

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Ludwig-  
Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. J. Werner

**Untersuchungen zur metabolischen Inflammation bei Patienten nach einer  
Sleeve-Gastrektomie: Ergebnisse aus systemischen und  
fettgewebsspezifischen Analysen im Rahmen einer klinisch-  
experimentellen Humanstudie**

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

vorgelegt von  
Cornelia Limbach  
aus  
Leipzig  
2017

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Eugen Faist
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Sophia Horster
	Prof. Dr. med. Jochen Seißler
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	04.12.2017

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Adipositas</b>	<b>1</b>
1.1.1	Definition und Klassifikation	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.2.1	Ätiologie	2
1.1.2.2	Prävalenz	5
1.1.3	Folgen	6
1.1.3.1	Adipositas und das metabolisches Syndrom	7
1.1.3.2	Metabolisch gesunde Adipöse (MHO / Metabolic Healthy Obese)	8
1.1.4	Therapiekonzept: Bariatrische Chirurgie	10
1.1.4.1	Die Schlauchmagenanlage (Sleeve-Gastrektomie)	11
1.1.4.2	Was sind die Alternativen zur bariatrischen Chirurgie?	12
1.1.4.3	Therapeutische Effekte der Gewichtsabnahme infolge bariatrischer Eingriffe	12
<b>1.2</b>	<b>Adipositas und Inflammation</b>	<b>14</b>
1.2.1	Die physiologische Rolle des Fettgewebes	14
1.2.1.1	Fettgewebe als endokrines Organ	15
1.2.1.2	Viszerales versus subkutanen Fettgewebe	15
1.2.2	Die Dysfunktion des Fettgewebes	16
1.2.2.1	Adipositas-bedingte Inflammation des Fettgewebes	16
1.2.2.2	Trigger der Inflammation im Fettgewebe	18
1.2.2.2.1	Lipotoxizität und ER-Stress	18
1.2.2.2.2	Hypoxie	20
1.2.2.2.3	TLR-Aktivierung	20
<b>1.3</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>22</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>23</b>
<b>2.1</b>	<b>Patienten &amp; Studienaufbau</b>	<b>23</b>
2.1.1	Studiendesign	23
2.1.2	Studienablauf	23
2.1.3	Datenschutz	28
<b>2.2</b>	<b>Probengewinnung und -aufarbeitung</b>	<b>29</b>
2.2.1	Vollblut, Serum, Plasma	29
2.2.1.1	Aufarbeitung der Blutproben	29
2.2.2	Fettgewebe	30
2.2.2.1	Intraoperative Gewinnung von viszeralem und subkutanem Fettgewebe	30
2.2.2.2	Postoperative Gewinnung des subkutanen Fettgewebes mittels Inzisionsbiopsie	31
2.2.2.3	Aufbereitung des Gewebes	31
2.2.3	Proteinisolierung aus subkutanem und viszeralem Fettgewebe	32
2.2.3.1	Prinzip	32
2.2.3.2	Durchführung	33
2.2.4	ELISA	36
2.2.4.1	Prinzip	36
2.2.4.2	Durchführung	36
2.2.5	Luminex xMAP Technologie	37
2.2.5.1	Prinzip	37
2.2.5.2	Durchführung	38
2.2.6	Endotoxin Aktivitäts Assay (EAA)	40
2.2.6.1	Prinzip	40
2.2.6.2	Durchführung	40
2.2.7	Untersuchung der Genexpression	42
2.2.7.1	Prinzip	42
2.2.7.2	Durchführung	43
2.2.7.2.1	RNA-Isolierung	43
2.2.7.2.2	cDNA-Synthese	45
2.2.7.2.3	Real-Time qPCR mittels RT <sup>2</sup> Profiler™ PCR Array	45
2.2.8	Statistische Auswertung	49

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>51</b>
<b>3.1</b>	<b>Teilnahmebereitschaft der Patienten</b>	<b>51</b>
<b>3.2</b>	<b>Klinische und metabolische Charakterisierung der Studienpatienten</b>	<b>52</b>
3.2.1	Beschreibung der Patientenkollektivs	52
3.2.1.1	Verteilung der Komorbiditäten	54
3.2.2	Die Entwicklung der anthropometrischen und metabolischen Parameter über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten	56
3.2.2.1	Korrelationen zwischen den anthropometrischen und metabolischen Parametern	64
3.2.2.2	Entwicklung der Risikofaktoren für Komorbiditäten	66
3.2.3	Einfluss der Komorbiditäten auf anthropometrischen Merkmale, Zytokinkonzentration und Genexpression zum präoperativen Zeitpunkt	66
3.2.4	Metabolisch gesunde versus metabolisch ungesunde Adipöse	70
<b>3.3</b>	<b>Zirkulierende Adipokine und Inflammationsmarker</b>	<b>73</b>
3.3.1	Fettgewebsspezifische Adipokine (Leptin & Adiponektin)	73
3.3.2	Inflammatorische Adipokine	75
3.3.2.1	Immunstatus der Studienteilnehmer	75
3.3.2.1.1	Leukozyten	75
3.3.2.1.2	IL6 & Endotoxin Aktivität	76
3.3.2.1.3	Einfluss von IL6 und EA auf die Veränderung der anthropometrischen und inflammatorischen Parameter	78
3.3.2.2	Resistin, Fractalkine, MCP-1	81
3.3.2.3	Akute Phase Proteine / Zelluntergang (HMGB-1 & SAA)	82
3.3.3	Korrelationen der anthropometrischen Parameter und der Adipokine zum präoperativen Zeitpunkt	84
<b>3.4</b>	<b>Adipokinkonzentrationen im subkutanen und viszeralen Fettgewebe</b>	<b>86</b>
3.4.1	Fettgewebsspezifische Parameter auf Proteinebene	86
3.4.2	Inflammationsindikatoren auf Proteinebene	88
3.4.2.1	Proinflammatorische Adipokine (TNF, IL6, IL1 $\beta$ )	88
3.4.2.2	T-Zell Zytokinmuster im Fettgewebe (T-Helferzell-(TH)-Status - TH1/TH2/TH17/Treg Profil)	89
3.4.2.2.1	TH1- und TH2-Antwort (IFN $\gamma$ & IL4)	89
3.4.2.2.2	Regulatorische T-Zell (Treg)-Antwort (IL10)	91
3.4.2.2.3	TH17-Antwort (IL17 & IL22)	92
3.4.2.3	Resistin, Fractalkine, MCP-1	95
3.4.2.4	Zellstress (HMGB-1)	98
3.4.3	Korrelationen der präoperativen Adipokinkonzentration im subkutanen und viszeralen Gewebe mit den systemischen Adipokinkonzentration	98
<b>3.5</b>	<b>Inflammationsindikatoren auf Genebene</b>	<b>100</b>
3.5.1	Inflammationsindikatoren	100
3.5.1.1	Proinflammatorische Marker (TNF, IL6, IL8)	100
3.5.1.2	PPAR $\gamma$	102
3.5.2	Trigger der Fettgewebsinflammation	103
3.5.2.1	UPR-Signalweg	103
3.5.2.2	TLR4-Signalweg	106
3.5.2.3	Hypoxie-Signalweg	108
3.5.3	Korrelationen der Adipokinkonzentrationen und der Genexpression im viszeralen und subkutanen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt	111
3.5.4	Vergleich der Genexpressionsstärke vom Ausgangswert und postoperativen Wert nach 6 Wochen	114
3.5.5	Vergleich der Genexpression zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe	116
<b>3.6</b>	<b>Clusteranalyse anhand des Adipokinsekretions- bzw. Genexpressionsprofil im Serum und im Fettgewebe</b>	<b>120</b>
3.6.1	Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmuster im subkutanen Fettgewebe	121
3.6.2	Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmuster im viszeralen Fettgewebe	125
3.6.3	Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmuster in Kombination von viszeralem und subkutanem Fettgewebe	128

<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i></b>	<b>129</b>
4.1	<b>Entwicklung der klinischen und metabolischen Parameter</b>	<b>130</b>
4.2	<b>Zirkulierende Adipokine und Inflammationsmarker</b>	<b>135</b>
4.3	<b>Genexpressionsprofil im Fettgewebe</b>	<b>143</b>
4.3.1	Trigger der Fettgewebsinflammation	143
4.3.2	Unterschiede Genexpression im viszeralen und subkutanen Fettgewebe	147
4.3.3	Clusteranalyse	148
4.4	<b>Der Erfolg der Schlauchmagenoperation</b>	<b>151</b>
4.5	<b>Limitation der Studie</b>	<b>152</b>
4.6	<b>Fazit</b>	<b>155</b>
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung / Summary</i></b>	<b>158</b>
<b>6</b>	<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b>	<b>166</b>
<b>7</b>	<b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b>	<b>168</b>
<b>8</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b>	<b>171</b>
<b>9</b>	<b><i>Abkürzungsverzeichnis</i></b>	<b>184</b>
<b>10</b>	<b><i>Danksagung</i></b>	<b>187</b>
<b>11</b>	<b><i>Eidesstattliche Versicherung</i></b>	<b>188</b>
<b>12</b>	<b><i>Lebenslauf</i></b>	<b>189</b>
<b>13</b>	<b><i>Anhang</i></b>	<b>190</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Adipositas

### 1.1.1 Definition und Klassifikation

Adipositas wird als eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe im menschlichen Körper definiert. Sie stellt für sich gesehen keine eigene Krankheit dar, sondern wird als chronische Gesundheitsstörung mit polygenetischem Hintergrund verstanden. Eine Gesundheitsstörung, die sich in die Gruppe der größten globalen Gesundheitsprobleme des 21. Jahrhunderts einreicht.

Die Klassifikation des Körpergewichts anhand des Body-Mass-Index (Berechnung: Quotient aus Gewicht in kg und Körpergröße<sup>2</sup> in m<sup>2</sup>) findet nach Empfehlungen des WHO statt (Tab. 1). Der Normalgewichtsbereich liegt bei einem BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Ab einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> spricht man von Adipositas, welche ja nach Schweregrade in 3 Kategorien unterschieden wird (Tab. 1) (Lehnert 2015; WHO 2000).

Die Adipositas ist häufig assoziiert mit Begleiterkrankungen wie Typ-2-Diabetes mellitus (Typ-2-Diabetes, T2DM), Dyslipidämie, Osteoarthritis, Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen und resultiert in einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung um bis zu 8 Jahre (Trayhurn, Bing, and Wood 2006). Der Leidensdruck für die betroffenen Patienten ist enorm (Adams et al. 2006).

Es entstehen zunehmend gravierende Kosten durch die Behandlung der Adipositas und ihrer Folgeerkrankungen, die sich in Deutschland jährlich auf 7,75 bis 13,55 Milliarden Euro belaufen (Angaben: Robert Koch-Institut, 2009). Aufgrund der enormen Kosten für das Gesundheitssystem und des erheblichen Leidensdrucks der Patienten ist daher eine adäquate Therapie der krankhaften Fettleibigkeit, mit besonderem Focus auf den Langzeiterfolg, von außerordentlicher Bedeutung.

**Tabelle 1: Klassifikation der Adipositas**

Kategorie (nach WHO, 2000 <sup>(WHO 2000)</sup> )	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III (Adipositas permagna oder morbide Adipositas)	≥ 40,0

BMI: Body-Mass-Index

### Bedeutung der Fettverteilung

Für das metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko ist, neben der Klassifikation der Adipositas anhand des BMI-Wertes, das Fettverteilungsmuster entscheidend. Ein guter Indikator für das Fettverteilungsmuster ist der Taillenumfang, da er gut mit der Größe des viszeralen Fettdepots korreliert (Hauer 2007). Je höher der Anteil an viszeralem Fettgewebe, umso höher ist das Risiko für Adipositas-bedingte Komplikationen. Ein Taillenumfang > 88 cm bei Frauen bzw. > 102 cm bei Männern weist bereits auf ein deutlich erhöhtes Risiko hin. Männer haben deutlich häufiger ein abdominelles Fettverteilungsmuster und sind deshalb bei gleichem BMI gefährdeter als Frauen (Lehnert 2015).

### 1.1.2 Epidemiologie

#### 1.1.2.1 Ätiologie



Abbildung 1: Ursachen für die Entstehung von Adipositas (Liste nicht vollständig)

Der jüngste Anstieg (in den vergangenen 50 Jahren) in der Prävalenz der Adipositas resultiert zweifelsohne aus der vermehrten Aufnahme von lipogenen Nahrungsmitteln (Unger and Scherer 2010), also Nahrungsmitteln mit einer hohen Energiedichte, die auf ein kleines Volumen ein Maximum an Kalorien bieten. Dass diese hochkalorischen Nahrungsmittel heutzutage vermehrt auf unserem Teller landen, haben wir unter anderem der 'Revolution der Gastronomie' zu verdanken. Jene hat ihren Lauf genommen, als die Nahrungszubereitung aus dem ursprünglich häuslichen Bereich mehr und mehr und auf äußerst profitable Weise von Handelsunternehmen übernommen wurde (Unger and Scherer 2010). Daraufhin haben sich Zusammensetzung und Kalorienverbrauch unserer Lebensmittel erheblich verändert. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass der weltweite Nahrungsmittelkonsum pro Kopf und Tag laut FAOSTAT (Food and Agriculture

Organization Corporate Statistical Database, 2009) von 1961 bis 2003 um 25 % (= 500 kcal) gestiegen ist (2003 lag er bei 2808 kcal/Kopf/d) (FAOSTAT 2009/10).

Neben der zu hohen Kalorienaufnahme spielen zu geringe körperliche Aktivität, genetische Komponenten, psychische Erkrankungen und hormonelle Störungen (z.B. Hypothyreose) eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Adipositas (Abb. 1).

Auch wenn die Gewichtung der einzelnen Einflussfaktoren sehr unterschiedlich ist, steht am Ende das signifikant erhöhte Risiko adipöser Menschen schwerwiegende Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, T2DM, Herzinfarkt oder Schlaganfall zu bekommen (Oberbach 2015). Dies ist im Mittel mit einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung um bis zu 8 Jahre verbunden (Lifshitz and Lifshitz 2014; Trayhurn, Bing, and Wood 2006).

Da die bislang einzig wirksame nicht-invasive Behandlungsmethode, die Umstellung von Ess- und Bewegungsverhalten, stark von der Persönlichkeitsstruktur des Betroffenen abhängig ist, scheint die pharmakologische Therapie der Adipositas verlockend. Leider überlagern die Nebenwirkungen der Medikamente oftmals den initialen Benefit der Gewichtsreduktion (Koutroumanidou and Pagonopoulou 2014).

Mit Erfolg haben sich im vergangenen Jahrzehnt die bariatrisch-chirurgischen Interventionen wie Magenband, Schlauchmagen, Magenbypass oder die Biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch (BPD-DS) als Therapiekonzepte zur Behandlung der morbid Adipositas durchgesetzt (Koutroumanidou and Pagonopoulou 2014).

### **Alternative Erklärungsansätze als Ursache der Adipositas**

Da es sich bei der Adipositas um eine komplexe Erkrankung mit polygenetischen Hintergrund handelt, die von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird, werden auch immer wieder alternative Erklärungsansätze für ihre Entstehung aufgeführt und diskutiert. In diesem Zusammenhang tauchen als mögliche Ursache die epigenetische Prägung, die 'Selfish Brain' Theorie und der Adenovirus 36 als infektiöser Auslöser sehr häufig auf.

### **Adenovirus 36 (Ad-36)**

Ist auch ein infektiöser Ursprung für die Entstehung von Adipositas möglich? Im Tiermodell führte eine Infektion mit dem Ad-36 zu deutlichen Gewichtszunahmen. In vitro konnte eine Verstärkung der Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten mit vermehrter Lipidspeicherung beobachtet werden. In einer US-amerikanischen Querschnittsstudie wiesen nur 5 % der Normalgewichtigen, aber 30 % der Adipösen Ad-36-Antikörper auf (Dhurandhar et al. 2002; Vangipuram et al. 2004).



Eine Untersuchung aus dem Jahr 2010 mit 124 Kindern (54 % davon waren adipös) am Rady Children's Hospital in San Diego zeigte, dass bei 22 Prozent der adipösen Kinder ein Antikörper gegen Ad-36 im Blut nachweisbar war, während er nur bei 7 % der nicht adipösen Kindern vorgefunden wurde. Danach hätten mit Ad-36 infizierte Kinder ein 3-fach erhöhtes Risiko an Adipositas zu erkranken. Eine Ursache-Wirkungs-Beziehung lässt sich aus dieser kleinen Querschnittsstudie schwer ableiten, da die höhere Prävalenz der Antikörper auch durch eine erhöhte generelle Infektanfälligkeit von adipösen Kindern erklärt werden könnte (reverse Kausalität) (Deutsches\_Ärzteblatt 20.09.2010).

In einer Studie aus dem Jahr 2014 wurde der Adenovirus- und Coxsackievirus-Rezeptor (ACR), ein gemeinsamer Rezeptor für Coxsackievirus Typ B und Adenovirus Typ C, untersucht. Die italienischen Autoren konnten eine signifikant erhöhte ACR-Expression im Gewebe von adipösen Patienten im Vergleich zu nicht-adipösen Patienten feststellen. Die erhöhte ACR-Expression im Fettgewebe adipöser Patienten, vor allem im Endothel, lässt vermuten, dass ACR-Rezeptoren an der Regulation des Fettgewebes beteiligt sind (Serrano et al. 2015). Es stellt sich also folgende Frage: Führt vielleicht eine Vermehrung von ACR-Rezeptoren bei Adipositas zu einem schwereren Verlauf einer Adenovirusinfektion, aufgrund dessen vermehrt Ad-36 Antikörper bei Adipösen nachgewiesen werden können? Der ursprüngliche Auslöser der Kausalkette kann bisher noch nicht abschließend geklärt werden.

### ***Epigenetische Prägung - Prägung im Mutterleib***

Die mütterliche Gesundheit vor und zur Zeit der Konzeption kann einen negativen Effekt auf die Schwangerschaft und die anschließende Gesundheit des Kindes haben. Insbesondere für Adipositas und Insulinresistenz während der Schwangerschaft wurde wiederholt gezeigt, dass sie sich negativ auf die metabolische Gesundheit der Nachkommen auswirken können (Smith and Ryckman 2015). Einen Erklärungsansatz dazu gibt die 1992 erstmals von Hales und Barker formulierte "thrifty phenotype" Hypothese (dt. der sparsame Phänotyp), die die Anfälligkeit für chronische Krankheiten im Erwachsenenalter als Reaktion auf die Bedingungen in der prä- und perinatalen Zeit versteht. Sie gehen davon aus, dass eine schlechte Ernährung im frühen Leben zu dauerhaften Veränderungen in Glukose-Insulin-Stoffwechsel führt und somit zur Entwicklung von Typ-2-Diabetes und dem metabolischen Syndrom beiträgt (Hales and Barker 2001).

Ebenso stehen bestimmte Medikamente und Chemikalien (z.B. Bisphenol A) in Verdacht, während der Schwangerschaft Einfluss auf die Entwicklung des Fötus zu nehmen und eine Entstehung von Stoffwechselerkrankungen und Typ-2-Diabetes zu begünstigen (Robledo et al. 2013).

### **Die 'Selfish Brain' Theorie (Das selbstsüchtige Gehirn)**

Das Gehirn verbraucht bei einem Anteil von nur 2 % am Körpergewicht 50 % des täglichen Glukose-Bedarfs, in belastenden Stresssituationen sogar bis zu 90 %. Seinen hohen Bedarf deckt es, indem es sich 'selbstsüchtig' verhält und sich seine Energie durch Umverteilung der Glukose verschafft. Es entzieht diese anderen Organen, um sie selbst zu verbrauchen.

Die Ursache von Adipositas und Typ-2-Diabetes sieht Peters im 'Stau in der Lieferkette' - das Versagen der Umverteilung, ausgelöst durch eine Schwächung des sympathischen Nervensystems. Dadurch gelangt nur ein geringer Teil der Energie zum Gehirn, der überwiegende Teil häuft sich stattdessen im Fett- und Muskelgewebe an. Für das von Unterversorgung bedrohte Gehirn muss Energie durch akute Nahrungsaufnahme beschafft werden. Trotz Sättigung des Körpers wird gegessen. Der Beginn eines Teufelskreises, denn wieder gelangt nur sehr wenig Glukose zum Gehirn, während sich die Fettdepots weiter auffüllen. Das Krankheitsbild der Adipositas stellt sich ein. Als Folge der persistierenden Akkumulation von Glukose im Blut entwickelt sich Typ-2-Diabetes.

Als Ursachen für die Schwächung des sympathischen Nervensystems gelten Störungen der Hirnregionen Amygdala, Hippocampus und Hypothalamus. Als Auslöser kommen z.B. physische wie psychische Beeinträchtigungen, mechanische Defekte (Tumore, Verletzungen), Gen-Defekte sowie Fehlprogrammierungen durch z.B. posttraumatische Belastungsstörungen oder Konditionierung von Essverhalten und falsche Signale durch Antidepressiva, Drogen, Alkohol, Pestizide, Süßstoffe oder Viren in Frage (Peters 2011; Peters et al. 2011).

Hinsichtlich der Frage, ob nun Übergewicht und Adipositas vor allem genetisch bedingt sind, halten Bouchard et al. folgendes fest: „Was immer die Rolle des Genotyps in der Ätiologie der Adipositas sein mag, sie wird stets durch nichtgenetische Faktoren abgeschwächt oder verstärkt. Mit andern Worten: Die Variation im menschlichen Körperfett wird durch ein komplexes Netzwerk von genetischen, ernährungsbedingten, metabolischen, energieverbrauchsbedingten, psychologischen und sozialen Variablen verursacht, die alle eine Rolle in der Modulation des Energiegleichgewichts und der Verwendung der Nahrungsmittel im Organismus spielen.“ (Bouchard 2004).

#### **1.1.2.2 Prävalenz**

Jeder zweite Erwachsene in Deutschland ist übergewichtig ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) und jeder fünfte sogar adipös ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (Runkel, Colombo-Benkmann, Huttli, et al. 2011) (Abb. 2). In Folge dessen steht Adipositas heute auf Platz 6 der weltweit häufigsten Todesursachen (1990 noch Platz 10) (Colquitt et al. 2003).

