gibt bereits Ansätze in denen ähnlich wie bei Diabetikern aus Kapillarblut Triglyzeride bestimmt werden können. Hierbei ist jedoch bisher keine Unterscheidung in verschiedene Lipoproteinfraktionen möglich. Natürlich ist die Assoziation von nüchternen und postprandialen Veränderungen stark und sehr niedrige nüchterne Triglyzeridwerte (≤ 90 mg/dl) gehen sehr selten mit einer überschießenden postprandialen Antwort einher^[21].

In Zukunft wird auch eine weitere Fokussierung auf die hormonelle Situation bei Adipösen interessant sein, da dieser Patientenkreis ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil hat und mit dem gemessenen Anstieg an GLP-1 die diabetische Stoffwechsellage verbessert werden kann und zusätzlich eventuell auch der postprandiale Stoffwechsel positiv beeinflusst werden kann. Damit könnten also zwei Risikofaktoren auf einem Weg behandelt werden.

5 Zusammenfassung

Adipositas ist durch eine charakteristische Dyslipidämie gekennzeichnet, die sowohl den nüchternen als auch den postprandialen Lipidstoffwechsel betrifft. Diese Lipidveränderungen sind eine wichtige Schnittstelle zwischen Adipositas und Atherosklerose. Eine Gewichtsreduktion durch Operationen führt zu einer Verbesserung beziehungsweise sogar Normalisierung der Nüchternlipide. Ein nichtoperativer Gewichtsverlust durch zum Beispiel Diäten oder Medikamente führt darüber hinaus, soweit untersucht, ebenfalls zu einer Verbesserung des postprandialen Lipidstoffwechsels. In unserer Studie haben wir daher bei adipösen Patienten mit einem BMI > 35kg/m², die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben, den nüchternen und vor allem den postprandialen Lipidstoffwechsel untersucht. Zusätzlich haben wir Daten von gesunden, schlanken Probanden als Vergleichsgruppe erhoben.

Nach 12 Stunden Fasten (über Nacht) erhielten 20 adipöse Patienten eine orale Fettbelastung in Form eines Sahneshakes. Dieser Test wurde einmal präoperativ und einmal drei Monate postoperativ durchgeführt. Die gesunde Vergleichsgruppe wurde einmalig untersucht. Postprandial wurde alle zwei Stunden 8 Stunden lang Plasma gewonnen. Aus diesem wurden die unterschiedlichen Lipoproteinfraktionen (Chylomikronen- und VLDL/Chylomikronen-Remnants) abgetrennt. Zu jedem Zeitpunkt wurden Gesamt-, Chylomikronen-, VLDL/R-TG und -Cholesterin bestimmt. Im Nüchternblut wurden zusätzlich LDL und HDL-Cholesterin ermittelt. Zur Quantifizierung des postprandialen Lipidstoffwechsels errechneten wir die Fläche unter der Kurve (AUC) und die von den Nüchternwerten unabhängige inkrementelle AUC (iAUC).

Im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe hatten die adipösen Patienten erhöhte Triglyzeride, aber nur geringfügig veränderte postprandiale Lipide. Postoperativ zeigte sich ein signifikanter Gewichtsverlust von im Mittel 22.7kg ($p < 0.001$). Ebenfalls signifikant veränderten sich die Werte für Nüchtern-Triglyzeride (-24.7%; $p = 0.018$), VLDL/CR-Triglyzeride (-29.1%; $p = 0.016$) und VLDL/CR-Cholesterin (-31.1%; $p = 0.040$). Die übrigen Nüchternparameter veränderten sich nicht signifikant. Analog zu den Nüchternwerten sahen wir eine signifikante Reduktion der AUC für Gesamt-Triglyzeride und VLDL/CR-Triglyzeride (-20.8%, $p = 0.036$; -26.2%, $p = 0.017$). Die iAUC reduzierte sich nicht signifikant für alle Parameter. Die maximale Triglyzeridkonzentration wurde postoperativ zu einem späteren Zeitpunkt erreicht.

Kontrollen erlangten ihr Maximum nach oraler Fettbelastung sogar früher als Adipöse präoperativ.

In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit präoperativ erhöhten Triglyzeriden (>150mg/dl) zeigten sich ähnliche Ergebnisse, wohingegen sich bei Patienten mit präoperativ normwertigen Triglyzeriden keinerlei Veränderungen zeigten.