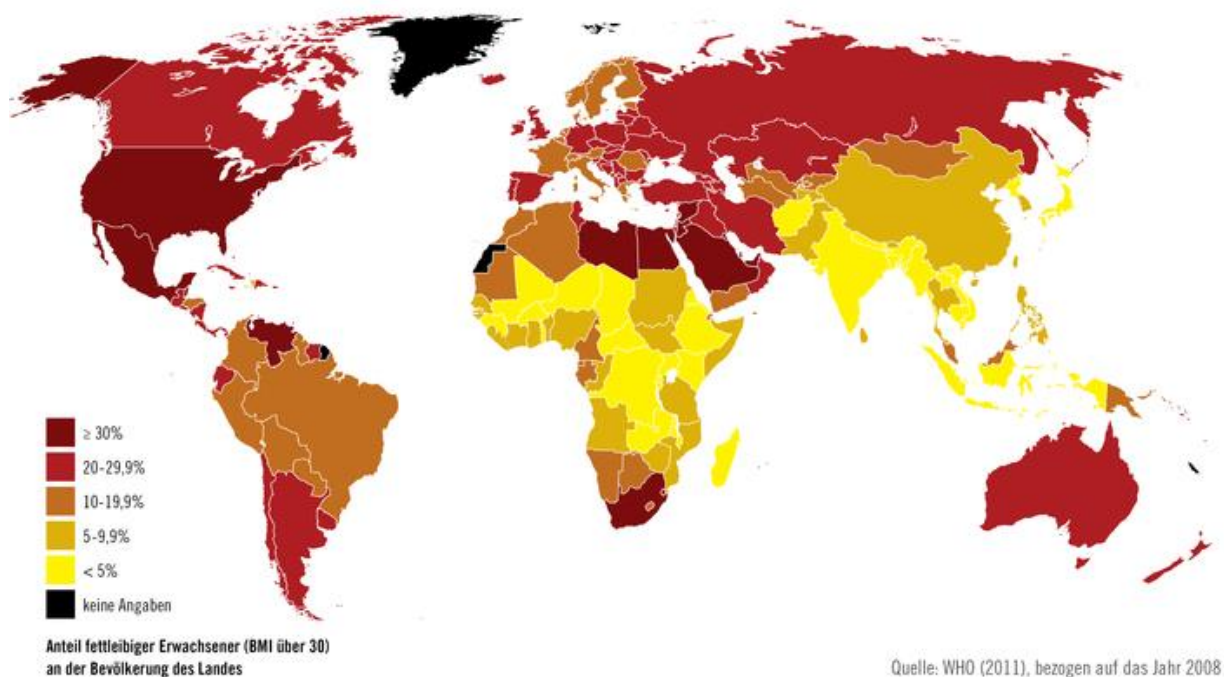


Abbildung 2: Prävalenz der Adipositas weltweit (Angaben der WHO)

### 1.1.3 Folgen

Die Adipositas ist häufig assoziiert mit Begleiterkrankungen wie z.B. Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie, Osteoarthritis, Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen (Tab. 2) und resultiert in einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung (Trayhurn, Bing, and Wood 2006). Hinzukommen die Verminderung der Lebensqualität, vermehrtes Auftreten psychischer Erkrankungen und ein erhöhtes Unfallrisiko (Slawik and Beuschlein 2011).

Adipositas ist außerdem laut National Cancer Institute [2012] mit einem erhöhten Risiko für folgende Krebsarten verbunden: Ösophagus, Pankreas, Kolon, Rektum, Brust (nach der Menopause), Endometrium (Gebärmutter-schleimhaut), Niere, Schilddrüse und Gallenblase.

Tabelle 2: Folgeerkrankungen der Adipositas <sup>(Biermann 2011)</sup>

Organsystem	Erkrankung und Komplikationen
Nervensystem	Depression, Migräne, ideopathische intrakranielle Hypertension, Schlaganfall
Herzkreislaufsystem	koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, Cor pulmonale, pulmonale Hypertonie, tiefe Venenthrombose, Pulmonalarterienembolie
Atmungssystem	obstruktive Schlafapnoe, Asthma, Pickwick-Syndrom
Verdauungssystem	gastroösophagealer Reflux, Fettleber, Cholelithiasis, Kolonkarzinom
Urogenitalsystem	Stressinkontinenz, Hypogonadismus, Uteruskarzinom, Prostatakarzinom
Endokrines System	Typ-2-Diabetes mellitus, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie, Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, Syndrom der polyzystischen Ovarien, Infertilität, Gynäkomastie, Mammakarzinom
Skelettsystem	degenerative Arthritiden, chronische Rückenschmerzen
Haut	Varizen, oberflächliche Thrombophlebitiden, Cellulitis, Panniculitis, Intertrigo, Striae, Hirsutismus, gehäufte postoperative Wundinfektionen

### 1.1.3.1 Adipositas und das metabolisches Syndrom

Im internationalen Gebrauch haben sich vier verschiedene Definitionen des metabolischen Syndroms etabliert. Die älteste Definition wurde durch die World Health Organisation (WHO), die drei neueren durch ein Expertengremium des National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), durch die International Diabetes Federation (IDF) und die American Heart Association (AHA) / National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) vorgenommen.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Definitionen ergeben sich aus den verschiedenen konkurrierenden Arbeitsgruppen (Lipidologen vs. Diabetologen), die bei der Erstellung mitwirkten (Definitionen siehe Tab. 3 und Tab. 41-42 im Anhang).

Beispielhaft sind die Kriterien für das Metabolische Syndrom nach der IDF in Tab. 3 aufgeführt, bestehend aus einem Cluster von kardiovaskulären Risikofaktoren, denen eine zentrale Adipositas zugrunde liegt. Dem viszeralen Fett kommt dabei aufgrund seiner speziellen biochemischen Eigenschaften und seiner Lokalisation eine besondere Bedeutung zu. Die klinischen Komponenten des metabolischen Syndroms sind eine viszerale Fettvermehrung (zentrale

Adipositas), erhöhte Triglyzeride, niedriges HDL-Cholesterin, ein erhöhter Blutdruck und ein erhöhter Nüchternblutzucker, von denen 2 zutreffend sein müssen.

**Tabelle 3: Kriterien Metabolisches Syndrom nach International Diabetes Federation (IDF)**

---

<b>Kriterien Metabolisches Syndrom (nach IDF 2005<sup>(International Diabetes Federation 2005; Toplak 2005)</sup>)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zentrale Adipositas (Bauchumfang &gt; 94 cm ♂ und &gt; 80 cm ♀)</li></ul>
<i>sowie zwei der folgenden Parameter:</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fettstoffwechselstörung: Triglyzeride: <math>\geq 1.7</math> mmol/l (150 mg/dl)</li><li>• HDL-Cholesterin <math>\leq 40</math> mg/dl (♂), <math>\leq 50</math> mg/dl (♀)</li><li>• erhöhter Blutdruck: RR <math>\geq 130/ \geq 85</math> oder behandelter Hypertonus</li><li>• erhöhter Nüchternblutzucker &gt; 100 mg/dl oder Typ-2-Diabetes (oGTT &gt; 100 dringend empfohlen)</li></ul>

---

HDL: High Density Lipoprotein, oGTT: oraler Glukosetoleranztest

### 1.1.3.2 Metabolisch gesunde Adipöse (MHO / Metabolic Healthy Obese)

In den vergangenen Jahren ist man auf eine Gruppe von Patienten aufmerksam geworden, die zwar die typischen Kriterien einer Adipositas (übermäßige Fettansammlung, BMI  $\geq 30$ ) erfüllen, aber kein typisches hochrisikoreiches metabolisches Profil aufweisen (Mathew, Farr, and Mantzoros 2016).

Rund 30 % der Adipösen gehören zu diesen „Glücklichen“ und haben trotz massiven Übergewichts (BMI  $\geq 30$ ) eine ähnliche Insulinempfindlichkeit wie Normalgewichtige (Tab. 4). Sie werden als metabolisch gesund angesehen, weil sie keine weiteren kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren aufweisen (Tab. 4). Man geht davon aus, dass diese Gruppe der Adipösen ein viel geringeres Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität verglichen mit Adipösen mit kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren hat. Diese Menschen mit einer derart „benignen Adipositas“ haben durch ihr Körperfett keinerlei metabolische Probleme und ihre Entzündungsmediatoren sind ebenfalls nicht erhöht. Außerdem haben sie im Gegensatz zu den metabolisch gefährdeten adipösen Individuen (Metabolically Unhealthy Obese, MUHO) mehr subkutanen und weniger viszerales Fettgewebe, ebenso fällt die ektope Fetteinlagerung in der Leber und im Skelettmuskel geringer aus (Abb. 3).

Individuen mit diesem Phänotyp weisen kein höheres Risiko als Normalgewichtige auf und sprechen zudem noch auf Lebensstilinterventionen wie Sport und Ernährungsumstellung besonders gut an (Stefan et al. 2013; Bluher and Schwarz 2014).

Tabelle 4: Kriterien für Metabolisch Gesunde Adipöse (MHO)

**Kriterien für Metabolisch Gesunde Adipöse** (Stefan et al. 2013)

BMI  $\geq 30$

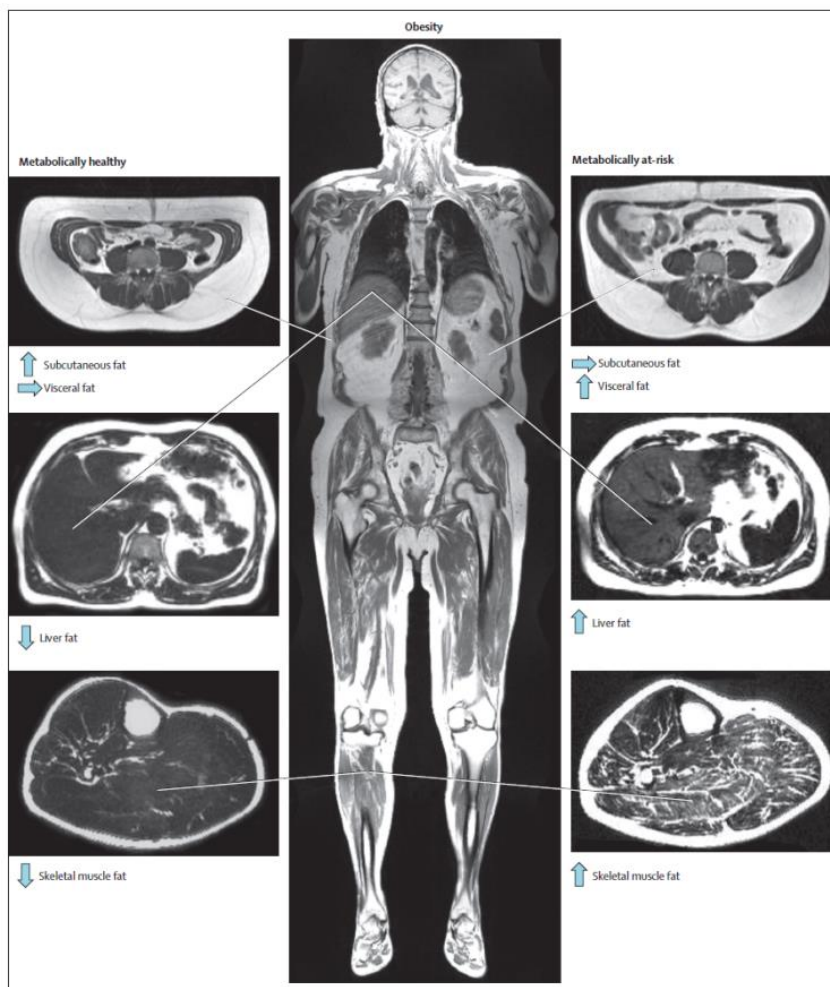
Abwesenheit einer abdominellen Adipositas basierend auf den Werten des Bauchumfangs ( $\text{♂} \leq 102 \text{ cm}$ ,  $\text{♀} \leq 88 \text{ cm}$ )

Abwesenheit des metabolischen Syndroms (normale Blutdruckwerte, normale Blutfettwerte, normale Nüchternblutzuckerwerte, wenn vorhanden normale CRP Blutwerte)

Insulinsensitivität basierend auf dem Homeostasis Model Assessment der Insulinresistenz (HOMA-IR)

Hohes Level an kardiologischer Fitness

CRP: C-reaktives Protein, BMI: Body-Mass-Index [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]



**Abbildung 3: Verteilung des Körperfetts bei Metabolisch gesunden (Metabolically healthy, linke Seite) und Metabolisch gefährdeten adipösen Individuen (Metabolically at-risk, rechte Seite)** (Stefan et al. 2013)

Subcutaneous fat: Subkutanen Fett, Visceral: Viszeral, Skeletal muscle: Skelettmuskel, Liver: Leber, MHO haben im Gegensatz zu MUHO mehr subkutanes und weniger viszerale Fettgewebe, sowie eine geringer ektopische Fetteinlagerung in der Leber und im Skelettmuskel.

### 1.1.4 Therapiekonzept: Bariatrische Chirurgie

Aufgrund der enormen Kosten für das Gesundheitssystem und des erheblichen Leidensdrucks der Patienten ist eine adäquate Therapie, mit besonderem Focus auf den Langzeiterfolg, von außerordentlicher Bedeutung.

Leider ist die Erkrankung, vor allem in ihrer extremsten Form, der morbiden Adipositas, durch konservative Methoden (ärztlich begleitete Diät und physikalische Therapie) nicht dauerhaft erfolgreich therapierbar (Huttl and Jauch 2010; Colquitt et al. 2003).

Daher hat in jüngster Zeit die chirurgische Intervention (bariatrische/metabolische Chirurgie) bei extremer Adipositas zunehmend an Bedeutung gewonnen. Hierbei kann das Körpergewicht effektiv reduziert und eine deutliche Remission der Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen erreicht werden (Powell and Khera 2010).

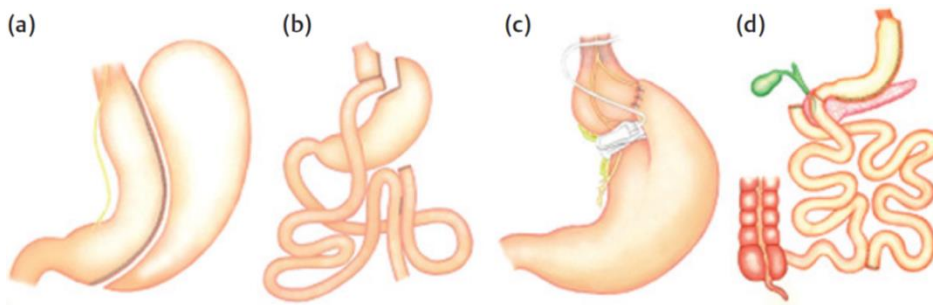
Eine **Indikation** zur Operation besteht gemäß internationaler Standards und Leitlinien ab einem BMI von 40 kg/m<sup>2</sup> bzw. ab einem BMI von 35 kg/m<sup>2</sup>, wenn zusätzlich adipositasbedingte Begleiterkrankungen wie z. B. Bluthochdruck oder Typ-2-Diabetes vorliegen.

Die Kosten für den laparoskopischen Eingriff (ca. 7500 - 10000 €, ohne Komplikationen) haben sich bereits nach 2 bis 4 Jahren amortisiert (Hall et al. 2010).

Auch nach 15 Jahren zeigt sich noch die Überlegenheit der bariatrischen Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (Sjostrom et al. 2007). Trotz der operationsbedingten Komplikationen wird das Risiko durch Adipositas-bedingte Komplikationen vorzeitig zu versterben durch den bariatrischen Eingriff drastisch reduziert (Bockelbrink et al. 2008; Hützl 2014)

Bei den **technischen Prinzipien** der bariatrischen/metabolischen Chirurgie unterscheidet man zwischen restriktiven Verfahren (Magenballon, laparoskopisches Magenband, Schlauchmagen) und malabsorptiven Verfahren (biliopankreatische Diversion (BPD), distaler Magen-Bypass) sowie kombinierten Verfahren (laparoskopischer Roux-en-Y-Magen-Bypass oder biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch (BPD-DS) (Abb. 4).

Nachfolgend sind vier der wichtigsten bariatrischen Operationsverfahren abgebildet.



**Abbildung 4: Die 4 wichtigsten Adipositasverfahren (Hüttl 2014)**

**(a) Schlauchmagenanlage (Sleeve-Gastrektomie).** Ca. 85 % des Magens werden irreversibel entfernt (Füllungsvolumen Restmagen < 100 ml). Wirkprinzip: Restriktion + hormonelle Mechanismen. **(b) Roux-en-Y-Magen-Bypass.** Der Magen wird wenige Zentimeter unterhalb des Mageneingangs durchtrennt, anschließend wird der Dünndarm ca. 50 cm nach dem Treitzschen Band durchtrennt und mit dem aboralen Ende mit dem kleinen Magenpouch verbunden. Nach ca. 120–150 cm wird das andere Dünndarmende an die hochgezogene Schlinge genäht (Roux-Y-Rekonstruktion). Wirkprinzip: Restriktion + Malabsorption **(c) Magenband (Gastric Banding).** Durch das verstellbare Magenband wird der Magen in einen kleinen Vormagen (Pouch) und einen größeren Restmagen unterteilt. Wirkprinzip: Restriktion **(d) Biliopankreatische Diversion (BPD) mit Duodenalswitch (DS).** Zunächst wird der Magen analog der Schlauchmagenoperation verkleinert. Der Zwölffingerdarm wird wenige Zentimeter unterhalb des Magenausgangs durchtrennt. Der Dünndarm wird 250 cm vor seinem Eintritt in den Dickdarm (Ileozökalklappe) durchtrennt und mit dem Zwölffingerdarm/Magenausgang verbunden. Das andere Ende wird 100 cm vor der Ileozökalklappe mit dem anderen Dünndarmschenkel verbunden. Wirkprinzip: Restriktion + Malabsorption

International haben sich Magenbypass, Magenband und BPD-DS als Standardverfahren etabliert. Für die Wirksamkeit dieser Methoden hinsichtlich Gewichtsverlust und Remission von Sekundärkomplikationen liegen gut dokumentierte Langzeitstudien vor (Leitlinien AWMF Reg.-Nr.: 088/001).

Jedoch haben nicht alle bariatrischen Eingriffe denselben Effekt auf Gewichtsreduktion, Typ-2-Diabetes Remission und metabolisches Syndrom. Je invasiver das Verfahren umso effektiver ist die Beseitigung der Begleiterkrankungen wie Typ-2-Diabetes. Vor allem die hormonellen Veränderungen nach resezierenden Verfahren (Schlauchmagen) und Verfahren, die das Duodenum umgehen (Bypass, BPD-DS) tragen dazu bei. Neben der Unterdrückung der Hungergefühle, ermöglichen sie eine rasche Sättigung (Hüttl 2014).

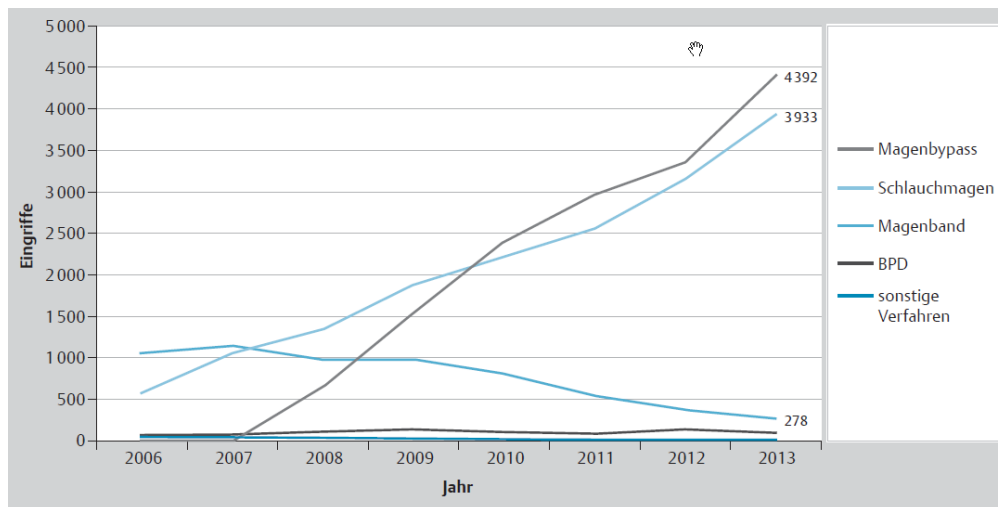
### 1.1.4.1 Die Schlauchmagenanlage (Sleeve-Gastrektomie)

International hat sich die Sleeve-Gastrektomie aufgrund der hohen Effektivität und der niedrigen Komplikationsrate zu den populärsten bariatrischen Operationen etabliert. Laut Statistischem Bundesamt ist sie, neben dem Magenbypass, eine der häufigsten bariatrischen Methoden, die in Deutschland zum Einsatz kommt (Destatis 2013) (Abb. 5).

Die Operation ist einfach durchzuführen, weist ein günstiges Risiko/Nutzen-Verhältnis (geringe Letalitäts- und Komplikationsraten) (Spiegel and Skawran 2010) auf und wird daher fast ausschließlich als Eingriff der Wahl bei morbid adipösen Patienten am Campus Großhadern durchgeführt.



Der initiale Gewichtsverlust der Patienten nach Sleeve-Gastrektomie liegt bei > 50 % des Übergewichts, allerdings liegen noch keine ausreichenden Langzeitdaten für das Verfahren vor.



**Abbildung 5: Die Entwicklung der bariatrischen Eingriffe von 2006 bis 2013 in Deutschland**

Bis zum Jahr 2007 dominierten Magenbänderingriffe, kurzzeitig dominierte der Schlauchmagen, ab dem Jahr 2010 dominiert der Magenbypass (Hüttl 2015; Destatis 2013)

### 1.1.4.2 Was sind die Alternativen zur bariatrischen Chirurgie?

Kann die gleiche klinische Wirksamkeit des chirurgischen Eingriffs auch mit weniger invasiven Therapien erreicht werden? Auf der Grundlage der jüngsten Studien, lautet die Antwort weiterhin nein. Kombinierte Therapien auf Basis von Ernährungsumstellung, neuen Medizinprodukten und Pharmakotherapie haben die Lücke in Teilen schließen können. Zwar gibt es keine Wundermittel, aber integrierte multimodale Ansätze können bei bestimmten Patientengruppen zum Erfolg führen (Miras and le Roux 2014).

### 1.1.4.3 Therapeutische Effekte der Gewichtsabnahme infolge bariatrischer Eingriffe

Gelenke, Atmung, Herz und Kreislauf werden durch den massiven Gewichtsverlust entlastet, außerdem verringert sich der intraabdominelle Druck und führt zum Rückgang von gastroösophagealen Refluxbeschwerden und Urininkontinenz (Sugerman et al. 1999). Kondition und Beweglichkeit werden gesteigert, was Beruf, Alltag sowie persönliche Selbstversorgung (z. B. Einkaufen, Körperpflege) positiv beeinflusst. Außerdem ist ein Rückgang von Beschwerden der zervikalen und lumbalen Wirbelsäule, der Füße, der oberen Extremität und des Fibromyalgie-Syndroms in bis zu 92 % der Fälle zu beobachten (Hooper et al. 2007). Zudem sinken die Komplikationsraten nach Gelenkersatz (Parvizi, Trousdale, and Sarr 2000) und der Adipositas-vermittelten Herzhypertrophie mit Herzinsuffizienz (McCloskey et al. 2007).

Weitere Adipositas-assoziierte Begleiterscheinungen wie Asthma bronchiale, Schlafapnoe-Syndrom (Remissionsrate von 85,7 %), polyzystisches Ovar-Syndrom (Normalisierung des Menstruationszyklus und deutlicher Rückgang des Hirsutismus), Infertilität und Schwangerschafts-Komplikationen werden durch eine deutliche Gewichtsabnahme ebenfalls positiv beeinflusst (Sugerman et al. 2004; Buchwald et al. 2004; Maggard et al. 2005).

Restriktive Prozeduren verringern nicht nur die Möglichkeit zur extremen Kalorienzufuhr, sondern manipulieren auch die afferenten Vagus-Impulse zum Hypothalamus, sowie das 'foregut' Hormongleichgewicht und beeinflussen den gastralen Schrittmacher (Maggard et al. 2005; Cizmecioglu et al. 2009). Die Ausprägung des Typ-2-Diabetes ändert sich bereits unmittelbar nach der OP ohne sichtbare Gewichtsreduktion. Die damit verbundenen endokrinen-metabolischen Veränderungen führen zu einer verbesserten Insulinsensitivität und Glukose-Entsorgung, niedrigeren Spiegeln an freien Fettsäuren, höheren Adiponektin-Spiegeln und verringerten Konzentrationen an proinflammatorischen Zytokinen (wie z.B. IL6, TNF $\alpha$  und CRP) (Cizmecioglu et al. 2009; Dullaart et al. 2009).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sowohl die nicht-invasiven (z.B. bewegungstherapeutische Konzepte, Ernährungsumstellung) als auch die invasiven Therapieoptionen (bariatrische Chirurgie) bei der Bekämpfung der Adipositas erhebliche Erfolge vorzuweisen haben (Koutroumanidou and Pagonopoulou 2014).

## 1.2 Adipositas und Inflammation

### 1.2.1 Die physiologische Rolle des Fettgewebes

Das weiße Fettgewebe, ein spezialisiertes Bindegewebe, dient als größter Energiespeicher des Körpers und ermöglicht uns die Unabhängigkeit von der ständigen Nahrungszufuhr. Es dient außerdem der Polsterung unserer Organsysteme und spielt eine wichtige Rolle bei der Thermoregulation sowie der endokrinen Signaltransduktion (Blüher 2013).

Es besteht zu 90 % aus reifen univakuolären Adipozyten (die Zelle besitzt eine einzelne Fettvakuole), die zu 80 % in subkutanen (die restlichen 20 % in viszeralen) Depots organisiert sind (Wirth and Hauner 2013).

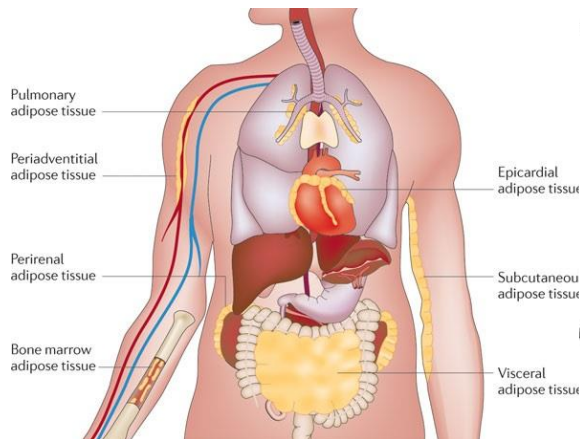
Bei Energieüberschuss, wie im Falle der Adipositas, kommt es auch außerhalb der subkutanen und viszeralen Depots zu Fettgewebsansammlungen, bevorzugt an Herz, Nieren und der Adventitia der Blutgefäße (Abb. 6) (Ouchi et al. 2011).

Die Expansion des Fettgewebes kann auf 2 verschiedenen Wegen erfolgen. Entweder durch Hypertrophie (Vergrößerung der einzelnen Zelle) bereits existierender Adipozyten oder durch Hyperplasie, eine Ausdifferenzierung von Adipozyten aus Fettvorläuferzellen (Adamski 2006 ; Wirth and Hauner 2013). Die Expansionsfähigkeit der Adipozyten durch Hyperplasie ist bei Adipösen allerdings beschränkt, obwohl vermehrt Präadipozyten vorhanden sind. Zudem stellt sich die Anzahl der Adipozyten schon im Kindes- und Jugendalter ein.

Die Fettzellgröße (70 – 120 µm, in Abhängigkeit des Ernährungsstatus bis zu 200 µm) ist von großer klinischer Bedeutung, da kleine Fettzellen eine bessere Insulinsensitivität aufweisen als hypertrophe Fettzellen. Vor allem hypertrophe Fettzellen aus dem subkutanen abdominellen Bereich gelten als Gradmesser für das Risiko zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes (Wirth and Hauner 2013).

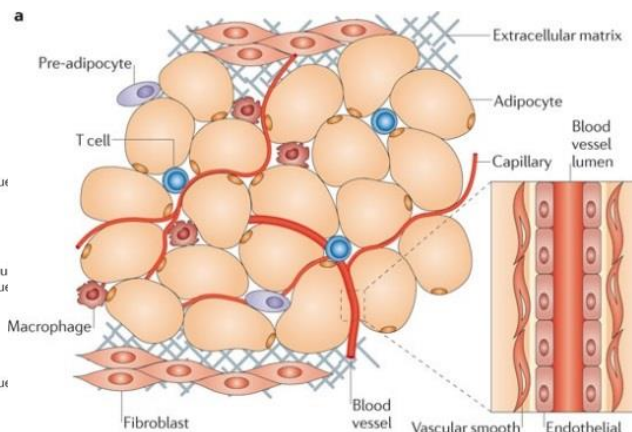
Dagegen ist die mittlere Lebensdauer eines Adipozyten bei Normal- und Übergewichtigen gleich lang und beträgt 10 Jahre (Wirth and Hauner 2013).

Die Funktionseinheit 'Fettgewebe' setzt sich aus den Adipozyten und der Stromal-vaskulären Fraktion (SVF = Vorläuferzellen (einschließlich der Präadipozyten), Fibroblasten, Gefäßzellen und Immunzellen) zusammen. Die Blutgefäße sind verantwortlich für die Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff, sowie für die Verteilung der sezernierten Adipokine. Ebenso aktive Bestandteile des Fettgewebes sind die Makrophagen und die T-Zellen, die eine wichtige Rolle für die Bestimmung des Immunstatus des Fettgewebes spielen. Die extrazelluläre Matrix dient als mechanische Unterstützung (Abb. 7) (Ouchi et al. 2011).



**Abbildung 6: Lokalisation von subkutanem und viszeralem Fettgewebe (Ouchi et al. 2011)**

Adipose tissue: Fettgewebe, Pulmonary: Pulmonal, Epicardial: Epikardial, Subcutaneous: Subkutan, Visceral: Viszeral, Bone Marrow: Knochenmark, Perirenal: Perirenal, Periadventitial: Periadventitial.



**Abbildung 7: Funktionseinheit Fettgewebe – Darstellung der verschiedenen Zelltypen (Ouchi et al. 2011)**

Extracellular matrix: Extrazelluläre Matrix, Pre-adipocyte: Präadipozyte, T cell: T-Zelle, Macrophage: Makrophage, Blood vessel: Blutgefäß, Adipocyte: Adipozyt, Vascular smooth muscle cell: Vaskuläre glatte Muskelzelle, Endothelial cell: Endothelzelle, Blood vessel lumen: Lumen des Blutgefäßes, Capillary: Kapillare, Fibroblast: Fibroblast.

## 1.2.1.1 Fettgewebe als endokrines Organ

Als endokrines Organ produziert und sezerniert das Fettgewebe eine enorme Menge (> 600) an Molekülen (Adipokine = Gesamtheit der vom Fettgewebe produzierten und sezernierten Moleküle), wobei ein auffällig hoher Anteil davon zu den proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen gehört (Blüher 2014a). Dabei sind nicht nur die Adipozyten, sondern auch die Stromal-vaskuläre Fraktion (Kap. 1.2.1.) in der Lage, Adipokine zu produzieren und zu sezernieren. Das entscheidende Problem, welches durch die übermäßige Ansammlung von Fettgewebe, vor allem im viszeralen Bereich, verursacht wird, ist die Infiltration durch Makrophagen. Sie sind die Hauptproduzenten proinflammatorischer Zytokine, mit sowohl endokriner, als auch parakriner Wirkung - ein *circulus vitiosus* (Zeyda and Stulnig 2009). In der Folge entstehen entzündliche Veränderungen (die sogenannte *chronische 'Low Grade Inflammation'*), die maßgeblich zur Entwicklung Adipositas-assoziiierter Folgeerkrankungen beitragen.

Dadurch kommt es besonders bei fettleibigen Menschen mit massiver Fettgewebsvermehrung im abdominalen Bereich (viszerale Fettgewebe) aufgrund der chronischen Entzündungsaktivität zu ernsthaften metabolischen Komplikationen.

## 1.2.1.2 Viszerale versus subkutane Fettgewebe

Das subkutane und viszerale Fettgewebe weisen funktionelle Unterschiede auf, indem sie z.B. Gene unterschiedlich stark exprimieren. Leptin wird hauptsächlich im subkutanen Fettgewebe produziert, während TNF in beiden Gewebefractionen gleich stark sezerniert wird. Außerdem

sezerniert das viszerale Fettgewebe direkt in die portale Zirkulation (Hajer, van Haefen, and Visseren 2008).

### **1.2.2 Die Dysfunktion des Fettgewebes**

Typische Anzeichen für eine Fettgewebisdysfunktion sind neben der vermehrten Fettgewebsansammlung im viszeralen (ektopen) Bereich, Veränderungen in der Zusammensetzung der intrazellulären und extrazellulären Matrix (Fettgewebsfibrose), eine erhöhte Ansammlung von Immunzellen, hypertrophen Adipozyten, vermehrtes Auftreten von Apoptose und Autophagie sowie entscheidende Expressionsänderungen auf Gen- (mRNA) und Proteinebene (Blüher 2013).

#### **1.2.2.1 Adipositas-bedingte Inflammation des Fettgewebes**

Den ersten Beweis, dass ein chronisches Entzündungsgeschehen im Fettgewebe stattfindet, erbrachten Weisberg und Kollegen im Jahr 2003 am adipösen Mausmodell (Weisberg et al. 2003). Das Immunsystem antwortet auf die Adipositas-bedingten metabolischen und strukturellen Veränderungen im Fettgewebe mit gesteigerter Produktion von zytotoxischen T-Zellen, Mastzellen, Neutrophilen und vor allem mit einem Anstieg der Makrophagenzahl.

Den vermehrten Untergang der Adipozyten kann man im Gewebe durch die charakteristischen „kronenartigen Strukturen“ (crown-like structures) beobachten. Diese Struktur entsteht durch den Einschluss von apoptotischen Adipozyten von clusterartig auftretenden Makrophagen. Hervorgerufen wird der Untergang der Adipozyten durch lokale Hypoxie, Adipozytenhypertrophie und Zellstress. Die adipozytären Makrophagen scheinen das entscheidende Bindeglied zwischen dem nativen und adaptiven Immunsystems zu sein (Haase et al. 2014; Wirth and Hauner 2013).

Die chemotaktischen Moleküle MCP-1, MIF (Makrophage Migration Inhibitory Factor), M-CSF (Monozytenkolonien-stimulierender Faktor) sowie Chemerin werden in Korrelation ihrer Größe von den Adipozyten sezerniert. Zusammen mit Leptin stimulieren sie die Expression von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen im Fettgewebe und ermöglichen so die Einwanderung von aktivierten Monozyten, die dann im Fettgewebe zu Makrophagen differenzieren (Wirth and Hauner 2013). Die meisten Makrophagen, die das Fettgewebe infiltrieren, stammen aus der systemischen Zirkulation (Mraz and Haluzik 2014).

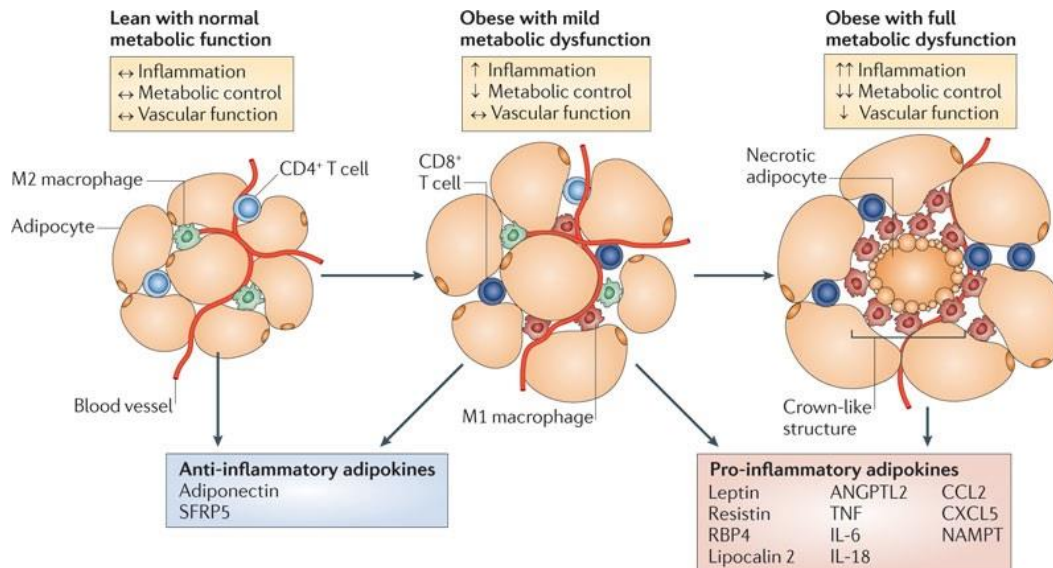
Der individuelle Zustand des Fettgewebes eines Menschen kann durch mindestens drei strukturelle und funktionelle Klassifikationen (Abb. 8) beschrieben werden: Schlank mit normaler

Stoffwechselfunktion (Stadium 1), Übergewichtig mit leichter Stoffwechselstörung (Stadium 2) und Adipös mit voller Stoffwechselstörung (Stadium 3). Während der Entstehung von Adipositas kommt es zu einer Hypertrophie der Adipozyten aufgrund erhöhter Triglyzerid-Speicherung. Beim Übergang in Stadium 2 ist es wahrscheinlich, dass das Gewebe eine noch relativ normale metabolische Funktion, ein niedriges Immunzellaktivierungs-Niveau und eine ausreichende Gefäßfunktion hat.

Dabei spielen die gewebsansässigen Makrophagen eine wichtige Rolle. Makrophagen können in 2 übergeordnete Populationen klassifiziert werden: M1-Makrophagen, die auf dem klassischen Weg aktiviert werden und die M2-Makrophagen, deren Aktivierung über einen alternativen Weg erfolgt (Castoldi et al. 2015). M1-Makrophagen entstehen unter dem Einfluss von Zytokinen, die von Typ 1 T-Helfer Zellen (z.B. IFN $\gamma$ ) sezerniert werden oder inflammatorischen Mediatoren (z.B. LPS). Sie generieren unter anderem reaktive Sauerstoff Spezies (ROS) und setzen proinflammatorische Zytokine (z.B. TNF $\alpha$ , IL6) frei. Während M2-Makrophagen unter dem Einfluss von Typ 2 T-Helfer Zellen sezernierten Zytokinen wie IL4 und IL13 entstehen und vor allem eine immunsupprimierende Wirkung haben (Hill, Reid Bolus, and Hasty 2014).

Während in Stadium 1 vorherrschend Makrophagen des M2-Typs anzutreffen sind, kommt es beim Übergang zum metabolisch dysfunktionalen Phänotyp (Stadium 2 und 3) zur Rekrutierung und Akkumulation von Makrophagen des M1-Typ bzw. von klassisch aktivierten Makrophagen und von T-Zellen.

Entzündungshemmende Adipokine, einschließlich Adiponektin und SFRP5, werden bevorzugt durch 'mageres' Fettgewebe produziert (Stadium 1). Bei Übergewicht sezerniert das Fettgewebe große Mengen von pro-inflammatorischen Adipokinen, einschließlich Leptin, Resistin, RBP4, Lipocalin 2, ANGPTL2, TNF, IL6, IL18, CCL2, CXCL5 und NAMPT. Übergewichtige Personen mit Fettgewebe in einem metabolischen Zwischenzustand haben im Vergleich zu Personen, deren Fettgewebe bereits metabolisch dysfunktionell ist, eine verminderte Expression von Entzündungsmarkern, sowie eine bessere Gefäßfunktion. Metabolisch dysfunktionales Fettgewebe ist mit einem höheren Anteil an nekrotischen Adipozyten assoziiert (Ouchi et al. 2011).



**Abbildung 8: Strukturelle und funktionelle Klassifikation von Fettgewebe (Ouchi et al. 2011)**

SFRP5: Secreted frizzled-related Protein 5, RBP4: Retinol-binding Protein 4, ANGPTL2: Angiopoietin-like protein 2, TNF: Tumornekrosefaktor, IL6: Interleukin-6, IL8: Interleukin-8, CCL2: CC-chemokine Ligand 2, CXCL5: CXC-Chemokine Ligand 5, NAMPT: Nicotinamide phosphoribosyltransferase, Crown-like structure: Kronenartige Struktur, Blood vessel: Blutgefäß, Adipocyte: Adipozyt, Macrophage: Makrophage, Necrotic: Nekrotisch, Lean with normal metabolic function: Schlank mit normaler Stoffwechselfunktion, Obese with mild metabolic dysfunction: Übergewichtig mit leichter Stoffwechselstörung, Obese with full metabolic dysfunction: Adipös mit voller Stoffwechselstörung, Metabolic control: Metabolische Kontrolle, Vascular function: Gefäßfunktion

### 1.2.2.2 Trigger der Inflammation im Fettgewebe

Wie genau die Inflammation im weißen Fettgewebe getriggert wird, ist noch nicht vollkommen verstanden. Man geht davon aus, dass die **Lipotoxizität** (Unger and Scherer 2010), der aufgrund der exzessiven Fetteinlagerung hervorgerufene **Stress im Endoplasmatischen Retikulum (ER)** sowie die durch die verschlechterte Sauerstoffdiffusion in den vergrößerten Adipozyten (siehe Kapitel 1.2.1) bedingte **Hypoxie** und die **Toll-Like-Rezeptor-(TLR)-Aktivierung** durch freie Fettsäuren im Blut dabei eine Rolle spielen (Exley et al. 2014)

#### 1.2.2.2.1 Lipotoxizität und ER-Stress

Die zelluläre Fettsäure-Homöostase bildet unter physiologischen Bedingungen ein Gleichgewicht zwischen den Prozessen, die Fettsäuren generieren bzw. liefern und denen, die diese Moleküle verwenden.

Eine Imbalance entsteht dann, wenn chronisch erhöhte freie Fettsäuren (FFAs)- und Triglyzeridspiegel, wie sie bekanntermaßen bei adipösen Individuen zu finden sind, zu einer erhöhten Einfuhr dieser in das Gewebe führen. Die Zellen akkumulieren dann mehr FFAs, als für die Aufrechterhaltung der physiologischen (anabolen oder katabolen) Prozesse erforderlich sind. Das überschüssige Fett wird verestert und als Triglyzerid (TG) in Form von Lipidtröpfchen (Lipid Droplets, LD) gespeichert.

Adipozyten haben als einzige Zellart die Fähigkeit, auch sehr große Mengen von überschüssigen FFAs zu speichern. Alle anderen Zellarten haben hingegen nur eine begrenzte Kapazität zur Speicherung von Lipiden. Wird diese Kapazität überschritten, resultieren daraus zelluläre Dysfunktionen oder Zelltod.

Die Ansammlung von überschüssigem Fett in Organen und Geweben außerhalb des Fettgewebes (z.B. in Leber, Niere, Herz, Skelettmuskulatur und Pankreas) und die damit verbundenen Zellfunktionsstörungen, die bis zum Zelltod führen können, sind bekannt unter dem Namen Lipotoxizität.

Wenn aufgrund der Überernährung kontinuierlich Triglyzeride in den Zellen gespeichert werden müssen, sind die Zellen zur Expansion und zur vermehrten Synthese von Proteinen für die LD-Bildung gezwungen (Zha and Zhou 2012).

Das exzessive Ausdehnen der Fettvakuole in den Adipozyten führt ebenfalls zu zellulärem Stress, da die Zellorganellen regelrecht an den Rand der Zelle gequetscht werden. So geraten die Zellen zunehmend unter Stress und sezernieren eine Vielzahl an proinflammatorischen Zytokinen, die u.a. Makrophagen in das betroffene Gewebe locken (Zha and Zhou 2012)

Das Endoplasmatische Retikulum (ER) ist dabei von zentraler Bedeutung, da es für die Sekretion verschiedenster Botenstoffe (z.B. Zytokine) sowie für die Proteinfaltung, die Kalzium-Homöostase und die Lipidsynthese verantwortlich ist. In den Adipozyten ist das ER zentral an der LD-Formationen und der Aufrechterhaltung der Lipidhomöostase beteiligt. Kommt es aufgrund der zunehmenden Eskalation der Stoffwechselprozesse zu Fehlfunktionen im ER, akkumulieren dort fehlerhaft gefaltete Proteine (Unfold Protein, UP). Die dadurch ausgelöste komplexe Antwort der Zelle ist die sogenannte **Antwort auf ungefaltete Proteine (Unfold Protein Response (UPR))**. Die UPR ist eine hoch konservierte Proteinqualitätskontrolle, die in allen eukaryotischen Zellen vorhanden ist.

Die Proteinkinasen PERK (PRKR-like endoplasmic reticulum kinase), IRE1 (Serine/threonine-protein kinase/endoribonuclease) und ATF6 (Activating Transcription Factor 6) fungieren als Sensoren, die die fehlerhafte Proteinfaltung erkennen und über verschiedene Signalkaskaden die Funktion der UPR steuern.

Ziel der UPR ist die Wiederherstellung der physiologischen Bedingungen in der Zelle, in dem falsch gefaltete Proteine abgebaut, die Synthese von Chaperonen verstärkt und die Translation unterdrückt wird. Sollte dies nicht gelingen wird die Zelle in die Apoptose geschickt (Zha and Zhou 2012).



### 1.2.2.2.2 Hypoxie

Die Fähigkeit der Expansion der Fettzellen ist nur möglich durch vermehrtes Gefäßwachstum. Ähnlich wie schnell wachsendes Tumorgewebe wird Fettgewebe hypoxisch aufgrund der Unfähigkeit des Gefäßsystems, mit dem Gewebewachstum Schritt zu halten. Folglich kommt es während der frühen Stadien der Adipositas aufgrund der hypoxischen Bedingungen zu einer Zunahme der Expression des Hypoxie-induzierbare Faktors 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) (Halberg et al. 2009).

Eine der wichtigsten Funktion von HIF1 (besteht aus den Untereinheiten HIF1 $\alpha$  und  $\beta$ ) ist die Förderung der Angiogenese. Dies erfolgt über die HIF1 $\alpha$  gesteuerte Regulation der Transkription des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF). HIF1 $\alpha$  bindet an die regulatorische Region des VEGF-Gens und induziert dessen Transkription und Expression.

VEGF fördert als ein wichtiger Regulator der Angiogenese, die Endothelzellmigration in Richtung dieser hypoxischen Umgebung.

Die Endothelzellen tragen dazu bei, neue Blutgefäße zu bilden, und ermöglichen somit die Versorgung mit sauerstoffreichem Blut (Ziello, Jovin, and Huang 2007).

### 1.2.2.2.3 TLR-Aktivierung

Neuere Studien legen nahe, dass Fettzellen eine wichtige Rolle in der physiologischen Regulation von Immunantworten in Fettdepots über Toll-like-Rezeptor (TLR) Signalkaskaden spielen.

TLRs sind in der Lage sogenannte **Pathogen-assoziierte molekulare Muster** (pathogen-associated molecular patterns, **PAMPs**) zu erkennen, was die Aktivierung der angeborenen Immunantwort zur Folge hat (Tsukumo et al. 2007).