Eine weitere Subgruppenanalyse von Diabetikern/Insulinresistenten zeigte bei vergleichbaren Nüchternwerten, sowohl prä- als auch postoperativ erhöhte Werte der iAUC (nicht signifikant).

Obwohl es also zu einem beachtlichem Gewichtsverlust und einer Normalisierung der Nüchtertriglyzeride kommt, werden die postprandialen Lipidparameter von dem Gewichtsverlust nach 3 Monaten durch bariatrische Operationen im Vergleich zu medikamentösem oder diätetischem Gewichtsverlust wenig beeinflusst. Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass der postprandiale Lipidstoffwechsel bereits präoperativ nur geringfügig verändert war. Der verspätete Zeitpunkt der Maximalkonzentration könnte ein Hinweis auf eine veränderte Magenmotilität nach bariatrischen Operationen, möglicherweise durch die Beeinflussung von Inkretinhormonen sein.

6 Abkürzungsverzeichnis

AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
iAUC	incremental area under the curve (inkrementelle Fläche unter der Kurve)
CM	Chylomikronen
CR	Chylomikronen-Remnants (Chylomikronenreste)
VLDL	very low density lipoprotein
LDL	low density lipoprotein
HDL	high density lipoprotein
IDL	intermediate density lipoprotein
TG	Triglyzeride
NaCl	Natriumchlorid
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
GLP-1	Glukagon-like-Peptide 1
FFS	freie Fettsäuren

7 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Obesity and Overweight, Update Feb. 2011. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html> (2011).
2. 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, 1083–1096.
3. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity, *JAMA* (2003), 289, 187–193.
4. Solomon CG, Manson JE. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data, *Am J Clin Nutr* (1997), 66, 1044S-1050S.
5. NIH. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - The Evidence Report (1998).
6. Xu WL, Atti AR, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: A population-based twin study, *Neurology* (2011), 76, 1568–1574.
7. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 Years Old, *The New England Journal of Medicine* (2006), 355, 763–778.
8. Ajani UA, Lotufo A, Gaziano JM, Lee I-M, Spelsberg A, Buring JE, Willett WC, Manson E. Body mass index and mortality among US male physicians, *Ann Epidemiol* (2004), 14, 731–739.
9. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women, *Journal of chronic diseases* (1979), 32, 563–576.
10. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salpea KD. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men, *JAMA* (2002), 288, 2709–2716.
11. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study, *Circulation* (2003), 108, e9006-7.
12. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report), *Circulation* (2002), 106, 3143–3421.
13. Cohn JS. Postprandial lipid metabolism, *Curr Opin Lipidol* (1994), 5, 185–190.

14. Karpe F, Hellenius ML, Hamsten A. Differences in postprandial concentrations of very-low-density lipoprotein and chylomicron remnants between normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic men with and without coronary heart disease, *Metabolism* (1999), 48, 301–307.
15. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state, *Arterioscler Thromb* (1992), 12, 1336–1345.
16. Campos H, Khoo C, Sacks FM. Diurnal and acute patterns of postprandial apolipoprotein B-48 in VLDL, IDL, and LDL from normolipidemic humans. *Atherosclerosis* (2005), 181, 345–351.
17. Parhofer KG, Schwandt P. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention* (Schattauer, 2007, 3.Auflage, Kapitel 1).
18. Cianflone K, Paglialunga S, Roy C. Intestinally derived lipids: metabolic regulation and consequences--an overview. *Atheroscler Suppl.* (2008), 9, 63–68.
19. Karpe F. Mechanisms of postprandial hyperlipidaemia--remnants and coronary artery disease, *Diabet Med.* (1997), 14, S60-6.
20. Kolovou GD AKDSMDCD. Clinical Relevance of Postprandial Lipaemia, *current medicinal chemistry* (2005), 1931–1945.
21. O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor, *Am J Cardiol* (2007), 100, 899–904.
22. Stalenhoef AF, de Graaf J. Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL, *Curr. Opin. Lipidol.* (2008), 19, 355–361.
23. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting Compared With Nonfasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Women, *JAMA* (2007), 298, 309–316.
24. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women, *JAMA* (2007), 298, 299–308.
25. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events, *Circulation* (2008), 118, 993–1001.

26. Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, Thomas A, Karmally W, Fields L, Blood D, Begg MD. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (**1995**), 15, 1829–1838.
27. Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis, *Atherosclerosis* (**1994**), 106, 83–97.
28. Boquist S, Ruotolo G, Tang R, Bjorkegren J, Bond MG, Faire U de, Karpe F, Hamsten A. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men, *Circulation* (**1999**), 100, 723–728.
29. Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Ernährung & Deutsche Diabetes Gesellschaft. Evidenzbasierte Leitlinie: Prävention und Therapie der Adipositas (Version 2007).
30. Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositas-therapie, Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas (**2010**).
31. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery, *N Engl J Med* (**2004**), 351, 2683–2693.
32. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation, *Health Technology Assessment* (**2009**), 13, 1-190, 215-357, iii-iv.
33. Waseem T, Mogensen KM, Lautz DB, Robinson MK. Pathophysiology of obesity: why surgery remains the most effective treatment, *Obesity surgery* (**2007**), 17, 1389–1398.
34. Runkel N, Colombo-Benkmann M, Huttli TP, Tigges H, Mann O, Flade-Kuthe R, Shang E, Susewind M, Wolff S, Wunder R, Wirth A, Winckler K, Weimann A, de Zwaan M, Sauerland S. Evidence-based German guidelines for surgery for obesity, *Int J Colorectal Dis* (**2011**), 26, 397–404.
35. Huang CK, Shabbir A, Lo CH, Tai CM, Chen YS, Houng JY. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass for the Treatment of Type II Diabetes Mellitus in Chinese Patients with Body Mass Index of 25-35, *Obes Surg* (**2011**).
36. Lee WJ, Chong K, Ser KH, Lee YC, Chen SC, Chen JC, Tsai MH, Chuang LM. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial, *Arch Surg* (**2011**), 146, 143–148.

37. International Federation for the surgery of obesity and metabolic disorders (IFSO). Laparoscopic Adjustable Gastric Banding. Available at http://www.ifso.com/index.aspx?id=gastric_banding.
38. Huttli TP, Obeidat FW, Parhofer KG, Zugel N, Huttli PE, Jauch KW, Lang RA. [Operative techniques and outcomes in metabolic surgery: sleeve gastrectomy], *Zentralbl Chir* (2009), 134, 24–31.
39. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation* (2011), [Epub ahead of print].
40. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis, *JAMA* (2004), 292, 1724–1737.
41. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients, *Obes Rev* (2011).
42. Zhang F, Strain GW, Lei W, Dakin GF, Gagner M, Pomp A. Changes in Lipid Profiles in Morbidly Obese Patients After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG), *Obes Surg* (2011), 21, 305–309.
43. Brolin RE, Bradley LJ, Wilson AC, Cody RP. Lipid risk profile and weight stability after gastric restrictive operations for morbid obesity, *J. Gastrointest. Surg.* (2000), 4, 464–469.
44. Brolin RE, Kenler HA, Wilson AC, Kuo PT, Cody RP. Serum lipids after gastric bypass surgery for morbid obesity, *International journal of obesity* (1990), 14, 939–950.
45. Nguyen NT, Varela E, Sabio A, Tran C-L, Stamos M, Wilson SE. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass, *J. Am. Coll. Surg.* (2006), 203, 24–29.
46. Pontiroli AE. Surgical treatment of obesity: impact on diabetes and other comorbidities, *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* (2008), 18, 1–6.
47. Wolf AM, Beisiegel U. The effect of loss of excess weight on the metabolic risk factors after bariatric surgery in morbidly and super-obese patients, *Obesity surgery* (2007), 17, 910–919.
48. Ram E, Vishne T, Magazanik A, Harel G, Zaidman A, Ohan G, Rabinovich Y, Dreznik Z. Changes in blood lipid levels following silastic ring vertical gastroplasty, *Obesity surgery* (2007), 17, 1292–1296.
49. Dixon JB, O'Brien PE. Lipid profile in the severely obese: changes with weight loss after lap-band surgery, *Obes. Res.* (2002), 10, 903–910.