PAMPs sind hoch konservierte Struktur motive, die als Charakteristikum für ein breites Spektrum an Mikroorganismen stehen. Sie ermöglichen es unserem Immunsystem, das Eindringen von Bakterien, Parasiten, Viren oder Pilzen zu erkennen. Es kann sich dabei um eine typische Anordnung von Zuckermolekülen, um Komponenten der Zellwand von Bakterien (Lipopolysaccharide, LPS), Nukleinsäuren von Viren bzw. Bakterien und Peptiden handeln.

Entzündungsreaktionen können allerdings auch unter sterilen Bedingungen hervorgerufen werden. Dieser Fall tritt auf, wenn eine Zelle durch mechanische Einflüsse, Gifte und Chemikalien, Hitze und Kälte oder Strahlung so geschädigt wird, dass sie in den nicht-programmierten Zelltod (Nekrose) geht. Die gestressten Zellen schütten dann **Zerstörungs-assoziierte molekulare Muster** (Damage-associated molecular patterns, **DAMPs**), auch als Alarmins bekannt, aus. Diese dienen als endogenes Gefahrensignal, welches die Entzündungsreaktion fördert und verstärkt. Zwei der bekanntesten DAMPs sind Serum amyloid A (SAA) und High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB-1).

**HMGB-1** ist per se kein proinflammatorisches Zytokin, da es selbst wenig bis gar keine proinflammatorische Aktivität aufweist. Es bindet aber an Entzündungsmediatoren wie beispielsweise LPS, DNA oder IL1 $\beta$  und induziert infolge deren Signalwege, die zu NF $\kappa$ B-Aktivierung und damit zur Verstärkung der Entzündungsreaktion führen.

**SAA**, ein Akute-Phase-Protein, wird überwiegend von Hepatozyten als Reaktion auf eine Verletzung, Entzündung und Infektion produziert.

Es gibt Hinweise, dass die Triggerung durch HMGB-1 und SAA über mehrere Rezeptoren einschließlich des Multiligand-Rezeptors für Advanced Glycation Endprodukte (RAGE), TLR2 und TLR4 hervorgerufen wird (Klune et al. 2008).

**TLR4** wird in den meisten Geweben des Körpers exprimiert und wird von Lipopolysacchariden (LPS), Membranbestandteilen gram-negativer Bakterien **und gesättigten Fettsäuren**, die als Induktoren der Insulinresistenz gelten, aktiviert.

Die Aktivierung des TLR4 Signalweges induziert die Hochregulation der intrazellulären Entzündungswege über die c-Jun NH<sub>2</sub>-terminale Kinase (JNK) und den I $\kappa$ B Kinase Komplex (IKK $\beta$ ) / Inhibitor des Nuklearfaktor- $\kappa$ B (I $\kappa$ B) / Nuklearfaktor- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B).

**NF $\kappa$ B** ist ein schnell wirkender Transkriptionsfaktor und liegt intrazellulär in einem inaktiven Zustand vor. Zu seiner Aktivierung ist daher keine neue Proteinsynthese notwendig. Kommt es also zur NF $\kappa$ B Aktivierung, kann die Genexpression sehr kurzfristig angepasst werden und ermöglicht damit NF $\kappa$ B, als First Responder bei schädlichen zellulären Reizen aufzutreten (Tsukumo et al. 2007).

Die Aktivierung von NF $\kappa$ B über TLRs ist entscheidend sowohl für die angeborenen als auch die adaptive Immunantwort.

Die intrazellulären FFAs und deren Metabolite aktivieren somit in den betroffenen Organen verschiedene Signalkaskaden (bis hin zur Aktivierung von NF $\kappa$ B), die wiederum verschiedenste pathophysiologische Prozesse initiieren, u.a. Fibrose oder verminderte Insulinsensitivität.

### 1.3 Zielsetzung der Arbeit

Bei besonders fettleibigen Menschen mit massiver Fettgewebsvermehrung im abdominellen Bereich (viszerales Fettgewebe) kommt es aufgrund der chronischen Entzündungsaktivität zu ernsthaften metabolischen Komplikationen.

In verschiedenen Studien konnte eine Reduktion der zirkulierenden inflammatorischen Marker nach Gewichtsverlust infolge bariatrischer Eingriffe beobachtet werden (Laimer et al. 2002; Kopp et al. 2003). Der zugrunde liegende Mechanismus ist jedoch noch weitgehend ungeklärt.

Die Suche nach Biomolekülen, die spezifisch das Krankheitsrisiko des Phänotyps der Adipositas widerspiegeln sowie den jeweiligen Nutzen der chirurgischen Intervention kenntlich machen, gestaltet sich aufgrund der Fülle der vom Fettgewebe sezernierten Adipokinen als schwierig.

Der Schwerpunkt der folgenden Humanstudie lag in der Charakterisierung der Patienten über ihr Adipokinprofil im humoralen System und im Fettgewebe. Dazu wurden Blut- und Gewebeproben von 25 Studienteilnehmern molekularbiologisch und immunbiologisch untersucht.

Die Auswahl der untersuchten Adipokine ist unter dem Gesichtspunkt vorgenommen worden, dass es sich um Moleküle handelt bei denen gezeigt wurde, dass sie vom Fettgewebe sezerniert werden und des Weiteren eine Beziehung zwischen der Konzentration und Adipositas / Typ-2-Diabetes oder Fettgewebs-Dysfunktion festgestellt wurde.

Vor diesem Hintergrund ergibt sich folgende klinische Fragestellung:

1. Welche Informationen hinsichtlich der Langzeitauswirkung der Operation auf das Ausmaß der metabolischen Ganzkörper-Inflammation können durch die Messung von Biomarkern (Zytokine) im peripheren Blut gewonnen werden?
2. Welche Langzeitauswirkung hat die Operation auf die molekular- und immunbiologischen Parameter des viszeralen und subkutanen Fettgewebes, die deren Entzündungsaktivität maßgeblich beeinflussen?
3. Inwiefern können die metabolischen und genetischen Voraussetzungen eines Patienten vor der Operation (Sleeve-Gastrektomie) eine prädiktive Relevanz hinsichtlich des Erfolgs der Gewichtsreduktion haben?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten & Studienaufbau

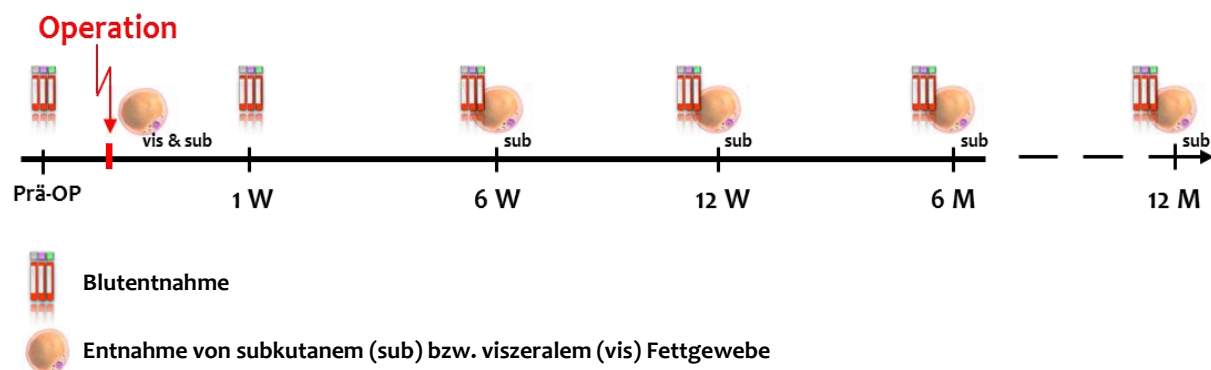
#### 2.1.1 Studiendesign

Die Studie wurde als eine prospektive, klinische Beobachtungsstudie, die weder dem Arzneimittelgesetz noch dem Medizinproduktegesetz unterliegt, durchgeführt. Insgesamt wurden von April 2011 bis Februar 2013 25 Studienteilnehmer in 2 Studienzentren (Klinikum der LMU München - Campus Großhadern, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie (AVGT) und Chirurgische Klinik München-Bogenhausen) rekrutiert.

Die Erklärung der ethisch-rechtlichen Unbedenklichkeit erfolgte durch die Ethikkommission der LMU München, mit der Vergabe folgender Studiennummer: 079-11.

Die Studie wurde unter strenger Beachtung der Guten Klinischen Praxis- (Good Clinical Practice, GCP) und der Guten Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP) - Konformität durchgeführt. Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in ihrer derzeit gültigen Fassung wurden berücksichtigt.

#### 2.1.2 Studienablauf



**Abbildung 9: Schematischer Ablauf der Studie**

vis & sub: Entnahme von viszeralen und subkutanen Fettgewebe, Prä-OP: präoperativ, 1 W: 1 Woche postoperativ, 6 W: 6 Wochen postoperativ, 12 W: 12 Wochen postoperativ, 6 M: 6 Monate postoperativ, 12 M: 12 Monate postoperativ

Teilnehmer der vorliegenden Studie waren Patienten mit massivem Übergewicht ( $BMI > 35$ ), die sich nach der Zusicherung der Kostenübernahme durch die Krankenkasse in einem der beiden o.g. Zentren einer Sleeve-Gastrektomie unterzogen haben und alle der unten genannten Einschluss- sowie keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Die Studienteilnehmer wurden im Rahmen einer Vorbesprechung bzw. -untersuchung zur geplanten Magenverkleinerung bei einem studienunabhängigen Untersuchungstermin in der

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie bzw. der Chirurgischen Klinik München-Bogenhausen über die Studie informiert und bei Interesse und Erfüllung aller nachfolgend genannten Kriterien in die Studie eingeschlossen.

Der Eingriff erfolgte ausschließlich elektiv.

Die persönlichen, aus den Krankenakten bzw. des klinikinternen SAP Systems entnommenen Patientendaten wurden durch die Vergabe einer fortlaufenden Studiennummer (Pseudonymisierung, siehe Kapitel 2.1.3.) in Fallberichtsbögen (Case Report Form, CRF) erfasst.

### **Einschlusskriterien**

- Frauen und Männer im Alter > 18 Jahren mit Indikation zur Sleeve-Gastrektomie
- freiwillige Einwilligung zur Teilnahme an der Studie

### **Ausschlusskriterien**

- Alter < 18 Jahre
- Schwangerschaft
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Fehlende oder mangelnde Deutschkenntnisse
- Nicht geschäftsfähige Patienten (Entmündigung/Bewusstseinstörung), Einschränkung der Fähigkeit zur Äußerung des eigenen Willens z.B. durch Behinderung
- Unterbringung in einer Anstalt aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung
- Fehlende oder nachträglich zurückgezogene Einwilligung

Nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung wurden die Studienteilnehmer in die Studie eingeschlossen. Mit Aufnahme in die Studie (Prä-OP) begann der Beobachtungszeitraum. Im Verlauf wurde den Studienteilnehmern postoperativ nach einer Woche (1 W), 6 Wochen (6 W), 3 Monaten (12 W), 6 Monaten (6 M) und 12 Monaten (12 M) Nüchternblut abgenommen.

Der Zeitpunkt der Nachsorgetermine ergab sich aus dem organisatorischen Ablauf der postoperativen Nachsorgeempfehlung der Klinik für AVGT-Chirurgie und der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Klinikum der LMU. Um den Aufwand für die Patienten so gering wie möglich zu halten, fanden die Blutentnahmen im Rahmen der vorliegenden Studie ebenfalls zu diesen klinikinternen Routinenachsorgeterminen statt.

Im gesamten Verlauf der Studie (Abb. 9) wurden jeweils Proben von EDTA-Plasma und Serum asserviert und bis zur Weiterverarbeitung bei -80°C gelagert. Während des operativen Eingriffs (Sleeve-Gastrektomie) wurde in den jeweiligen Zentren subkutanes und viszerales Fettgewebe

(Abb. 9) entnommen. Die postoperative Entnahme des subkutanen Fettgewebes in Lokalanästhesie fand ausschließlich in der Klinik für AVGT unter Leitung von Prof. Dr. med. Eugen Faist statt.

Die Bestimmung der laborchemischen Parameter Leukozytenzahl, Interleukin 6, Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, High-density Lipoprotein Cholesterin, Low-density Lipoprotein Cholesterin, HbA<sub>1c</sub>, Glukose, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-Glutamyltransferase und Lipoprotein a erfolgte durch das hausinterne Institut für Laboratoriumsmedizin. Als Maßnahme der Qualitätssicherung nimmt das Institut für Laboratoriumsmedizin an externen Qualitätssicherungsprogrammen teil, deren erfolgreiches Bestehen durch Ringversuchszertifikate belegt ist.

In der folgenden Tabelle (Tab. 5) sind alle Parameter inklusive des jeweiligen Abnahmezeitpunkts und des verwendet Ausgangsmaterials (Serum, viszerales (vFG) bzw. subkutanen Fettgewebe (sFG)), die im Rahmen dieser Studie analysiert wurden, aufgeführt.

Die Übersicht über die Einordnung der untersuchten Parameter in die verschiedenen Untersuchungsebenen befindet sich in Abbildung 10. Eine kurze Einleitung (Beschreibung der Funktion und Zusammenhang zur Adipositas-bedingten Inflammation) zu den einzelnen Parametern erfolgt jeweils zu Beginn jedes Ergebnis-Kapitels.

Tabelle 5: Übersicht über die erhobenen Parameter inklusive Abnahmezeitpunkt und -medium

Parameter	präoperativ	1.Tag	1 Woche	6 Wochen	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Gewicht	x	-	x	x	x	x	x
Bauchumfang	x	-	x	x	x	x	x
Übergewicht	x	-	x	x	x	x	x
BMI	x	-	x	x	x	x	x
Waist-to-Height-Ratio	x	-	x	x	x	x	x
Übergewichts-abnahme	x	-	x	x	x	x	x
Glukose	S	-	S	S	S	S	S
HbA1c	S	-	S	S	S	S	S
C-Peptid	S	-	S	S	S	S	S
Leukozyten	S	S	S	S	S	S	S
PAI-1	S	-	S	S	S	S	S
Triglyzeride	S	-	-	-	S	S	S
Cholesterin	S	-	-	-	S	S	S
HDL-Cholesterin	S	-	-	-	S	S	S
LDL-Cholesterin	S	-	-	-	S	S	S
LDL/HDL-Cholesterin	S	-	-	-	S	S	S
LP(a)	S	-	-	-	S	S	S
GPT	S	-	-	-	S	S	S
GOT	S	-	-	-	S	S	S
γGT	S	-	-	-	S	S	S
Harnsäure	S	-	-	-	S	S	S
IL6	S	-	-	-	-	-	-
Endotoxin Aktivität	S	-	-	-	-	-	-
Adiponektin	S/vFG/sFG	-	-	S/sFG	S/sFG	S/sFG	S/sFG
Leptin	S/vFG/sFG	-	-	S/sFG	S/sFG	S/sFG	S/sFG
Leptin/Adiponektin-Ratio	S/vFG/sFG	-	-	S/sFG	S/sFG	S/sFG	S/sFG
Resistin	S/vFG/sFG	-	-	S/sFG	S/sFG	S/sFG	S/sFG
Fractalkine	S/vFG/sFG	-	-	S/sFG	S/sFG	S/sFG	S/sFG
MCP-1	S/vFG/sFG	-	-	S/sFG	S/sFG	S/sFG	S/sFG
HMGB-1	S/vFG/sFG	-	-	S/sFG	S/sFG	S/sFG	S/sFG
SAA	S/vFG/sFG	-	-	S/sFG	S/sFG	S/sFG	S/sFG
IFNγ	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
IL4	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
INFγ/IL4-Ratio	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
IL10	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
IL17	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
IL22	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG

Fortsetzung der Tabelle 5 auf nachfolgender Seite

Fortsetzung Tabelle 5:

Parameter	präoperativ	1.Tag	1 Woche	6 Wochen	3 Monate	6 Monate	12 Monate
<b>IL1<math>\beta</math></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
<b>HSPA5<sup>a</sup></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
<b>EIF2AK3<sup>a</sup></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
<b>ATF6<sup>a</sup></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
<b>TNF<sup>a</sup></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
<b>IL8<sup>a</sup></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
<b>TLR4<sup>a</sup></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
<b>PPAR<math>\gamma</math><sup>a</sup></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
<b>HIF1A<sup>a</sup></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
<b>ERN1<sup>a</sup></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
<b>VEGFA<sup>a</sup></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG
<b>NF<math>\kappa</math>B<sup>a</sup></b>	vFG/sFG	-	-	sFG	sFG	sFG	sFG

vFG: viszerales Fettgewebe, sFG: subkutanes Fettgewebe, S: Serum, x: sonstige Abnahmetechnik

HbA1c: Glykohämoglobin, PAI-1: Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, LP: Lipoprotein, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase,  $\gamma$ GT: Gamma Glutamyltransferase, IL: Interleukin, MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, HMGB-1: High-Mobility-Group-Protein B1, SAA: Serum Amyloid A, IFN $\gamma$ : Interferon gamma, IL1 $\beta$ : Interleukin 1beta, HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, ATF6: Activating transcription factor 6, TNF: Tumor necrosis factor, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, TLR4: Toll-like receptor 4, PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor), VEGFA: Vascular endothelial growth factor A NF $\kappa$ B: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, <sup>a</sup> Parameter wurden nur auf mRNA Ebene untersucht



### Systemische Adipokinsekretion

- Leptin, Adiponektin (fettgewebsspezifische Adipokine)
- IL6 (proinflammatorisches Adipokin)
- Endotoxin (bakterieller Inflammationsstimulus)
- Resistin, Fractalkine, MCP-1 (proinflammatorische Adipokine)
- HMGB-1, SAA (Akute Phase Protein/Marker Zelluntergang)

### Zytokinsekretion im Fettgewebe

- Leptin, Adiponektin (fettgewebsspezifische Adipokine)
- TNF $\alpha$ , IL6, IL1 $\beta$  (proinflammatorische Adipokine)
- T-Zell Zytokinmuster im Fettgewebe
  - IFN $\gamma$ , IL4 (TH1- und TH2-Antwort)
  - IL10 (regulatorische T-Zell-Antwort)
  - IL17, IL22 (TH17-Antwort)
- Resistin, Fractalkine, MCP-1 (proinflammatorische Adipokine)
- HMGB-1 (Akute Phase Protein)

### Genexpression im Fettgewebe

- TNF $\alpha$ , IL6, IL8 (proinflammatorische Adipokine)
- PPAR $\gamma$  (Adipozytendifferenzierung, Glukose- und Fettstoffwechsel)
- HSPA5, EIF2AK3, ATF6, ERN1 (UPR-Signalweg)
- TLR4, NF $\kappa$ B (TLR4-Signalweg)
- HIF1A, VEGFA (Hypoxie-Signalweg)

**Abbildung 10: Übersicht über die untersuchten Parameter und ihre Einordnung in die verschiedenen Untersuchungsebenen**

IL: Interleukin, IL1 $\beta$ : Interleukin 1 beta, TNF $\alpha$ : Tumor necrosis factor alpha, IFN $\gamma$ : Interferon gamma, MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, HMGB-1: High-Mobility-Group-Protein B1, SAA: Serum Amyloid A, PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, ATF6: Activating transcription factor 6, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, TLR4: Toll-like receptor 4, NF $\kappa$ B: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor), VEGFA: Vascular endothelial growth factor A

## 2.1.3 Datenschutz

Alle für die Studie erhobenen Patientendaten wurden in einem Prüfbogen (CRF) erfasst und durch Vergabe einer fortlaufenden Studiennummer pseudonymisiert. Es handelte sich um eine rein numerische Verschlüsselung in dem weder die Initialen des Patientennamens noch das Geburtsdatum erschien. Der Zugang zu den Daten war dabei auf Personen beschränkt, die zur vertraulichen Behandlung der Daten verpflichtet waren.

Um die korrekte Aufzeichnung der Messwerte und die vollständige und exakte Übertragung der wissenschaftlich relevanten Daten zu gewährleisten, dürfen die für klinische Prüfungen zuständigen inländischen Überwachungsbehörden sowie ggf. Mitglieder der Ethikkommission bei dem verantwortlichen Prüfarzt Einblick in die personenbezogenen Krankenunterlagen nehmen. Hierfür war die ausdrückliche Zustimmung des Patienten in der Patienteneinwilligungserklärung

erforderlich. Alle mit der Datenüberprüfung beauftragten Personen sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.

## **2.2 Probengewinnung und -aufarbeitung**

### **2.2.1 Vollblut, Serum, Plasma**

Das Gesamtblutvolumen pro Abnahmetag umfasste 40 ml Vollblut (jeweils 20 ml Serum und EDTA-Plasma). Alle Blutentnahmen fanden standardisiert nüchtern (Übernachtfasten) zwischen 7 und 9 Uhr des jeweiligen Beobachtungstages statt, um einen möglichen Einfluss der zirkadianen Variabilität zu minimieren.

Entsprechend der individuellen Voraussetzung des jeweiligen Patienten wurde zur Blutentnahme entweder ein etablierter Zugang zum Gefäßsystem verwendet (Zentralvenöser Katheder (ZVK), Arterienkatheter) oder eine periphere Vene punktiert. Die Blutproben wurden umgehend ins Labor verbracht und weiterverarbeitet.

#### **2.2.1.1 Aufarbeitung der Blutproben**

Zur Bestimmung der Endotoxinaktivität wurden 500 µl Vollblut verwendet. Die Verarbeitung des Vollblutes erfolgte maximal 3 h nach Blutentnahme, um u.a. die Verfälschung der Werte infolge lagerungsbedingter Zellveränderungen zu vermeiden.

Das verbliebene EDTA-Plasma und das vollständig geronnene Serum (30 min Inkubationszeit) wurden nach 20-minütiger Zentrifugation bei 3000 x g in Kryogefäße aliquotiert und bis zur weiteren Analyse bei -80°C tiefgefroren.

Für die Zytokinbestimmung per Luminex- und ELISA-Verfahren wurde als Ausgangsmaterial Serum eingesetzt.