50. Parhofer KG, Laubach E, Barrett PHR. Effect of atorvastatin on postprandial lipoprotein metabolism in hypertriglyceridemic patients, *J. Lipid Res.* (2003), 44, 1192–1198.
51. Barber TM, Begbie H, Levy J. The incretin pathway as a new therapeutic target for obesity. *Maturitas* (2010), 1931–1945.
52. Armstrong J, O'Malley SP. Outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: a safe and effective procedure?, *Int J Surg* (2010), 8, 69–71.
53. Fuks D, Verhaeghe P, Brehant O, Sabbagh C, Dumont F, Riboulot M, Delcenserie R, Regimbeau JM. Results of laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective study in 135 patients with morbid obesity, *Surgery* (2009), 145, 106–113.
54. Omana JJ, Nguyen SQ, Herron D, Kini S. Comparison of comorbidity resolution and improvement between laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic adjustable gastric banding, *Surg Endosc* (2010), 24, 2513–2517.
55. Nienhuijs SW, de Zoete JP, Berende CA, de Hingh IH, Smulders JF. Evaluation of laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss and co-morbidity, *Int J Surg* (2010), 8, 302–304.
56. DePaula AL, Macedo ALV, Rassi N, Vencio S, Machado CA. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus, *Surg Endosc* (2008), 2670–2678.
57. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblán D, Flores L, Lacy A. Type 2 Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome Following Sleeve Gastrectomy in Severely Obese Subjects, *Obesity surgery* (2008), 1077–1082.
58. DePaula AL, Stival AR, DePaula CC, Halpern A, Vencio S. Impact on dyslipidemia of the laparoscopic ileal interposition associated to sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients, *J Gastrointest Surg* (2010), 14, 1319–1325.
59. Johansson HE, Haenni A, Karlsson FA, Eden-Engstrom B, Ohrvall M, Sundbom M, Zethelius B. Bileopancreatic diversion with duodenal switch lowers both early and late phases of glucose, insulin and proinsulin responses after meal, *Obes Surg* (2010), 20, 549–558.
60. Dallongeville J, Gruson E, Dallinga-Thie G, Pigeyre M, Gomila S, Romon M. Effect of weight loss on the postprandial response to high-fat and high-carbohydrate meals in obese women, *European journal of clinical nutrition* (2007), 61, 711–718.
61. Schwartz E, Koska J, Mullin M, Lyda S, Schwenke D, Reaven P. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2, *Atherosclerosis* (2010), 212, 217–222.

62. Parhofer KG, Barrett PHR, Schwandt P. Atorvastatin Improves Postprandial Lipoprotein Metabolism in Normolipidemic Subjects, *J Clin Endocrinol Metab* (2000), 85, 4224–4230.
63. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Pavlidis AN, Salpea KD, Iraklianiou SA, Hoursalas IS, Mikhailidis DP, Cokkinos DV. Metabolic syndrome and gender differences in postprandial lipaemia, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* (2006), 13, 661–664.
64. Melissas J, Koukouraki S, Askoxylakis J, Stathaki M, Daskalakis M, Perisinakis K, Karkavitsas N. Sleeve gastrectomy: a restrictive procedure?, *Obes Surg* (2007), 17, 57–62.
65. Shah S, Shah P, Todkar J, Gagner M, Sonar S, Solav S. Prospective controlled study of effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on small bowel transit time and gastric emptying half-time in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus, *Surg Obes Relat Dis* (2010), 6, 152–157.
66. Bernstine H, Tzioni-Yehoshua R, Groshar D, Beglaibter N, Shikora S, Rosenthal RJ, Rubin M. Gastric emptying is not affected by sleeve gastrectomy-
-scintigraphic evaluation of gastric emptying after sleeve gastrectomy without removal of the gastric antrum, *Obes Surg* (2009), 19, 293–298.
67. Carmichael A, Johnston D, Barker MC, Bury RF, Boyce J, Sue-Ling H. Gastric emptying after a new, more physiological anti-obesity operation: the Magenstrasse and Mill procedure, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2001), 28, 1379–1383.
68. Valderas JP, Iribarra V, Rubio L, Boza C, Escalona M, Liberona Y, Matamala A, Maiz A. Effects of Sleeve Gastrectomy and Medical Treatment for Obesity on Glucagon-like Peptide 1 Levels and Glucose Homeostasis in Non-diabetic Subjects, *Obes Surg* (2011).
69. Meier JJ, Gethmann A, Gotze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans, *Diabetologia* (2006), 49, 452–458.
70. Hsieh J, Hayashi A, Webb J, Adeli K. Postprandial dyslipidemia in insulin resistance: mechanisms and role of intestinal insulin sensitivity, *Atheroscler Suppl* (2008), 9, 7–13.
71. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D, Bierman EL. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man, *J Clin Invest* (1973), 52, 1578–1585.
72. James AP, Watts GF, Barrett PHR, Smith D, Pal S, Chan DC, Mamo JCL. Effect of weight loss on postprandial lipemia and low-density lipoprotein receptor binding in overweight men, *Metab. Clin. Exp.* (2003), 52, 136–141.