**Tabelle 6: verwendete Materialien zur Blutentnahme und -aufbereitung**

<b>Produkt</b>	<b>Hersteller</b>
Safety-Multifly®-Set 0,8×19mm,21G×3/4" TW	SARSTEDT AG & Co. Nürnberg, Deutschland
S-Monovette® 9ml K3E	SARSTEDT AG & Co. Nürnberg, Deutschland
S-Monovette® 3ml 9NC	SARSTEDT AG & Co. Nürnberg, Deutschland
S-Monovette® 9ml Z	SARSTEDT AG & Co. Nürnberg, Deutschland
CryoTubes™ Vials 1ml	Nunc A/S, Roskilde, Dänemark
Pipettenspitzen, epT.I.P.S. (2-200, 50-1000 µl)	Eppendorf AG Hamburg, Deutschland

**Tabelle 7: verwendete Geräte zur Blutaufbereitung**

<b>Produkt</b>	<b>Hersteller</b>
Zentrifugen: Rotanta 460R / Universal 30F,	Hettich Zentrifugen, Tuttlingen
Pipetten research (0,1-2,5, 1-10, 10-100, 100-1000 µl)	Eppendorf AG Hamburg, Deutschland

## **2.2.2 Fettgewebe**

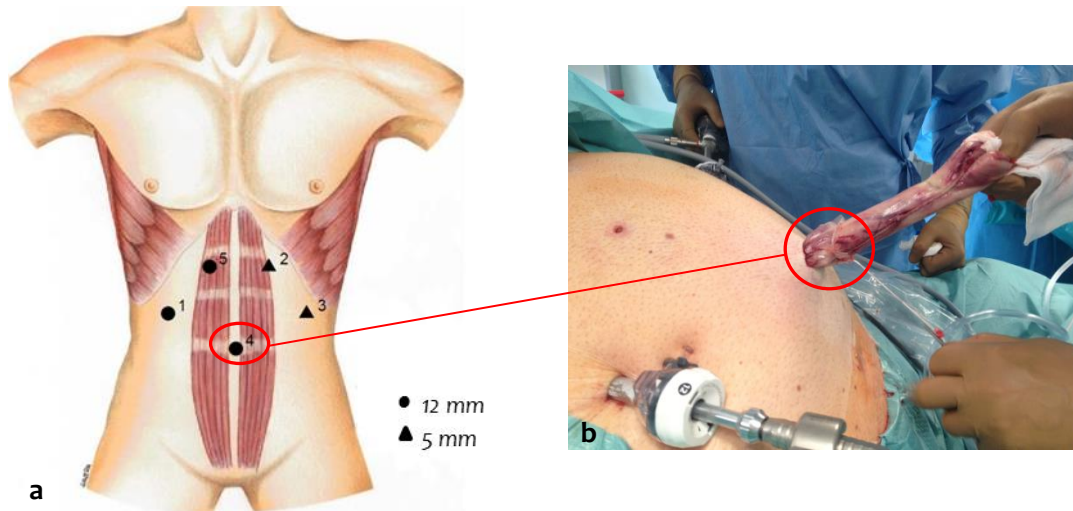
Während des operativen Eingriffs wurden jeweils ~2 g subkutanen und viszerales Fettgewebe entnommen.

Zudem erfolgten zu den postoperativen Zeitpunkten 6 W und 12 W, sowie 6 M und 12 M die Entnahmen von subkutanem Fettgewebe (ambulant in Lokalanästhesie, entnommene Menge: ~2 g).

### **2.2.2.1 Intraoperative Gewinnung von viszeralem und subkutanem Fettgewebe**

Das während der minimalinvasiven Sleeve-Gastrektomie entnommene viszerale Fettgewebe, wurde in der Regel aus einem vom Magen abhängenden Gewebestück herausgetrennt.

Das subkutane Fettgewebe wurde an den Inzisionsstellen zur Einbringung der Trokare herausgetrennt. Zum Hervorluxieren des Magenresektats wurde routinemäßig eine Inzisionsstelle erweitert, wodurch problemlos ein ca. 2 g schweres subkutanen Stück Fettgewebe entnommen werden konnte (Abb. 11 a und b).



**Abbildung 11 a:** Operationssitus Abdomen mit Anordnung der Trokare bei 5-Trokar-Technik (angelehnt an Hellinger, Maria, Dissertation, 2012); **b:** Bergung des Schlauchmagens (Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Schlauchmagen>)  
**1:** 1x 12 mm Trokar für Leberretractor am Haltearm, **2 und 3:** 2x 5 mm Trokare linker Oberbauch, **4:** 2x 12 mm Trokar für Kamera, **5:** Klammernahtschneideinstrument, **Rote Ellipse:** zeigt die intraoperative Entnahmestelle des subkutanen Fettgewebes an

#### 2.2.2.2 Postoperative Gewinnung des subkutanen Fettgewebes mittels Inzisionsbiopsie

Die Inzisionsbiopsie des subkutanen Fettgewebes erfolgte nach chirurgischer Aufklärung und Einwilligung durch den Studienteilnehmer im ambulanten OP der Chirurgischen Poliklinik A der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie des Klinikums der Universität München Campus Großhadern unter sterilen Bedingungen.

Als Lokalisation wurden bestehende Narben oder Hautfalten am Unterbauch verwendet. Nach Desinfektion erfolgte die Lokalanästhesie der Haut und des subkutanen Fettgewebes mit 5 - 10 ml Lidocain (1 %). Die ausgewählte Region wurde steril abgedeckt und abgewaschen. Nach einer ca. 2,5 cm langen Inzision und Spreizen der Wunde mittels scharfem Wundspreizer erfolgte die Präparation des Biopsates. Dieses wurde mit einer Faszange fixiert und scharf mittels Schere oder elektrischem Messer exstirpiert mit anschließender Überführung in ein steriles Reaktionsgefäß. Blutungen wurden mittels Elektrokauterisation oder durch Ligatur gestoppt. Nach Bluttrockenheit und Spülung erfolgte zunächst die Subkutannaht mit 4-0 Vicryl und schließlich der intrakutane Wundverschluss mit 4-0 Prolene und sterilem Druckverband. Der Entfernung des Fadens erfolgte spätestens nach 10 Tagen.

#### 2.2.2.3 Aufbereitung des Gewebes

Das entnommene Fettgewebe wurde in einen Probenbehälter überführt und sofort auf Eis gekühlt ins Labor verbracht. Anschließend wurde das Gewebe auf Eis zerkleinert, ein Teil in DNase-, RNase-freie Kryoröhrchen überführt, in flüssigem Stickstoff schockgefrostet und bis zur weiteren Aufbereitung bei -80°C aufbewahrt.

Das restliche Fettgewebe wurde auf 2 ml Reaktionsgefäße verteilt und ebenfalls schockgefrostet und bis zur Analyse bei -80°C kryokonserviert.

**Tabelle 8: verwendete Materialien zur subkutanen Fettgewebsentnahme**

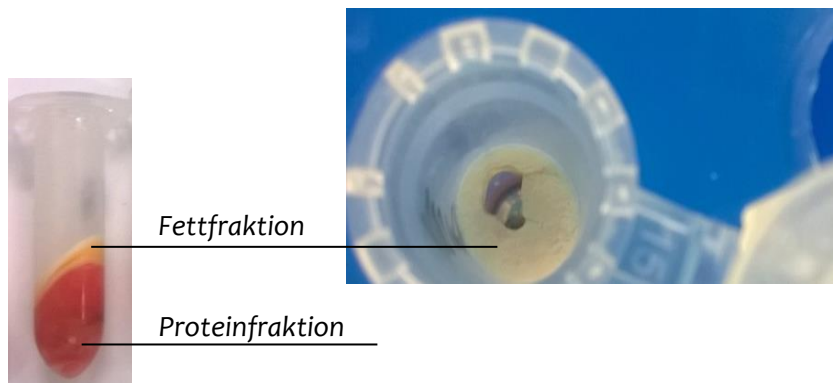
<b>Produkt</b>	<b>Hersteller</b>
Autoklavierte sterile Pinzetten	VWR International, Radnor (PA), USA
Einmal-Sicherheitsskalpell	B.Braun Aesculap, Tuttlingen, Deutschland
2 ml Eppendorf-Tubes (PCR-Clean)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
CryoTubes™ Vials 1 ml	Nunc A/S, Roskilde, Dänemark
4-0 VICRYL	Ethicon (Johnson & Johnson Medical GmbH) Norderstedt, Deutschland
4-0 PROLENE	Ethicon (Johnson & Johnson Medical GmbH) Norderstedt, Deutschland
Scandicain 1%(Lidocain)	AstraZeneca, Wedel, Deutschland
Sterile Kompressen 10x10 cm	MaiMed, Neuenkirchen, Deutschland
Fixomull Strech 10x20 cm	BSN Medical, Hannover, Deutschland
Kodan Tinktur, gefärbt	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland

### 2.2.3 Proteinisolierung aus subkutanem und viszeralem Fettgewebe

#### 2.2.3.1 Prinzip

Zur Zerkleinerung des Gewebes wurde der Tissue Lyser LT verwendet (Abb. 12). Dieser ermöglicht eine schnelle und effektive Zerkleinerung und Homogenisierung von biologischen Materialien. Das Prinzip basiert auf der schnellen Auf- und Abwärtsbewegung des Gerätes mit einer Frequenz von bis zu 200 Hz, in Verbindung mit ein oder mehreren Kugeln aus rostfreiem Edelstahl (Durchmesser: 7 mm), die dem Reaktionsgefäß zugesetzt werden. Dabei wird das Gewebe durch die von der Kugel verursachten Mahl- und Scherbewegungen zerkleinert.





**Abbildung 13: Fraktionierung des Gewebelysates nach Zentrifugation**

Die **Proteinquantifizierung** erfolgte mit dem Pierce™ BCA Protein Assay Kit von Thermo Scientific. Der Test basiert auf der proteinbedingten Reduktion von zweiwertigen Kupferionen ( $\text{Cu}^{+2}$ ) zu einwertigen Kupferionen ( $\text{Cu}^{+1}$ ) in einer stark alkalischen Lösung (Biuret-Reaktion). Dabei bilden sich aus 2 Molekülen Bicinchoninsäure und einem  $\text{Cu}^{+1}$  purpurfarbene Komplexe, deren Absorption bei einer Wellenlänge ( $\lambda$ ) von 562 nm photometrisch detektiert wird. Die Proteinkonzentration wird anhand einer definierten Eichkurve ermittelt (Konzentrationsbereich: 0,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  – 2  $\text{mg}/\text{ml}$ ). Angewendet wurde die 'Microplate Procedure'. Hierzu wurden 25  $\mu\text{l}$  Probe mit 200  $\mu\text{l}$  'Working Solution' (50 Teile BCA Reagent A + 1 Teil BCA Reagent B) versetzt und 30 min bei 37°C inkubiert. Die anschließende photometrische Messung erfolgte bei Raumtemperatur bei einer Wellenlänge von 562 nm.

**Tabelle 9: verwendete Geräte für die Proteinisolierung**

Produkt	Hersteller
Vortex Mixer VX100	Labnet, Woodbridge (NJ), USA
Tissuelyser LT	Qiagen, Venlo, Niederlande
Biophotometer	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Tischzentrifuge 5417R	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
VersaMax ELISA Microplate Reader	Molecular Devices, Sunnyvale (CA), USA
Pipetten research (0,1-2,5, 1-10, 10-100, 100-1000 $\mu\text{l}$ )	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland

**Tabelle 10: verwendete Materialien für die Proteinisolierung**

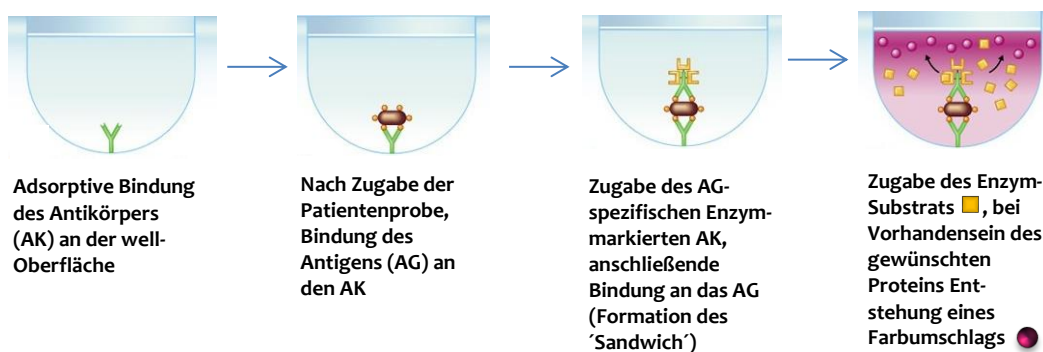
<b>Produkt</b>	<b>Hersteller</b>
Stainless Steel Beads	Qiagen, Venlo, Niederlande
Pipettenspitzen, epT.I.P.S. (2-200, 50-1000 µl)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Pipettenspitzen, TipONE, Filter Tips (1-200, 100-1000 µl) - endotoxinfrei	USA Scientific Inc, Ocala, USA
UVette 220-1600 nm	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF)	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Pierce™ BCA Protein Assay Kit	Thermo Fisher Scientific Inc, Waltham (MA), USA
Bio-Plex Cell Lysis Kit	Bio-Rad, Hercules (CA), USA
Spritze Tuberkulin 1 ml, steril	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland
1,5 / 2 ml Eppendorf-Tubes	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Kanüle IV, Größe 1, 20 G	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland



## 2.2.4 ELISA

### 2.2.4.1 Prinzip

Bei dem Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) handelt es sich um ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren (Assay), wobei das nachzuweisende Antigen über einen spezifischen Antikörper (Erstantikörper) an eine Mikrotiterplatte adsorptiv gebunden und angereichert ist. Der zugegebene enzym-gekoppelte Detektionsantikörper (Zweitantikörper) bindet an diesen Antigen-Erstantikörper-Komplex. In Folge der Zugabe eines Enzymsubstrates kommt es zu einer Reaktion mit dem Reporterenzym der Detektionsantikörpers, welche sich in einem Farbumschlag äußert (Abb. 14). Dieser dient als Nachweis für das Vorhandensein des Antigens. Die photometrisch erfasste Signalstärke des Farbstoffsubstrats gibt die Antigenkonzentration in der Probe an.



**Abbildung 14: Funktionsprinzip des Sandwich-ELISA**

(Quelle: © 2013 Pearson Education, Inc. Lectures prepared by Christine L. Case Chapter 18 Practical Applications of Immunology)

### 2.2.4.2 Durchführung

Zur Bestimmung der High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB-1) und Serum Amyloid A (SAA) Konzentration im Serum und in den Gewebeextrakten wurden die Proben gemäß Herstellerangaben verdünnt und zusammen mit den Positivkontrollen und der Standardverdünnungsreihe auf die beschichtete Mikrotiterplatte aufgetragen. Danach erfolgte die Zugabe des Biotin-gekoppelten Detektionsantikörpers (anti-human SAA-Antikörper bzw. anti-human HMGB-1-Antikörper) mit anschließender 2-stündiger Inkubation bei Raumtemperatur. Die Zugabe des Enzyms Streptavidin-Peroxidase (HRP) erfolgte nach 4-maligem Waschen der Mikrotiterplatte mit Waschpuffer. Nach einer 30-minütigen Inkubation der Enzymlösung wurde die Platte erneut 4-mal gewaschen. Es folgte eine 30-minütige Inkubation mit der TMB Substratlösung. Die Reaktion wurde durch Zugabe der TMB Stopplösung gestoppt. Direkt im Anschluss wurde die Platte im VersaMax ELISA Microplate Reader bei einer Wellenlänge von 450 nm analysiert.

Als Qualitätssicherungsmaßnahme wurde zusätzlich eine Referenzmessung bei 650 nm (hier zeigt der Farbstoff keine Adsorption) durchgeführt. Die Extinktion der Referenzmessung wurde vom Wert der gewünschten Messwellenlänge ( $\lambda = 450 \text{ nm}$ ) subtrahiert. Messfehler durch z.B. leichte, meist nicht sichtbare Verschmutzung der Mikrotiterplatte können dadurch reduziert werden.

**Tabelle 11: verwendete Geräte für die Untersuchung von Gewebelysaten mittels ELISA**

<b>Produkt</b>	<b>Hersteller</b>
Vortex Mixer VX100	Labnet, Woodbridge (NJ), USA
Plattformschüttler Rotamax 120	Heidolph, Schwabach, Deutschland
VersaMax ELISA Microplate Reader	Molecular Devices, Sunnyvale (CA), USA
Mehrkanalpipette <i>research pro</i> (50-1200 $\mu\text{l}$ )	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Pipetten <i>research</i> (0,1-2,5, 1-10, 10-100, 100-1000 $\mu\text{l}$ )	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland

**Tabelle 12: verwendete Materialien für die Untersuchung von Gewebelysaten mittels ELISA**

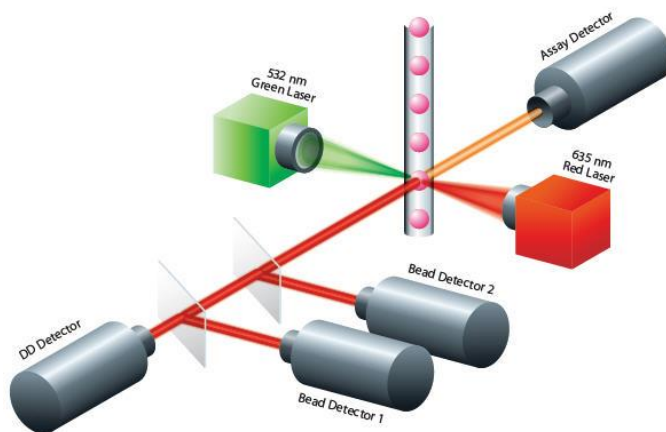
<b>Produkt</b>	<b>Hersteller</b>
humaner HMGB-1 ELISA	IBL International, Hamburg, Deutschland
humaner SAA ELISA	IBL International, Hamburg, Deutschland
Pipettenspitzen, epT.I.P.S. (2-200, 50-1000 $\mu\text{l}$ )	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Corning® Costar® reagent reservoirs (50 ml)	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA

## 2.2.5 Luminex xMAP Technologie

### 2.2.5.1 Prinzip

Die von der Firma Luminex Corporation (USA) entwickelte xMAP™-Technologie ermöglicht mittels Mehrkanal-Durchfluss-Fluorometrie eine Multiparameter-Analyse. Dabei können simultan verschiedenste Parameter quantitativ und qualitativ analysiert werden. Spezielle sphärische Polystyrolpartikel (Beads) sind mit zwei verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen markiert und können durch spektrale Überlappung dieser zwei Farbstoffe in 100 verschiedene Bead-Typen unterschieden werden. Diese interne Farbkodierung der Beads gestattet dem Analysegerät eine präzise Identifizierung der jeweiligen Populationszugehörigkeit. Die Beads sind mit spezifischen Antikörpern für den relevanten Analyten gekoppelt.

Der Aufbau des Assay ist angelehnt an das klassische ELISA-Verfahren (Kapitel 2.2.4.). Nachdem der Analyt der zu analysierenden Probe an den Antikörper-konjugierten Bead gebunden hat, wird ein biotinylierter Detektions-Antikörper zugegeben. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit dem Reporter-molekül, ein Streptavidin-PE Konjugat, versetzt. Die antikörpergebundenen Beads werden dann von 2 Lasern des Luminex Analysegerätes erfasst. Während der rote Laser ( $\lambda=635\text{ nm}$ ) die interne Farbkodierung der Beads anregt, regt der grüne Laser ( $\lambda=532\text{ nm}$ ) den Fluoreszenz-Farbstoff PE des Reporter-moleküls an. Dadurch können die Detektoren die Populationszugehörigkeit des jeweiligen Beads erfassen (Abb. 15). Die anschließende Quantifizierung des Signals erfolgt über das Reporter-molekül. Die Konzentration des Bead-gebundenen Analyten ist direkt proportional zur mittleren Fluoreszenzintensität.



**Abbildung 15: Funktionsprinzip Luminex Assay (Quelle: <http://cdn.panomics.com/>)**

DD Detector: Doublet discriminator detector, discriminates single beads from aggregated beads (unterscheidet zwischen aggregierten und einzelnen Beads), Bead Detector 1 und 2: allows multiplexing, detects dye inside beads (ermitteln die Farbkodierung der Beads), Assay Detector: measure the fluorescence of the assay (ermittelt Fluoreszenzintensität), quantitates assay in this channel

### 2.2.5.2 Durchführung

Zur Analyse der Fractalkine, Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1), Adiponektin, Leptin und Resistin Konzentration sowie des T-Zell Zytokinmuster Profils (IL17, IL22, IL10, IL4, IFN $\gamma$ , IL1 $\beta$ ) im Serum und in den Gewebeextrakten wurden nach Befeuchtung der Mikrotiterplatte mit Assay-Puffer die entsprechenden Beads aufgetragen und anschließend 2-mal mit Waschpuffer gereinigt. Die Proben, sowie die Standardverdünnungsreihe und die Positivkontrollen wurden nach Herstellerangaben aufbereitet, verdünnt und anschließend aufgetragen. Es folgte eine 60-minütige Inkubation bei Raumtemperatur. Nach wiederholtem Waschen (3 Durchgänge) wurde der Detektionsantikörper zugegeben und für weitere 30 min inkubiert. Im Anschluss erfolgte nach vorherigem Waschschrift die Zugabe der Streptavidin-PE Lösung für 10 min. Nach abschließendem Waschen (3 Durchgänge) und Aufnahme in Assay-Puffer konnte die Platte analysiert werden.

Die Konzentration des Analyten wurde anhand der vom Hersteller vorgegebenen Standardverdünnungsreihe ermittelt.

Um das Ausbleichen der Fluoreszenzfarbstoffe zu minimieren, wurde die Mikrotiterplatte zu allen Inkubationen mit Aluminiumfolie geschützt.

Alle Waschschritte wurden mit einer magnetischen Platte (Handheld Magnetic Washer) durchgeführt, auf die die Mikrotiterplatte fixiert wurde. Da es sich bei den Beads um magnetische Partikel handelt, werden diese durch den Magneten am Plattenboden fixiert und der Überstand kann ohne Verlust der Beads ausgeklopft werden.

Da für die Durchführung des Luminex Assays Kits von 2 verschiedenen Herstellern (Bio-Rad und Millipore) verwendet wurden, gibt es zwischen den Herstellern kleinere Abweichungen bei den Durchführungsprotokollen. Bei der Durchführung wurde aber das vom jeweiligen Hersteller vorgegebene Protokoll genauestens beachtet.

**Tabelle 13: verwendete Geräte für die Untersuchung von Gewebelysaten mittels Luminex Analyse**

Produkt	Hersteller
BioPlex® System mit Luminex xMAP Technologie	Bio-Rad, Hercules (CA), USA
Vortex Mixer VX-100	Labnet, Woodbridge (NJ), USA
Mehrkanalpipette <i>research pro</i> (50-1200 µl)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland

**Tabelle 14: verwendetes Material für die Untersuchung von Gewebelysaten mittels Luminex Analyse**

Produkt	Hersteller
BD Falcon™, Conical Tube 15/ 50 ml Polypropylene, 30×115 mm style	BD Biosciences, Durham (NC), USA
Pipettenspitzen, epT.I.P.S. (2-200, 50-1000 µl)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Th17 Cytokine 6-Plex Assay	Bio-Rad, Hercules (CA), USA
Human Cytokine Magnetic Bead Panel I (Fractalkine, MCP-1)	Merck Millipore (MERCK KGaA), Darmstadt, Deutschland
Human Adipokine Magnetic Bead Panel I (Adiponectin, Leptin, Resistin)	Merck Millipore (MERCK KGaA), Darmstadt, Deutschland
Corning® Costar® reagent reservoirs (50 ml)	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Reinstwasser aus Milli-Q® Wasseraufbereitungssystem	Merck Millipore (MERCK KGaA), Darmstadt, Deutschland

## 2.2.6 Endotoxin Aktivitäts Assay (EAA)

### 2.2.6.1 Prinzip

Der Endotoxin Aktivitäts Assay (EAA™) ist ein Schnelltestsystem zur Bestimmung der Endotoxinaktivität in humanen Vollblutproben. Das Grundprinzip des Tests beruht auf der Reaktion von Endotoxin mit einem spezifischen Anti-Endotoxin-Antikörper. Dabei opsonisieren Komplementproteine den Endotoxin-Antikörper-Komplex. Die neutrophilen Granulozyten im Blut reagieren auf das zugeführte Zymosan (wirkt als Pyrogen und als mikrobielles Toxin) mit einem Respiratory Burst in dessen Folge Oxidantien freigesetzt werden. Diese reagieren mit dem Luminol im Reaktionsansatz und lösen eine Chemilumineszenz aus, die anschließend in einem photonenzählenden Luminometer in Form von Relative Light Units (RLU) detektiert wird.

Zur Bestimmung der Endotoxin-Aktivität (EA) sind 3 Ansätze nötig: der unspezifische oxidative Burst wird in Röhrchen 1 gemessen (Basalaktivität), im Reaktionsansatz befindet sich kein spezifischer Anti-Endotoxin-Antikörper. Der maximale oxidative Burst wird mit Hilfe von einem Überschuss an exogenem Endotoxin und dem spezifischen Anti-Endotoxin-Antikörper in Röhrchen 3 gemessen. In Röhrchen 2 wird die Netto-Endotoxin-Aktivität analysiert.

Die Normierung der Chemilumineszenz erfolgte durch die Messung der Testprobe (Röhrchen 2) gegen die maximale Chemilumineszenz (Röhrchen 3) mit anschließender Korrektur gegen die Basalaktivität (Röhrchen 1). Daraus ergibt sich folgende Formel für die Berechnung der Endotoxin-Aktivität:

$$EA [RLU] = \frac{LE \text{ Röhrchen } 2 - LE \text{ Röhrchen } 1}{LE \text{ Röhrchen } 3 - LE \text{ Röhrchen } 1}$$

### Interpretation der Ergebnisse

EA < 0,40 EAA™-Units → niedrige Endotoxin-Aktivität\*

EA 0,40-0,59 EAA™-Units → intermediäre Endotoxin-Aktivität

EA ≥ 0,60 EAA™-Units → hohe Endotoxin-Aktivität

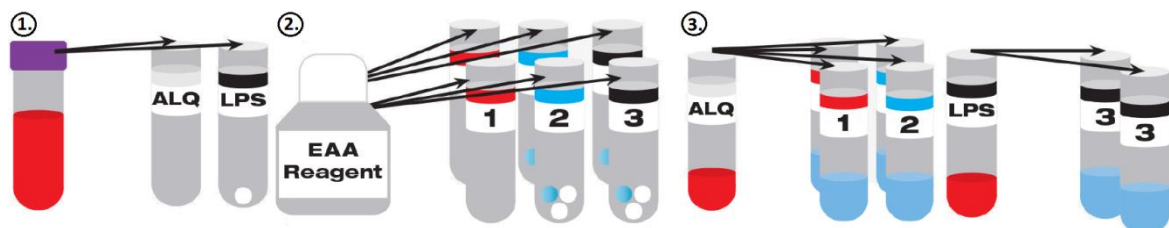
\*93% gesunder Probanden liegen in diesem Bereich. Ein EA-Wert von 0,4 entspricht dem Äquivalent von 25 - 40 pg Endotoxin/ml (Marshall et al. 2004).

### 2.2.6.2 Durchführung

Um Messfehler bedingt durch Anzahl und Funktion der im Patientenblut vorhandenen neutrophilen Granulozyten zu vermeiden, ist der Assay so konzipiert, dass jeder Patient als seine eigene Kontrolle dient. Bei der Durchführung des Tests wurden ausschließlich endotoxinfreie Pipettenspitzen verwendet. Jeder Test wurde als Doppelbestimmung durchgeführt.

500 µl EDTA-antikoaguliertes Patientenblut wurden für 10 min in einem beheizbaren Schüttler bei 37°C inkubiert. Weitere 500µl wurden zusammen mit einer definierten Menge WHO-Standard-LPS inkubiert und dienen später als Positivkontrolle (Schritt 1 in Abb. 16). In der Zwischenzeit wurden in Röhrcchen 1 - 3 jeweils 1000 µl EAA-Reagenz vorgelegt (Schritt 2 in Abb. 16). Nach Beendigung der Inkubationszeit wurden in Röhrcchen 1 und 2 jeweils 40 µl Blut aus dem Aliquot-Röhrcchen (enthält keine Zusätze) pipettiert. Röhrcchen 3 wurde mit 40 µl aus dem LPS-Röhrcchen bestückt. Alle Röhrcchen wurden für weitere 15 min bei 37°C im Schüttler inkubiert und anschließend in rascher Folge im Luminometer gemessen (Schritt 3 in Abb. 16).

Die Validität des Testergebnisses ist laut Hersteller bei einem Variationskoeffizient (CV) ≤ 15 % gegeben (Romaschin et al. 1998; Romaschin, Klein, and Marshall 2012). Messungen mit einem CV ≥ 15 % wurden daher wiederholt.



**Abbildung 16: Pipettierschema EAA, modifiziert nach** <sup>(Spectral 04.10.2014)</sup>

ALQ: Aliquot Tube; LPS: Lipopolysaccharid Tube; EAA Reagent: Endotoxin Activity Assay Reagent, Röhrcchen 1: Messung der Basalaktivität, Röhrcchen 2: Messung der Netto-Endotoxin-Aktivität der Patientenprobe, Röhrcchen 3: Messung der maximalen Chemilumineszenz

**Tabelle 15: verwendete Geräte für die Durchführung des EAA**

Produkt	Hersteller
Smartline EAA Luminometer	Berthold Detection Systems GmbH, Pforzheim, Deutschland
Reagenzglasgestell (6x6)	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Vortex Mixer VX-100	Labnet International Inc., Edison (NJ), USA
Tischzentrifuge Rotanta/S	Hettich AG, Bäch, Schweiz
Tischzentrifuge Rotanta 460R	Hettich AG, Bäch, Schweiz
Incubating Mini Shaker	VWR International LLC, West Chester (PA), USA
Pipetten research (0,1-2,5, 1-10, 10-100, 100-1000 µl)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland

Tabelle 16: verwendete Materialien für die Durchführung des EAA

Produkt	Hersteller
Endotoxin Activity Assay Reagent	Spectral Diagnostics Inc., Toronto (ON), Kanada
OptiLyse C Lysing Solution	Beckman Coulter Inc., Fullerton (CA), USA
Phosphate-buffered-saline (PBS) Pipettenspitzen, TipONE, Filter Tips (1-200, 100-1000 µl) - endotoxinfrei	PAN™ Biotech GmbH, Aidenbach, Deutschland  USA Scientific Inc., Ocala (FL), USA

## 2.2.7 Untersuchung der Genexpression

### 2.2.7.1 Prinzip

Die quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (Real-Time qPCR) ist eine Vervielfältigungsmethode für Nukleinsäuren basierend auf dem Prinzip der herkömmlichen PCR. Zusätzlich wird die Quantifizierung der gewonnenen DNA mit Hilfe von Fluoreszenz-Messungen, die während eines PCR-Zyklus in Echtzeit erfasst werden, ermöglicht. Das Fluoreszenzsignal steigt dabei proportional mit der Menge der PCR-Produkte.

Zunächst wird die RNA mit Hilfe der Reversen Transkriptase, einer RNA-abhängigen DNA-Polymerase, in cDNA umgeschrieben. Anschließend werden Teile der DNA mittels spezifischer thermostabiler DNA-Polymerasen vermehrt (Amplifikation). Die entstandene cDNA wird als Ausgangsmaterial für die PCR verwendet.

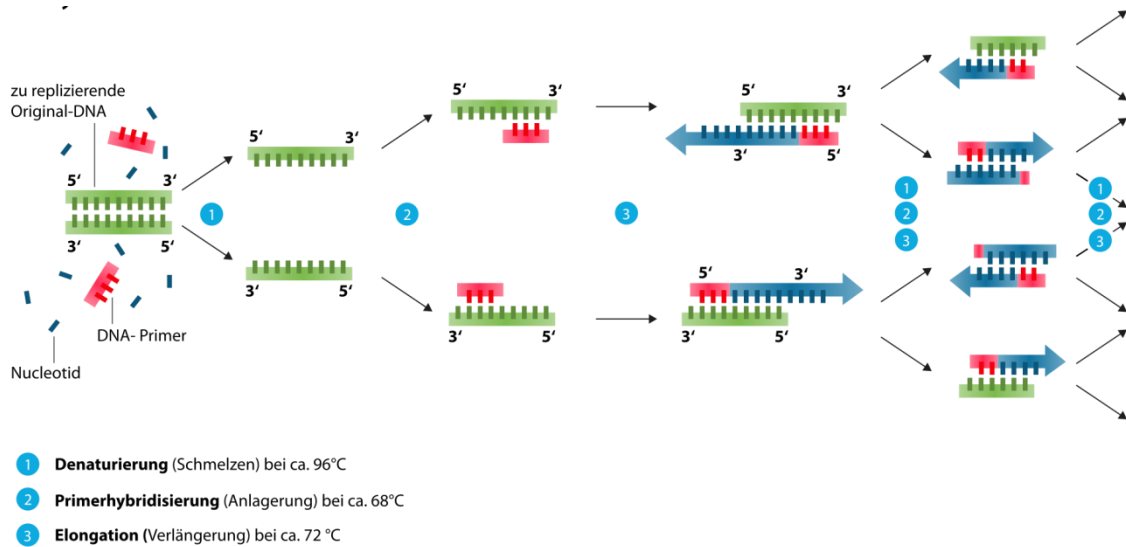
Der 3-stufige PCR-Prozess (Abb. 17) besteht aus mindestens 20 Zyklen, die mit Hilfe eines Thermocyclers durchgeführt werden. Dieser erhitzt und kühlt die Reaktionsgefäße präzise auf die jeweiligen, für die einzelnen Schritte benötigten Temperaturen.

**Denaturierung** (Schmelzen): Die Wasserstoffbrückenbindungen der doppelsträngigen DNA werden durch Erhitzen (94 – 96°C) aufgebrochen und dienen als Matrize für weitere Strangsynthesen.

**Primerhybridisierung** (Primer Anlagerung): Es erfolgt eine Gen-spezifische Anlagerung der Primer an die DNA. Die dabei benötigte Temperatur ist Primer-spezifisch.

**Elongation** (Verlängerung): Die DNA-Polymerase füllt die fehlenden Stränge mit freien Nukleotiden auf. Sie beginnt am 3'-Ende des angelagerten Primers und folgt dem DNA-Strang zum 5'-Ende.

Diese Schritte werden bei den folgenden Zyklen wiederholt und führen somit zur exponentiellen Vermehrung des gewünschten PCR-Produktes.



**Abbildung 17: Schema der Polymerasekettenreaktion (Denaturierung, Primerhybridisierung, Elongation)**  
 (Quelle: (Wikipedia 04.08.2015))

## 2.2.7.2 Durchführung

### 2.2.7.2.1 RNA-Isolierung

Vor Beginn der Probenaufbereitung wurde der Arbeitsplatz mit Hilfe von RNase Zap® Ambion® von möglichen Verunreinigungen mit RNAsen befreit. Die grobe Zerkleinerung der Gewebeproben erfolgte mit einem Einwegskalpell auf Trockeneis, um eine Degradierung der RNA zu minimieren. Zur RNA-Isolierung wurde das RNeasy Lipid Tissue Mini Kit von Qiagen verwendet. Alle Zentrifugationsschritte erfolgten bei Raumtemperatur.

Zur Lyse des Gewebes wurde der Tissue Lyser LT eingesetzt (Prinzip siehe Kapitel 2.2.3.).

Maximal 100 mg Gewebe wurden zusammen mit einer Edelstahlkugel 1 min bei 50 Hz zerkleinert. Da die Gewebeprobe erst durch Zugabe des phenolhaltigen Lysepuffers vor der Degradation von RNAsen geschützt ist, wurde das Probenreservoir (Adapter) auf Trockeneis vorgekühlt um das Auftauen der Probe zu vermeiden. Danach wurde umgehend 1 ml des Lysepuffers zugegeben und erneut für 2 min bei 50 Hz im Tissue Lyser LT lysiert. Basierend auf Vorversuchen hat dieser vom Herstellerprotokoll abweichende, zusätzliche Zerkleinerungsschritt eine Verbesserung der RNA-Ausbeute zur Folge.

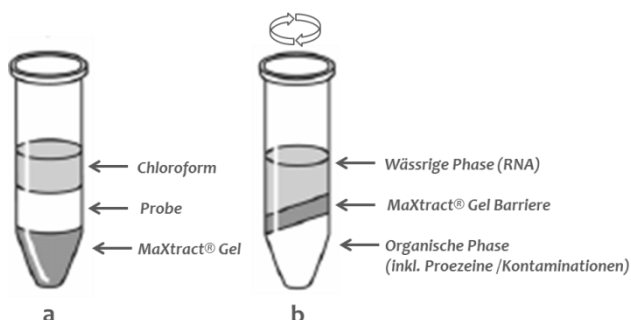
Die Proben wurden anschließend mit Hilfe von sterilen Einwegspritzen (Spritzenvorsatz: 20G Kanülen) in ein MaXtract\* Reaktionsgefäß überführt (Abb. 18). Die Proben wurden dabei mehrmals aufgezogen und wieder ausgestoßen (8 - 10x), da durch die entstehenden Scherkräfte besonders große DNA-Stränge zerkleinert werden. Nach Zugabe von 200 µl Chloroform wurde das Gemisch 2 bis 3 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die obere, nukleinsäurehaltige, wässrige Phase wurde nach dem Zentrifugationsschritt (5 min, 4°C, 12000 x g) entfernt, in ein neues Reaktionsgefäß



überführt und anschließend mit 525 bis 600 µl 70 %igem Ethanol versetzt (das Volumenverhältnis Probe zu Chloroform lag bei 1:1). 700 µl des Gemisches wurden anschließend auf eine RNeasy Mini spin column gegeben und 15 s bei 8000 x g zentrifugiert. Dieser Schritt wurde mit dem restlichen Probe/Chloroform-Gemisch wiederholt. Der Durchlauf wurde immer verworfen. Zum Binden der RNA an die Membran wurden 350 µl RW1-Puffer (Herstellung des Puffers gemäß Herstellerangaben) auf die Säule gegeben und zentrifugiert (15 s, 8000 x g). Danach erfolgte der DNase Verdau, bei dem 80 µl DNase Lösung (70 µl RDD Puffer + 10 µl DNase) auf die Membran der Säule gegeben wurden. Nach 10-minütiger Einwirkzeit bei Raumtemperatur folgte eine erneute Zugabe von 350 µl RW1-Puffer mit abschließender Zentrifugation (15 s, 8000 x g). Das 2-malige Waschen der Säule erfolgte mit jeweils 500 µl RPE-Puffer (Herstellung des Puffers gemäß Herstellerangaben) mit anschließender Zentrifugation (15 s, 8000 x g). Der letzte Zentrifugationsschritt wurde auf 2 min verlängert, um die Membran komplett zu trocken. Der Durchlauf wurde immer verworfen. Die Eluation erfolgte mit 30 µl RNase freiem Wasser (Zentrifugation 1 min bei 8000 x g). Das Eluat wurde sofort auf Eis verbracht.

Zur **photometrischen Bestimmung** der RNA Konzentration wurden 2 µl Eluat mit 48 µl 10mM TRIS-HCL-Puffer (pH 8,0) versetzt. Die Messung erfolgte mit dem Eppendorf Biophotometer bei einer Extinktion von 260 nm. Als Blank wurde 10 mM TRIS-HCL-Puffer (pH 8,0) verwendet. Zur Bestimmung der Reinheit wurden Vergleichsmessungen durchgeführt: dabei wurden die Extinktionsverhältnisse von E<sub>260</sub> zu E<sub>230</sub> ( $> 1,7^{\dagger}$ ; zeigt die Verunreinigung der Probe mit Kohlenhydraten, Salzen oder organischen Lösungsmitteln an) und E<sub>260</sub> zu E<sub>280</sub> ( $> 2,0^{\dagger}$ ; zeigt die Verunreinigung der Probe mit Proteinen oder DNA an) ermittelt. Es wurden nur Proben verwendet, die beim Verhältnis E<sub>260</sub>/E<sub>230</sub> einen Wert  $< 1,7$  und bei E<sub>260</sub>/E<sub>280</sub> einen Wert  $< 2,0$  aufgewiesen haben. Alle Messungen erfolgten als Doppelbestimmungen.

\***MaXtract High Density Tubes** vereinfachten die Extraktion von Nucleinsäuren aus organischen Lösungsmitteln (wie beispielsweise Phenol / Chloroform). Das enthaltene MaXtract Gel bildet eine stabile Barriere zwischen dem organischen Lösungsmittel und der nucleinsäurehaltigen wässrigen Phase und ermöglicht damit eine leichte Rückgewinnung der wässrigen Phase, während es ein Übertreten von organischen Lösungen, Proteinen und anderen Verunreinigungen verhindert ( $^{\dagger}$ gemäß der Empfehlung vom Hersteller Qiagen (EN-RT2-HT-First-Strand-Handbook.pdf))



**Abbildung 18: MaXtract Prinzip**

**a:** Das MaXtract Gel befindet sich am Boden des Reaktionsgefäßes, auf das zuerst die Probe und dann das Chloroform geschichtet wird. **b:** Nach der anschließenden Zentrifugation (5 min bei 4°C und 12000 x g) kann die obere nucleinsäurehaltige wässrige Phase abgenommen werden.

### 2.2.7.2.2 cDNA-Synthese

Pro Probe wurden 500 ng RNA eingesetzt. Der Reaktionsansatz zur **Eliminierung der genomischen DNA** enthielt 2 µl GE-Puffer und wurde nach Zugabe von 500 µg RNA mit RNase-freiem Wasser auf ein Endvolumen von 10 µl pro Probe aufgefüllt und anschließend 5 min bei 42°C inkubiert. Die Reaktion wurde gestoppt durch Platzieren der Probe für mindestens 1 min auf Eis.

Der Reaktionsansatz für die **Reverse Transkription** enthielt pro Probe: 4 µl 5x Puffer C, 1 µl Control P2, 2 µl RE3 Reverse Transkriptase Mix und 3 µl RNase-freies Wasser (Endvolumen: 10 µl). Die 10 µl des Reverse-Transkription-Reaktionsansatzes wurden zu den 10 µl des genomische-DNA-Eliminierungsansatzes gegeben und vermischt. Der komplette Ansatz (20 µl) wurden im o.g. Cycler für 15 min bei 42°C inkubiert. Um die Reaktion zu stoppen, erfolgte eine Inkubation bei 95°C für 5 min. Die Probe wurde abschließend in Vorbereitung für die Real Time PCR mit 91 µl RNase-freiem Wasser versetzt (= cDNA Synthese Reaktionsprodukt; Endvolumen: 111 µl, ausreichend für 96 real time PCR Ansätze) und anschließend entweder sofort verarbeitet oder bis zur Weiterverarbeitung bei -20°C eingefroren.

### 2.2.7.2.3 Real-Time qPCR mittels RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array

Der Ansatz pro Probe (14 Gene (Tab. 17) + 2 Kontrollen, Abb. 19) enthielt 225 µl 2x RT<sup>2</sup>SybrGreen Mastermix, 17 µl cDNA Synthese Reaktionsprodukt und 208 µl RNase-freies Wasser (Endvolumen 450 µl, inklusive 12,5 % Überschuss).

In jedes well der Mikrotiterplatte erfolgte die Zugabe von 25 µl PCR Reaction Mix. Anschließend wurde die Platte mit einem Plastikfilm versiegelt und 1 min bei 1000 x g (Raumtemperatur) zentrifugiert. Die Analyse erfolgte mit dem StepOnePlus™ Real-Time PCR System von Life Technologies (Tab. 17).

Tabelle 17: Programmierung des StepOnePlus™ Real-Time PCR Systems

Zyklen	Dauer	Temperatur	Bemerkung
1	10 min	95 °C	Aktivierung HotStart DNA Taq Polymerase
40	15 s	95 °C	
	1 min	60 °C	
1	15 s	95 °C	
1	1 min	60 °C	Schmelzkurvenanalyse
1	15 s	95 °C	

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	HSPA5	HIF1A	HSPA5	HIF1A	HSPA5	HIF1A	HSPA5	HIF1A	HSPA5	HIF1A	HSPA5	HIF1A
B	EIF2AK3	ERN1	EIF2AK3	ERN1	EIF2AK3	ERN1	EIF2AK3	ERN1	EIF2AK3	ERN1	EIF2AK3	ERN1
C	ATF6	VEGFA	ATF6	VEGFA	ATF6	VEGFA	ATF6	VEGFA	ATF6	VEGFA	ATF6	VEGFA
D	TNF	NFKB1	TNF	NFKB1	TNF	NFKB1	TNF	NFKB1	TNF	NFKB1	TNF	NFKB1
E	IL6	ACTB	IL6	ACTB	IL6	ACTB	IL6	ACTB	IL6	ACTB	IL6	ACTB
F	IL8	RPLPo	IL8	RPLPo	IL8	RPLPo	IL8	RPLPo	IL8	RPLPo	IL8	RPLPo
G	TLR4	HGDC	TLR4	HGDC	TLR4	HGDC	TLR4	HGDC	TLR4	HGDC	TLR4	HGDC
H	PPARG	RTC	PPARG	RTC	PPARG	RTC	PPARG	RTC	PPARG	RTC	PPARG	RTC
	Probe 1		Probe 2		Probe 3		Probe 4		Probe 5		Probe 6	

**Abbildung 19: Plattenbelegungsplan für RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array**

HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, ATF6: Activating transcription factor 6, TNF: Tumor necrosis factor, IL6: Interleukin 6, IL8: Interleukin 8, TLR4: Toll-like receptor 4, PPARG: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor), ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, NFKB: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, ACTB: Beta-Actin, RPLP: Ribosomal protein (large, Po), HGDC: Human Genomic DNA Contamination, RTC: Reverse transcriptase control

Zur Auswertung der gewonnenen Daten wurde das sogenannte **Delta-Delta-Ct-Berechnungsmodell** herangezogen ( $\Delta\Delta Ct$ ). Es handelt sich dabei um eine relative Quantifizierung, die auf der Normalisierung der Expressionsergebnisse auf ein nicht reguliertes Referenzgen (Haushaltsgen, HKG) und einer Standardprobe (Kontrolle) basiert. Daraus ergibt sich die arithmetische Formel  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  (Abb. 20). Bei diesem Berechnungsschema geht man von einer optimalen Real-Time PCR Effizienz in allen Proben aus, also der Verdoppelung der DNA Menge in jedem Zyklus. Für die Effizienz wird demnach der Wert 2 angenommen. Die „wahre“ Real-Time PCR Effizienz, die sich unter optimierten Reaktionsbedingungen im Bereich von 1,7 bis 1,9 bewegen dürfte, wird bei dieser Berechnung vernachlässigt.

**$\Delta Ct = Ct \text{ Zielgen} - Ct \text{ Referenzgen}$**

**$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct \text{ Behandlung} - \Delta Ct \text{ Kontrolle}$**

**$Ratio = 2^{-\Delta\Delta Ct}$**

**Abbildung 20: Delta-Delta-Ct-Methode zur relativen Quantifizierung**

Der Ct-Wert (Cycle of threshold) definiert den PCR-Zyklus, bei dem sich das Fluoreszenzsignal deutlich von der Hintergrundfluoreszenz abhebt. Je höher der Ct-Wert ist, also umso später sich das Fluoreszenzsignal von der Hintergrundfluoreszenz abhebt, desto weniger Kopien des Zielgens waren zu Beginn in der Probe enthalten.