73. Geltner C, Lechleitner M, Foger B, Ritsch A, Drexel H, Patsch JR. Insulin improves fasting and postprandial lipemia in type 2 diabetes, *Eur J Intern Med* (2002), 13, 256–263.
74. Umpaichitra V, Banerji M, Castells S. Postprandial hyperlipidemia after a fat loading test in minority adolescents with type 2 diabetes mellitus and obesity, *J Pediatr Endocrinol Metab* (2004), 17, 853–864.
75. Khoury DE, Hwalla N, Frochot V, Lacorte JM, Chabert M, Kalopissis AD. Postprandial metabolic and hormonal responses of obese dyslipidemic subjects with metabolic syndrome to test meals, rich in carbohydrate, fat or protein, *Atherosclerosis* (2010), 210, 307–313.
76. Rivellese A, De N, Di M, Patti L, Iovine C, Coppola S, Del P, Riccardi G, Annuzzi G. Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels, *J Clin Endocrinol Metab* (2004), 89, 2153–2159.
77. English PJ, Coughlin SR, Hayden K, Malik IA, Wilding JP. Plasma adiponectin increases postprandially in obese, but not in lean, subjects, *Obes Res* (2003), 11, 839–844.
78. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, Townsend RR, Keim NL, D'Alessio D, Havel PJ. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women, *J Clin Endocrinol Metab* (2004), 89, 2963–2972.
79. Belgardt BF, Bruning JC. CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis, *Ann N Y Acad Sci* (2010), 1212, 97–113.
80. Heath RB, Jones R, Frayn KN, Robertson MD. Vagal stimulation exaggerates the inhibitory ghrelin response to oral fat in humans, *J Endocrinol* (2004), 180, 273–281.
81. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study, *Ann Surg* (2008), 247, 401–407.
82. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmuhler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, Prager G. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin, *Obes Surg* (2010), 20, 535–540.
83. Notø AW, Mathiesen EB, Brox J, Björkegren J, Hansen J. Delayed Metabolism of Postprandial Triglyceride-Rich Lipoproteins in Subjects with Echolucent Carotid Plaques, *Lipids* (2008), 43, 353–360.
84. Lairon D, Lopez-Miranda J, Williams C. Methodology for studying postprandial lipid metabolism, *Eur J Clin Nutr* (2007), 61, 1145–1161.

85. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction, *Circulation* (2008), 118, 2047–2056.
86. Braghetto I, Davanzo C, Korn O, Csendes A, Valladares H, Herrera E, Gonzalez P, Papapietro K. Scintigraphic evaluation of gastric emptying in obese patients submitted to sleeve gastrectomy compared to normal subjects, *Obes Surg* (2009), 19, 1515–1521.

8 Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. B. Göke und Prof. Dr. med. K. G. Parhofer für die Möglichkeit bedanken meine Doktorarbeit an Ihrem Institut zu schreiben. Im Besonderen danke ich Herrn Prof. Parhofer für die stetige Ansprechbarkeit und Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich Frau Hund-Wissner und Frau Nissle von der Ernährungsberatung des Klinikum Großhadern für die gute Zusammenarbeit in der Vorbereitung und Durchführung des Fettbelastungstests und dem Team der Poliklinik für das Bereitstellen der Räumlichkeiten und die klinischen Unterstützung danken.

Ich danke Frau K. Henze, Frau E. Fleischer-Brielmeier und Frau I. Biller-Friedmann für die Unterstützung im Labor bei der Gewinnung der Lipidfraktionen und dem Erlernen der dafür notwendigen Methodik und Herrn J. Bauchrowitz für die viele Stunden sparende Hilfe mit der Formatierung der Arbeit.

In besonderem Maße möchte ich meiner Familie, vor allem meinen Eltern, danken durch die mein Studium und die Doktorarbeit überhaupt erst möglich wurde und die mich immer in allen Lebensbereichen und –situationen unterstützt haben.

Auch danke ich meinem Freund für ein immer offenes Ohr und viel Verständnis während der Durchführung und dem Schreiben der Doktorarbeit.