Tabelle 18: Auflistung der untersuchten Gene

Gen Symbol	Offizieller Name	Refseq*
HSPA5	Heat shock 70kDa protein 5 (glucose-regulated protein, 78kDa)	NM_005347
EIF2AK3	Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3	NM_004836
ATF6	Activating transcription factor 6	NM_007348
TNF	Tumor necrosis factor	NM_000594
IL6	Interleukin 6 (interferon, beta 2)	NM_000600
IL8	Interleukin 8	NM_000584
TLR4	Toll-like receptor 4	NM_138554
PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	NM_015869
HIF1A	Hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor)	NM_001530
ERN1	Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1	NM_001433
VEGFA	Vascular endothelial growth factor A	NM_003376
NFKB1	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1	NM_003998
ACTB	Actin, beta	NM_001101
RPLPo	Ribosomal protein, large, Po	NM_001002
HGDC	Human Genomic DNA Contamination	SA_00105
RTC	Reverse Transcription Control	SA_00104

\*NCBI's Reference Sequence (RefSeq) Sammlung = Referenz für Genomannotation, Genidentifizierung und -charakterisierung, Mutations- und Polymorphismusanalysen, sowie Expressionsstudien

Tabelle 19: verwendete Geräte für die Untersuchung der Genexpression

Gerät	Hersteller
Biophotometer V 1.26	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Centrifuge 5417R	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
DNA Workstation	Uni-Equip, Martinsried, Deutschland
Mastercycler gradient	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Minizentrifuge MCF-2360	LMS Consult GmbH & Co. KG, Brigachtal, Deutschland
pH-Meter Portamess	Knick GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland
Pipetten <i>research</i> (0,1-2,5, 1-10, 10-100, 100-1000 µl)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
StepOnePlus™ Real-Time PCR System	Life Technologies GmbH, Darmstadt, Deutschland
TissueLyser LT	Qiagen, Venlo, Niederlande
Vortex Mixer VX100	Labnet, Woodbridge (NJ), USA
Stainless Steel Beads (7 mm)	Qiagen, Venlo, Niederlande

Tabelle 20: verwendete Materialien für die Untersuchung der Genexpression

Materialien	Hersteller
1,5 / 2 ml Eppendorf-Tubes (PCR-Clean)	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Spritze Tuberkulin 1 ml, steril	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland
Chloroform	Sigma-Aldrich, St. Louis (MO), USA
Ethanol für Molekularbiologie	AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland
HCL (für TRIS-HCL-Puffer, pH 8,0)	Millipore (MERCK KGaA), Darmstadt, Deutschland
Kanüle IV Gr.1, 20G	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Pipettenspitzen, epT.I.P.S. (2-200, 50-1000 µl) DNase-, RNase-frei	Eppendorf AG Hamburg, Deutschland
RNase-free DNAase Set	Qiagen, Venlo, Niederlande
RNeasy Lipid Tissue Mini Kit	Qiagen, Venlo, Niederlande
Trizma® base (für TRIS-HCL-Puffer, pH 8,0)	Sigma-Aldrich, St. Louis (MO), USA
UVette 220 - 1600 nm	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Nuclease-Free Water	Qiagen, Venlo, Niederlande
MaXtract High Density (2 ml)	Qiagen, Venlo, Niederlande
RT <sup>2</sup> SYBR Green ROX qPCR Mastermix	Qiagen, Venlo, Niederlande
RT <sup>2</sup> First Strand Kit	Qiagen, Venlo, Niederlande
Customer RT <sup>2</sup> Profiler PCR Array	Qiagen, Venlo, Niederlande
RNase Zap® Ambion®	Thermo Fisher Scientific Inc, Waltham (MA), USA

### 2.2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS Statistics (Version 23) und SigmaPlot (Version 11). Für die graphische Darstellung der Daten wurde SigmaPlot (Version 11), Excel und R herangezogen.

Wenn für die Werte der ausgewerteten Variablen eine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk vorlag, erfolgte die Auswertung mittels One Way Analysis of Variance (OneWay ANOVA). War die Annahme einer Normalverteilung nicht gerechtfertigt, wurden ausschließlich nicht-parametrische Testverfahren angewandt. Der Whitney-Mann-U-Test (ordinal skalierte oder metrische nicht normalverteilte Daten) wurde zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben herangezogen. Als statistisch signifikant wurde ein zweiseitiges  $p < 0,05$  gewertet.

Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde zunächst der Kruksman-Wallis-Test angewendet. Bei existierenden signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen wurde anschließend der paarweise Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Auch hier wurde jeweils ein zweiseitiges  $p < 0,05$  als signifikant akzeptiert. Zur Berechnung des statistischen Signifikanzniveaus von Korrelationen zwischen den Variablen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient (Spearman's Rho) mit zweiseitig getesteter Signifikanz verwendet.

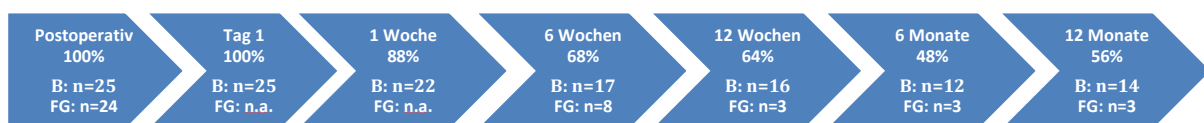
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Teilnahmebereitschaft der Patienten

Die besondere Herausforderung dieser Studie lag in der Gewinnung der subkutanen Fettgewebsproben mittels Inzisionsbiopsie unter Lokalanästhesie nach erfolgter Sleeve-Gastrektomie. Während die intraoperative Gewinnung der Fettgewebsproben die Entscheidungsfindung der Patienten über die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nur wenig beeinflusste (da für die Patienten kein zusätzlicher organisatorischer Aufwand entstand), stellte die Inzisionsbiopsie ein entscheidendes Kriterium zur Ablehnung der Studie dar.

Es wurden 2 getrennte Einverständniserklärungen gestaltet. Die 'Haupteinverständniserklärung' umfasste die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie inklusive der Blutentnahmen präoperativ und postoperativ nach 24 h, 1 Woche, 6 Wochen, 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten sowie der intraoperativen Entnahme von subkutanem und viszeralem Fettgewebe. Für die Entnahme des Fettgewebes unter Lokalanästhesie wurde unmittelbar vor jedem Eingriff nochmal eine separate Einverständniserklärung von den Patienten unterschrieben. Wenn sich die Patienten dafür entschieden keine weiteren subkutanen Fettgewebsentnahmen vornehmen zu lassen, hatte dies keinen Ausschluss aus der Studie zur Folge. Für die Entnahme des subkutanen Fettgewebes unter Lokalanästhesie erhielten die Studienteilnehmer eine Aufwandsentschädigung von 50€.

Die Teilnahmebereitschaft der Patienten betrug bereits beim zweiten Nachsorgetermin (12 W) nur noch 64 % (Abb. 21). Trotz der ausdrücklichen Empfehlung des operierenden Arztes, diese Nachsorgetermine wahrzunehmen, sind viele Patienten nach erfolgreicher OP entweder gar nicht mehr oder nur sporadisch, oft bei akuten Beschwerden, in die Sprechstunde ins Klinikum Großhadern gekommen. Alle Patienten die nicht zu den Nachsorgeterminen erschienen sind, konnten dementsprechend auch nicht für das Follow-up der Studie gewonnen werden.



**Abbildung 21: Teilnahmebereitschaft der Patienten zu den Nachbeobachtungsterminen**

B: verfügbare Blutproben, FG: verfügbare Fettgewebsproben, n: Fallzahl, n.a.: keine Proben entnommen



## **3.2 Klinische und metabolische Charakterisierung der Studienpatienten**

### **3.2.1 Beschreibung der Patientenkollektivs**

Die 25 Studienteilnehmer waren zwischen 23 und 62 Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen BMI von 52,8 kg/m<sup>2</sup> (Tab. 21). Die Geschlechterverteilung betrug 17:8 (Frauen:Männer), d.h. 68 % des Studienkollektivs waren Frauen und 32 % Männer. Alle Patienten hatten eine abdominale Adipositas (Bauchumfang bei ♀ > 88 cm, bei ♂ > 102 cm) mit einem durchschnittlichen Bauchumfang von 140,2 cm (Tab. 21 und 22). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich Alter, Bauchumfang, Übergewicht und BMI.

Von den 25 rekrutierten Studienteilnehmern erlitt ein Patient eine postoperative Lungenembolie, in deren Folge er am 2. postoperativen Tag verstarb (Tab. 23).

Die präoperativ vorgenommene ASA-Risikoklassifikation (ASA: American Society of Anesthesiologists) zur Abschätzung des perioperativen Risikos (Einstufung erfolgt in Schweregrade 1 bis 6) ergab bei allen Studienpatienten einen Schweregrad von 3 (ASA 3: Patient mit Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung).

Tabelle 21: Anthropometrische und klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs

Parameter		n	Mittelwert (Min – Max)
Alter [Jahre]	gesamt	25	41,9 (23,0 – 62,0)
	Frauen	17	41,2 (23,0 – 62,0)
	Männer	8	43,4 (32,0 – 57,0)
Gewicht [kg]	gesamt	25	152,2 (100,0 – 230,0)
	Frauen	17	141,1 (100,0 - 188,5)
	Männer	8	176,0 (137,0 – 230,0)
Bauchumfang [cm]	gesamt	22	140,2 (109,0 – 180,0)
	Frauen	15	135,7 (109,0 – 174,0)
	Männer	7	149,9 (126,0 – 180,0)
Übergewicht [kg]	gesamt	25	86,0 (42,7 - 149,1)
	Frauen	17	80,4 (42,7 - 127,6)
	Männer	8	97,8 (58,5 - 149,1)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	gesamt	25	52,8 (40,3 - 77,6)
	Frauen	17	52,7 (40,3 – 73,0)
	Männer	8	52,9 (40,5 - 77,6)
Krankenhausaufenthalt [Tage]	gesamt	25	12,4 (6,00 – 77,0)
	Frauen	17	13,0 (7,00 – 77,0)
	Männer	8	11,1 (6,00 – 30,0)

n: Fallzahl, Min: Minimum, Max: Maximum, BMI: Body-Mass-Index

Tabelle 22: Verteilung der individuellen Adipositas-Klassifikation der Studienteilnehmer

Klassifikation der Adipositas		n	Anteil <sup>1,2,3</sup>
Adipositasgrad III (BMI 40-49,9)	gesamt	10	40,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	6	35,3 % <sup>2</sup>
	Männer	4	50,0 % <sup>3</sup>
Super Adipositas (BMI 50-59,9)	gesamt	10	40,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	8	47,1 % <sup>2</sup>
	Männer	2	25,0 % <sup>3</sup>
Super Super Adipositas (BMI >60)	gesamt	5	20,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	3	17,6 % <sup>2</sup>
	Männer	2	25,0 % <sup>3</sup>

n: Fallzahl, BMI: Body-Mass-Index, <sup>1</sup>prozentualer Anteil aller Studienteilnehmer, <sup>2</sup>prozentualer Anteil aller teilnehmenden Frauen, <sup>3</sup>prozentualer Anteil aller teilnehmenden Männer,

Tabelle 23: Spezifische klinische Parameter der Studienteilnehmer

Spezifische klinische Parameter		n	Anteil <sup>1,2,3</sup>
30 Tage Letalität	gesamt	1	4,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	0	0,0 % <sup>2</sup>
	Männer	1	12,5 % <sup>3</sup>
Komplikationen innerhalb von 7 Tagen postoperativ	gesamt	2	8,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	1	5,9 % <sup>2</sup>
	Männer	1	12,5 % <sup>3</sup>
<b>Postoperative Komplikationen</b>			
Klammernahtinsuffizienz	gesamt	1	4,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	1	5,9 % <sup>2</sup>
	Männer	0	0,0 % <sup>3</sup>
Lungenembolie mit MOV	gesamt	1	4,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	0	0,0 % <sup>2</sup>
	Männer	1	12,5 % <sup>3</sup>

n: Fallzahl, MOV: Multiorganversagen, <sup>1</sup>prozentualer Anteil aller Studienteilnehmer, <sup>2</sup>prozentualer Anteil aller teilnehmenden Frauen, <sup>3</sup>prozentualer Anteil aller teilnehmenden Männer

### 3.2.1.1 Verteilung der Komorbiditäten

Mit 76 % war die arterielle Hypertonie die am meisten vertretene Komorbidität innerhalb des Studienkollektivs, gefolgt von Schlaf-Apnoe-Syndrom, Hyperlipidämie, Hyperurikämie und Typ-2-Diabetes mit 36 %. Eine Hypothyreose wurde bei 7 von 25 Patienten diagnostiziert und war damit die am wenigsten auftretende Komorbidität (Tab. 24).

Pro Studienteilnehmer wurden durchschnittlich 2,7 Komorbiditäten diagnostiziert. Die Männer zeigten mit 3,3 diagnostizierten Komorbiditäten pro Studienteilnehmer ein deutlich ausgeprägteres Bild der Adipositas im Gegensatz zu den Frauen mit durchschnittlich 2,5 diagnostizierten Komorbiditäten pro Studienteilnehmer.

Tabelle 24: Verteilung der Komorbiditäten im Gesamtkollektiv zu Beginn der Studie

Komorbiditäten		n	Anteil <sup>1,2,3</sup>
arterielle Hypertonie	gesamt	19	76,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	12	70,6 % <sup>2</sup>
	Männer	7	87,5 % <sup>3</sup>
Schlaf-Apnoe-Syndrom	gesamt	13	52,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	7	41,2 % <sup>2</sup>
	Männer	6	75,0 % <sup>3</sup>
Hyperlipidämie	gesamt	10	40,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	7	41,2 % <sup>2</sup>
	Männer	3	37,5 % <sup>3</sup>
Hyperurikämie	gesamt	10	40,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	5	29,4 % <sup>2</sup>
	Männer	5	62,5 % <sup>3</sup>
Typ-2-Diabetes mellitus	gesamt	9	36,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	5	29,4 % <sup>2</sup>
	Männer	4	50,0 % <sup>3</sup>
Hypothyreose	gesamt	7	28,0 % <sup>1</sup>
	Frauen	6	35,3 % <sup>2</sup>
	Männer	1	12,5 % <sup>3</sup>

n: Fallzahl, <sup>1</sup>prozentualer Anteil aller Studienteilnehmer, <sup>2</sup>prozentualer Anteil aller teilnehmenden Frauen, <sup>3</sup>prozentualer Anteil aller teilnehmenden Männer

### 3.2.2 Die Entwicklung der anthropometrischen und metabolischen Parameter über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten

Die **anthropometrischen Merkmale** (BMI, Gewicht, Bauchumfang (gemessen zwischen dem unteren Rippenrand und dem Beckenkamm in der horizontalen Ebene), Übergewicht, Übergewichtsabnahme, BMI-Verlust, Verlust des überschüssigen BMI) der Patienten haben sich über den Beobachtungszeitraum alle signifikant verändert (Tab. 25). Beim Ausgangs- und Endgewicht gab es signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern, wobei die Männer zu beiden Zeitpunkten ein höheres Gewicht aufwiesen, erwartungsgemäß bedingt durch die signifikant größere Körperhöhe der Männer (Mittelwert: ♀ 1,64 m versus ♂ 1,83 m;  $p = <0,001$ ; t-Test). Ebenfalls signifikant unterschiedlich war der Bauchumfang nach 12 Monaten, dieser betrug bei den Frauen 95,2 cm und bei den Männern 113,8 cm.

Als zusätzlicher anthropometrischer Parameter wurde die **Waist to Height Ratio** berechnet (WHtR, dt. Taille-zu-Größe-Verhältnis; Bauchumfang [cm] geteilt durch Größe [cm]). Die dadurch gewonnene Aussage über die Verteilung des Körperfetts ermöglicht gegenüber dem BMI eine bessere Beurteilung der gesundheitlichen Relevanz des Übergewichts. Für < 40-Jährige sollte der Wert < 0,5, bei 40- bis 50-jährigen sollte er zwischen 0,5 und 0,6 und bei > 50-jährigen bei 0,6 liegen. Sehr muskulöse Männer weisen beispielsweise einen hohen BMI auf, aber eine geringe WHtR (Schneider et al. 2010).

Als Ausgangswert für die Berechnung des **Übergewichts** (Excess Weight (EW) = Differenz aus aktuellem Gewicht und Idealgewicht) wurde das Idealgewicht nach den Metropolitan Tables (Metropolitan Insurance, 1983), wie beschrieben von Deitel and Greenstein in 'Recommendations for reporting weight loss' (Deitel and Greenstein 2003) ermittelt. Die Angabe des **Verlustes des Übergewichtes (Excess Weight Loss, %EWL)** und des **Verlustes des überschüssigen BMI (Excess BMI Loss, %EBMIL)** wurden ebenfalls nach den Empfehlungen von Deitel et al. vorgenommen. Die Berechnungen erfolgten wie nachstehend angegeben:

$$\%EWL = ((\text{Ausgangsgewicht} - \text{Follow-up-Gewicht})/\text{Ausgangsgewicht}) * 100$$

$$\%BMIL = ((\text{Ausgangs-BMI} - \text{Follow-up-BMI})/\text{Ausgangs-BMI}) * 100$$

$$\%EBMIL = 100 - ((\text{Follow-up-BMI} - 25)/(\text{Ausgangs-BMI} - 25)) * 100$$

Nach bariatrischen Operationen von super-adipösen Patienten (BMI > 60) ist die absolute Anzahl der verlorenen Kilos größer, aber der prozentuale Übergewichtsverlust (%EWL) oft kleiner als bei Patienten mit moderater Adipositas (wie z.B. bei einem BMI zwischen 40 und 50). Deshalb ist es notwendig, die Angaben zum Gewichtsverlust in Relation zum Ausgangsgewicht zu setzen und den Gewichtsverlust nicht in der absoluten Kilogramm-Zahl darzustellen.

Die Parameter des **Glukosestoffwechsels** (Glukose, HbA<sub>1c</sub>, C-Peptid) reduzierten sich ebenfalls innerhalb des Beobachtungszeitraums signifikant. Der Glukoseausgangs- und Endwert sowie die C-Peptid Konzentration nach 12 Monaten wiesen geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Sie waren bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen.

Änderungen im **Fettstoffwechsel** waren gekennzeichnet durch die signifikante Abnahme der Triglyzeridkonzentration (lediglich der Triglyzeridausgangswert hat sich signifikant zwischen den Geschlechtern unterschieden). Das High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin hat sich nach 12 Monaten signifikant erhöht und hatte damit auch eine signifikante Änderung im Verhältnis Low Density Lipoprotein (LDL)/HDL-Cholesterin zur Folge.

Lipoprotein(a)-Plasmaspiegel ab 30 mg/dl gelten als erhöht und sind mit einem steigenden Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall verbunden. Die vorliegende Kohorte zeigte zu Beginn der Studie (präoperativer Wert) eine erhöhte Lp(a)-Konzentration von durchschnittlich 35,6 mg/dl, die sich nach 12 Monaten auf eine physiologische Konzentration von 22,7 mg/dl reduzierte. Die Unterschiede sind allerdings am ehesten aufgrund der großen Streuung sowie der geringen Fallzahl nicht signifikant.

Alle **Leberenzyme** hatten sich innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten signifikant reduziert. Hier waren die Geschlechtsunterschiede ausgeprägter. Die  $\gamma$ GT-Werte präoperativ sowie nach 12 Monaten, die GPT-Ausgangswerte, sowie die GOT-Werte nach 12 Wochen und 12 Monaten waren bei den Männern im Vergleich zu den Frauen signifikant höher.

Die Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und Harnsäurekonzentrationen waren ebenfalls innerhalb von 12 Monaten signifikant gesunken.

## Ergebnisse

Tabelle 25: Entwicklung der anthropometrischen und metabolischen Parameter über den Beobachtungszeitraum präoperativ bis 12 Monate

	n	Präoperativ	n	1 Woche	n	6 Wochen	n	12 Wochen	n	6 Monate	n	12 Monate	p-Wert
	<b>Anthropometrische Parameter</b>												
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	25	52,8 (40,3 - 77,6) <sup>a,c</sup>	16	52,7 (39,0 - 75,1) <sup>d</sup>	16	46,1 (34,8 - 74,1)	16	41,8 (31,4 - 56,8) <sup>a</sup>	13	38,7 (29,7 - 50,0) <sup>b,d</sup>	15	33,3 (23,7 - 46,1) <sup>c,d</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
Frauen	17	52,7 (40,3 - 73,0)	10	52,4 (41,6 - 71,5)	10	43,7 (34,8 - 59,0)	11	41,2 (31,4 - 56,8)	9	38,6 (29,7 - 50,0)	10	32,0 (23,7 - 40,9)	> 0,050
Männer	8	52,9 (40,5 - 77,6)	6	53,2 (39,0 - 75,1)	6	50,1 (35,0 - 74,1)	5	43,0 (33,7 - 55,2)	4	39, (30,0 - 44,9)	5	35,8 (27,8 - 46,1)	
<b>Gewicht [kg]</b>	25	152,2 (100,0 - 230,0) <sup>a,b</sup>	16	152,7 (112,0 - 222,6)	16	135,7 (86,9 - 211,0)	16	119,6 (87,5 - 172,0)	13	116,9 (77,0 - 185,0) <sup>a</sup>	15	96,6 (61,5 - 167,4) <sup>b</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
Frauen	17	141,1 (100,0 - 188,5) <sup>†</sup>	10	139,8 (112,0 - 184,0)	10	119,3 (86,9 - 179,0) <sup>†</sup>	11	112,9 (87,5 - 172,0)	9	105,2 (77,0 - 150,5)	10	86,0 (61,5 - 124,0) <sup>†</sup>	<b>&lt; 0,050<sup>†</sup></b>
Männer	8	176,0 (137,0 - 230,0) <sup>†</sup>	6	174,1 (132,1 - 222,6)	6	162,9 (118,0 - 211,0) <sup>†</sup>	5	134,4 (114,0 - 159,5)	4	134,7 (99,9 - 185,0)	5	117,9 (90,0 - 167,4) <sup>†</sup>	
<b>Bauchumfang [cm]</b>	22	140,2 (109,0 - 180,0) <sup>a</sup>	16	141,7 (109,0 - 186,0) <sup>b</sup>	16	131,4 (102,0 - 184,0) <sup>c</sup>	16	116,8 (94,0 - 146,0)	13	114,5 (89,0 - 170,0)	14	101,9 (83,0 - 135,0) <sup>a,c</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
Frauen	15	135,7 (109,0 - 174,0)	11	134,2 (109,0 - 171,0)	10	121,3 (102,0 - 155,0)	11	112,0 (94,0 - 144,0)	9	107,3 (89,0 - 140,0)	9	95,2 (83,0 - 123,0) <sup>†</sup>	<b>0,019<sup>†</sup></b>
Männer	7	149,9 (126,0 - 180,0)	5	158,2 (132,0 - 186,0)	6	148,3 (114,0 - 184,0)	5	127,4 (111,0 - 146,0)	4	130,8 (117,0 - 170,0)	5	113,8 (97,0 - 135,0) <sup>†</sup>	
<b>Übergewicht [kg]</b>	25	86,0 (42,7 - 149,1) <sup>a,c</sup>	16	86,7 (53,6 - 142,2)	16	68,6 (29,6 - 139,2) <sup>d</sup>	16	54,2 (25,4 - 106,1) <sup>a</sup>	13	47,5 (18,1 - 96,3) <sup>b</sup>	13	28,3 (2,60 - 60,1) <sup>c,d</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
Frauen	17	80,4 (42,7 - 127,6)	10	80,5 (57,9 - 124,6)	10	58,3 (29,6 - 113,1)	11	51,8 (25,4 - 106,1)	9	43,9 (18,1 - 84,6)	10	25,8 (2,60 - 58,1)	> 0,050
Männer	8	97,8 (58,5 - 149,1)	6	96,9 (53,6 - 142,2)	6	85,7 (39,5 - 139,2)	5	59,6 (35,5 - 89,6)	4	55,6 (21,4 - 96,3)	3	36,5 (13,6 - 60,1)	
<b>Waist-to-Height-Ratio</b>	22	0,82 (0,65 - 1,01) <sup>a,c</sup>	16	0,84 (0,69 - 1,11) <sup>e-g</sup>	16	0,77 (0,62 - 1,10) <sup>h</sup>	16	0,69 (0,56 - 0,87) <sup>a,e</sup>	13	0,67 (0,56 - 0,84) <sup>b,f</sup>	14	0,60 (0,51 - 0,74) <sup>c,g,h</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
Frauen	15	0,83 (0,65 - 1,01)	11	0,82 (0,69 - 1,02)	10	0,74 (0,63 - 0,89)	11	0,68 (0,56 - 0,83)	9	0,65 (0,56 - 0,80)	9	0,58 (0,51 - 0,71)	> 0,050
Männer	7	0,81 (0,68 - 0,92)	5	0,87 (0,72 - 1,11)	6	0,82 (0,62 - 1,10)	5	0,72 (0,60 - 0,87)	4	0,70 (0,64 - 0,84)	5	0,63 (0,54 - 0,74)	
<b>Übergewichts-abnahme [kg]</b>	-	-	16	6,43 (2,00 - 12,0) <sup>a,c</sup>	16	16,1 (9,00 - 26,0) <sup>d,e</sup>	16	28,0 (16,5 - 59,5) <sup>a,f</sup>	13	40,1 (23,0 - 58,0) <sup>b,d</sup>	13	55,2 (31,0 - 89,0) <sup>c,e,f</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
Frauen	-	-	10	6,15 (2,00 - 12,0)	10	14,9 (9,00 - 26,0)	11	24,0 (16,5 - 34,0)	9	37,6 (23,0 - 49,0)	10	49,8 (31,0 - 64,5)	> 0,050
Männer	-	-	6	6,90 (4,90 - 10,8)	6	18,1 (9,90 - 24,9)	5	36,8 (23,0 - 59,5)	4	45,8 (37,1 - 58,0)	3	73,3 (55,0 - 89,0)	
<b>Übergewichts-abnahme [%]</b>	-	-	16	7,47 (2,35 - 14,8) <sup>a,c</sup>	16	21,4 (6,64 - 36,0) <sup>d,e</sup>	16	35,4 (13,5 - 49,6) <sup>a,f</sup>	13	48,1 (31,0 - 73,0) <sup>b,d</sup>	13	68,7 (42,5 - 96,1) <sup>c,e,f</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
Frauen	-	-	10	7,74 (2,35 - 14,8)	10	22,3 (7,75 - 35,96)	11	34,0 (13,5 - 49,6)	9	48,1 (31,0 - 73,0)	10	68,5 (42,5 - 96,1)	> 0,050
Männer	-	-	6	7,03 (4,63 - 9,65)	6	19,9 (6,64 - 32,48)	5	38,2 (34,5 - 40,8)	4	48,3 (31,9 - 63,4)	3	69,3 (59,7 - 80,2)	

## Ergebnisse

	n	Präoperativ	n	1 Woche	n	6 Wochen	n	12 Wochen	n	6 Monate	n	12 Monate	p-Wert
<b>BMI-Verlust [%]</b>		-	16	4,18 (1,5 - 8,33) <sup>a-c</sup>	16	11,1 (4,52 - 19,12) <sup>d,e</sup>	16	19,0 (8,8 - 27,2) <sup>a,f</sup>	13	26,6 (17,3 - 38,9) <sup>b,d</sup>	13	37,7 (23,3 - 51,2) <sup>c,e,f</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
Frauen		-	10	4,38 (1,5 - 8,33)	10	11,5 (5,04 - 19,12)	11	18,1 (8,8 - 25,)	9	27,0 (17,3 - 38,9)	10	37,0 (23,3 - 51,2)	> 0,050
Männer		-	6	3,84 (3,15 - 5,84)	6	10,5 (4,52 - 13,87)	5	20,9 (16,8 - 27,2)	4	25,8 (19,6 - 31,4)	3	39,9 (37,9 - 41,1)	
<b>überschüssiger BMI-Verlust [%]</b>		-	16	8,09 (2,46 - 16,3) <sup>a-c</sup>	16	23,8 (6,67 - 40,78) <sup>d,e</sup>	16	39,0 (14,6 - 58,4) <sup>a,f</sup>	13	53,0 (33,7 - 88,4) <sup>b,d</sup>	13	75,6 (46,6 - 116,3) <sup>c,e,f</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
Frauen		-	10	8,45 (2,46 - 16,3)	10	25,3 (8,42 - 40,78)	11	38,4 (14,6 - 58,4)	9	53,5 (33,7 - 88,4)	10	76,8 (46,6 - 116,3)	> 0,050
Männer		-	6	7,48 (4,65 - 9,88)	6	21,4 (6,67 - 36,29)	5	40,3 (36,3 - 43,9)	4	51,9 (35,4 - 70,9)	3	71,8 (60,0 - 85,9)	
<b>Parameter des Glukosemetabolismus</b>													
<b>Glukose [mg/dl]</b>	23	118,4 (82,0 - 323,0) <sup>a</sup>	18	100,1 (55,0 - 217,0)	13	99,5 (84,0 - 131,0)	17	94,8 (77,0 - 124,0)	14	92,7 (79,0 - 128,0)	15	89,5 (67,0 - 126,0) <sup>a</sup>	<b>0,026</b>
Frauen	15	101,1 (82,0 - 216,0) <sup>†</sup>	11	88,8 (55,0 - 106,0)	9	97,2 (84,0 - 111,0)	12	90,8 (77,0 - 112,0) <sup>†</sup>	10	87,5 (79,0 - 97,0)	10	84,1 (67,0 - 108,0) <sup>†</sup>	<b>&lt; 0,050<sup>†</sup></b>
Männer	8	150,9 (103,0 - 323,0) <sup>†</sup>	7	117,9 (66,0 - 217,0)	4	104,8 (93,0 - 131,0)	5	104,4 (89,0 - 124,0) <sup>†</sup>	4	105,8 (91,0 - 128,0)	5	100,2 (85,0 - 126,0) <sup>†</sup>	
<b>HbA1c [%]</b>	20	6,35 (5,10 - 11,0) <sup>a,b</sup>	5	6,86 (5,20 - 10,9)	10	5,46 (4,90 - 6,00)	16	5,47 (4,80 - 7,00)	14	5,41 (4,80 - 7,00) <sup>a</sup>	14	5,21 (4,60 - 7,40) <sup>b</sup>	<b>0,002</b>
Frauen	12	5,81 (5,10 - 7,90)	3	5,50 (5,20 - 5,70)	9	5,44 (4,90 - 6,00)	11	5,40 (4,80 - 5,80)	10	5,31 (4,80 - 6,00)	9	5,14 (4,90 - 5,50)	> 0,050
Männer	8	7,16 (5,20 - 11,0)	2	8,90 (6,90 - 10,9)	1	5,60 (5,60 - 5,60)	5	5,62 (5,00 - 7,00)	4	5,68 (5,00 - 7,00)	5	5,34 (4,60 - 7,40)	
<b>C-Peptid [ng/ml]</b>	17	3,88 (0,50 - 10,8)	15	3,50 (1,40 - 8,90)	13	4,52 (1,80 - 14,0) <sup>a</sup>	14	3,13 (1,30 - 5,50)	11	4,03 (1,30 - 13,4)	11	1,98 (1,10 - 3,30) <sup>a</sup>	<b>0,006</b>
Frauen	11	3,62 (1,30 - 7,40)	9	3,00 (1,40 - 4,60)	9	3,67 (1,80 - 6,30)	10	3,08 (1,40 - 5,50)	8	3,30 (1,30 - 8,10)	7	1,67 (1,10 - 2,10) <sup>†</sup>	<b>0,006<sup>†</sup></b>
Männer	6	4,35 (0,50 - 10,8)	4	6,43 (3,60 - 14,0)	4	3,25 (1,30 - 5,20)	3	5,97 (1,40 - 13,4)	4	2,53 (2,10 - 3,30)	4	2,53 (2,10 - 3,30) <sup>†</sup>	
<b>Parameter des Fettstoffwechsels</b>													
<b>Triglyzeride [mg/dl]</b>	22	163,2 (68,0 - 332,0) <sup>a,b</sup>		n.a.		n.a.	16	123,3 (69,0 - 173,0)	14	98,5 (60,0 - 169,0) <sup>a</sup>	14	99,4 (46,0 - 174,0) <sup>b</sup>	<b>0,004</b>
Frauen	14	129,9 (68,0 - 229,0) <sup>†</sup>		n.a.		n.a.	11	118,8 (69,0 - 173,0)	10	89,9 (60,0 - 125,0)	9	84,4 (46,0 - 142,0)	<b>0,004<sup>†</sup></b>
Männer	8	221,5 (136,0 - 332,0) <sup>†</sup>		n.a.		n.a.	5	133,0 (87,0 - 155,0)	4	120,0 (67,0 - 169,0)	5	126,2 (77,0 - 174,0)	
<b>Cholesterin [mg/dl]</b>	22	203,6 (150,0 - 338,0)		n.a.		n.a.	16	191,4 (136,0 - 355,0)	14	193,3 (140,0 - 301,0)	14	197,5 (117,0 - 297,0)	0,063
Frauen	14	210,1 (164,0 - 338,0)		n.a.		n.a.	11	199,0 (149,0 - 355,0)	10	206,6 (162,0 - 301,0)	9	209,4 (158,0 - 297,0)	> 0,050
Männer	8	192,1 (150,0 - 240,0)		n.a.		n.a.	5	174,8 (136,0 - 207,0)	4	160,0 (140,0 - 203,0)	5	176,0 (117,0 - 234,0)	



## Ergebnisse

	n	Präoperativ	n	1 Woche	n	6 Wochen	n	12 Wochen	n	6 Monate	n	12 Monate	p-Wert
<b>HDL-Cholesterin [mg/dl]</b>	22	45,9 (30,0 - 90,0) <sup>a</sup>		n.a.		n.a.	15	47,4 (30,0 - 78,0)	14	48,4 (31,0 - 77,0)	14	59,4 (37,0 - 92,0) <sup>a</sup>	<b>0,032</b>
Frauen	14	50,1 (34,0 - 90,0) <sup>†</sup>		n.a.		n.a.	11	51, (30,0 - 78,0) <sup>†</sup>	10	52,4 (36,0 - 77,0) <sup>†</sup>	9	64,0 (44,0 - 92,0)	<b>&lt; 0,050<sup>†</sup></b>
Männer	8	38,4 (30,0 - 51,0) <sup>†</sup>		n.a.		n.a.	4	37,5 (30,0 - 41,0) <sup>†</sup>	4	38,3 (31,0 - 45,0) <sup>†</sup>	5	51,0 (37,0 - 71,0)	
<b>LDL-Cholesterin [mg/dl]</b>	22	133,5 (71,0 - 241,0)		n.a.		n.a.	15	127,4 (89,0 - 272,0)	14	127,1 (88,0 - 225,0)	14	121,7 (56,0 - 223,0)	0,621
Frauen	14	139,8 (97,0 - 241,0)		n.a.		n.a.	11	129,5 (90,0 - 272,0)	10	136,0 (90,0 - 225,0)	9	130,3 (94,0 - 223,0)	> 0,050
Männer	8	122,5 (71,0 - 163,0)		n.a.		n.a.	4	121,5 (89,0 - 153,0)	4	105,0 (88,0 - 140,0)	5	106,2 (56,0 - 148,0)	
<b>LDL/HDL-Cholesterin</b>	22	3,09 (1,08 - 4,97) <sup>a</sup>		n.a.		n.a.	15	2,83 (1,42 - 5,10)	14	2,73 (1,38 - 3,94)	14	2,14 (1,14 - 3,60) <sup>a</sup>	<b>0,030</b>
Frauen	14	2,99 (1,08 - 4,97)		n.a.		n.a.	11	2,68 (1,42 - 5,10)	10	2,72 (1,38 - 3,94)	9	2,16 (1,21 - 3,60)	> 0,05
Männer	8	3,27 (1,69 - 4,66)		n.a.		n.a.	4	3,23 (2,83 - 3,92)	4	2,76 (2,10 - 3,11)	5	2,09 (1,14 - 3,12)	
<b>LP(a) [mg/dl]</b>	20	35,6 (4,99 - 162,0)		n.a.		n.a.	13	32,8 (5,00 - 151,0)	11	38,3 (5,00 - 160,0)	13	22,7 (4,99 - 62,0)	0,727
Frauen	13	44,2 (4,99 - 162,0)		n.a.		n.a.	9	38,4 (5,00 - 151,0)	7	44,7 (5,00 - 160,0)	8	26,5 (4,99 - 62,0)	> 0,05
Männer	7	19,7 (4,99 - 80,0)		n.a.		n.a.	4	20,3 (7,00 - 55,0)	4	27,0 (5,00 - 70,0)	5	16,6 (4,99 - 45,0)	
<b>Steatoseparameter (Leberenzyme)</b>													
<b>GPT [U/l]</b>	23	46,4 (13,0 - 146,0) <sup>a,b</sup>		n.a.		n.a.	17	26,6 (8,00 - 62,0)	14	18,6 (9,00 - 48,0) <sup>a</sup>	15	16,3 (7,00 - 26,0) <sup>b</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
Frauen	15	34,7 (13,0 - 86,0) <sup>†</sup>		n.a.		n.a.	12	21,5 (8,00 - 39,0) <sup>†</sup>	10	15,6 (9,00 - 25,0)	10	14,4 (7,00 - 25,0)	<b>&lt; 0,015<sup>†</sup></b>
Männer	8	68,4 (27,0 - 146,0) <sup>†</sup>		n.a.		n.a.	5	39,0 (26,0 - 62,0) <sup>†</sup>	4	26,3 (16,0 - 48,0)	5	20,2 (11,0 - 26,0)	
<b>GOT [U/l]</b>	23	32,3 (14,0 - 108,0) <sup>a,b</sup>		n.a.		n.a.	17	22,9 (11,0 - 49,0)	14	19,4 (9,00 - 45,0) <sup>a</sup>	15	18,8 (10,0 - 27,0) <sup>b</sup>	<b>0,005</b>
Frauen	15	25,5 (14,0 - 42,0)		n.a.		n.a.	12	18,8 (11,0 - 34,0) <sup>†</sup>	10	16,7 (9,00 - 26,0)	10	16,8 (10,0 - 25,0) <sup>†</sup>	<b>&lt; 0,020<sup>†</sup></b>
Männer	8	45,0 (20,0 - 108,0)		n.a.		n.a.	5	32,8 (22,0 - 49,0) <sup>†</sup>	4	26,0 (11,0 - 45,0)	5	22,8 (17,0 - 27,0) <sup>†</sup>	
<b>γGT [U/l]</b>	23	48,0 (18,0 - 153,0) <sup>a</sup>		n.a.		n.a.	17	41,9 (10,0 - 232,0)	14	21,7 (7,00 - 73,0) <sup>a</sup>	15	30,9 (9,00 - 85,0)	<b>0,007</b>
Frauen	15	36,9 (18,0 - 136,0) <sup>†</sup>		n.a.		n.a.	12	29,7 (10,0 - 93,0)	10	18,1 (7,00 - 31,0)	10	20,6 (9,00 - 59,0) <sup>†</sup>	<b>&lt; 0,024<sup>†</sup></b>
Männer	8	69,0 (26,0 - 153,0) <sup>†</sup>		n.a.		n.a.	5	71,2 (21,0 - 232,0)	4	30,8 (11,0 - 73,0)	5	51,6 (28,0 - 85,0) <sup>†</sup>	

## Ergebnisse

	n	Präoperativ	n	1 Woche	n	6 Wochen	n	12 Wochen	n	6 Monate	n	12 Monate	p-Wert
<b>Fibrinolyse</b>													
<b>PAI-1 [ng/ml]</b>	12	55,0 (12,0 – 181,0) <sup>a</sup>	16	44,8 (19,0 – 78,0)	13	42,0 (15,0 – 88,0)	12	44,1 (15,0 – 92,0)	8	18,8 (4,60 – 36,0) <sup>a</sup>	9	31,1 (13,0 – 59,0)	<b>0,025</b>
Frauen	7	60,4 (12,0 – 181,0)	10	44,6 (19,0 – 75,0)	9	41,9 (15,0 – 88,0)	9	39,9 (20,0 – 76,0)	4	21,8 (11,0 – 36,0)	6	37, (13,0 – 59,0)	> 0,050
Männer	5	47,4 (37,0 – 58,0)	6	45,0 (19,0 – 78,0)	4	42,3 (15,0 – 64,0)	3	56,7 (15,0 – 92,0)	4	15,9 (4,60 – 26,0)	3	19,3 (13,0 – 26,0)	
<b>Hyperurikämieparameter</b>													
<b>Harnsäure [mg/dl]</b>	20	6,77 (3,90 – 10,0) <sup>a</sup>		n.a.		n.a.	16	5,84 (3,50 - 7,60)	14	5,72 (3,70 - 8,10)	14	5,32 (3,20 - 8,40) <sup>a</sup>	<b>0,017</b>
Frauen	13	6,41 (3,90 – 10,0)		n.a.		n.a.	11	5,51 (3,50 - 7,20)	10	5,37 (3,70 - 6,90)	9	4,54 (3,20 - 5,50)	> 0,050
Männer	7	7,43 (6,30 - 9,60)		n.a.		n.a.	5	6,56 (5,80 - 7,60)	4	6,60 (5,40 - 8,10)	5	6,72 (5,60 - 8,40)	

n: Fallzahl, BMI: Body-Mass-Index, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, LP: Lipoprotein, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase,  $\gamma$ GT: Gamma-Glutamyltransferase, PAI-1: Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1, n.a.: Wert nicht verfügbar. Mittelwert (Minimum – Maximum), <sup>a-f</sup> Werte mit gleichen Hochbuchstaben unterscheiden sich signifikant voneinander (OneWay-ANOVA), <sup>†</sup> Mann-Whitney-U Test (Männer versus Frauen)

Zur Untersuchung des Einflusses des präoperativen BMI auf die Veränderung der anthropometrischen Merkmale nach 12 Monaten wurden die Patienten anhand ihres BMI in die BMI Gruppen I bis III (Tab. 26) eingeteilt.

Die Patienten in der Gruppe mit dem höchsten Ausgangs-BMI (BMI-Gruppe III) hatten erwartungsgemäß präoperativ den größten Bauchumfang, die ungünstigste Waist-to-Height-Ratio (WHtR; Taille-zu-Größe-Verhältnis) und die ungünstigste Leptin/Adiponektin Ratio ( $p < 0,05$ , Tab. 25). Der HbA<sub>1c</sub>-Wert war in allen Gruppen erhöht ( $> 6,0\%$ , (Thomas 2005)), am stärksten in der BMI-Gruppe II.

Nach 12 Monaten unterschieden sich der Verlust des Übergewichts (Excess Weight Loss, EWL), der Verlust des überschüssigen BMI (Excess BMI Loss, EBMIL) sowie die WHtR signifikant. Die Gruppe mit dem geringsten Ausgangs-BMI (BMI Gruppe I) verlor dabei prozentual das meiste Übergewicht und hatte somit auch die größte Reduktion des überschüssigen BMI (Excess BMI Loss, EBMIL) zu verzeichnen.

Die günstigste WHtR lag 12 Monate nach der Operation in der BMI-Gruppe II vor. Damit erzielt die BMI-Gruppe II (Alter in Jahren:  $45,80 \pm 10,32$  ( $n=10$ )) mit einer WHtR von  $0,54 \pm 0,02$  auch das beste Ergebnis, da der Sollwert für die WHtR bei 40- bis 50-jährigen idealerweise zwischen 0,5 und 0,6 liegen sollte (Tab. 26).

In der BMI-Gruppe I (Alter in Jahren:  $40,2 \pm 11,2$  ( $n=5$ )) liegt der WHtR-Wert mit  $0,62 \pm 0,06$  ebenso über dem Sollwert wie in der BMI-Gruppe III (Alter in Jahren:  $37,40 \pm 12,84$  ( $n=10$ )) mit  $0,67 \pm 0,08$  (Sollwert für unter 40-Jährige von  $< 0,5$ ). Das Alter zwischen den 3 BMI-Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant voneinander ( $p = 0,393$ ).

### **Unterschiede im Fettgewebe zwischen den BMI Gruppen**

Interessanterweise war die subkutane PPAR $\gamma$  Genexpression in der Gruppe mit dem höchsten Ausgangs-BMI (BMI-Gruppe III) am niedrigsten (BMI-Gruppe I:  $151,6 \pm 44,9$  ( $n=10$ ), BMI-Gruppe II:  $139,6 \pm 50,7$  ( $n=10$ ), BMI-Gruppe III:  $83,4 \pm 13,7 [2^{(\Delta CT)} (x 10^{-3})]$  ( $n=5$ );  $p = 0,025$ ).

Eine verminderte PPAR Expression führt man unter anderem auf die verminderte Anzahl an Mitochondrien in der Muskulatur und des geringeren Verhältnis von oxidativen Muskelfasern Typ 1 zu Typ 2 zurück. Typ 2-Muskelfasern haben eine geringere Mitochondrienanzahl als Typ 1-Muskelfasern (Blaschke et al. 2006).

Es konnte ebenfalls ein Unterschied in der Fractalkine Konzentration (*Fractalkine fördert im Fettgewebe Adipöser die Inflammation u.a. durch Rekrutierung von Entzündungszellen (Monozyten)* (Shah et al. 2011)) im subkutanen Fettgewebe zwischen den Gruppen beobachtet werden (BMI-Gruppe I:  $37,9 \pm 10,8$  ( $n=10$ ), BMI-Gruppe II:  $37,9 \pm 10,8$  ( $n=9$ ), BMI-Gruppe III:  $43,1 \pm 6,97$  [ng/mg Protein] ( $n=5$ )). BMI Gruppe II und III unterscheiden sich signifikant voneinander ( $p=0,027$ ).

Alle Parameter (siehe Übersicht in Tab. 5), die in der folgenden Tabelle (Tab. 26) nicht dargestellt oder im Text nicht erwähnt sind, lagen über dem Signifikanzniveau von 0,050.

Tabelle 26: Einfluss des präoperativen BMI auf die Veränderung der anthropometrischen Merkmale nach 12 Monaten

	n	BMI Gruppe I (BMI $\geq$ 40-49,9)	n	BMI Gruppe II (BMI $\geq$ 50-59,9)	n	BMI Gruppe III (BMI > 60)	p-Wert
<b>Präoperative Charakterisierung der Gruppe</b>							
<b>Alter [Jahre]</b>	5	40,2 $\pm$ 11,2	10	45,8 $\pm$ 10,3	10	37,4 $\pm$ 12,8	0,393
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	10	44,4 $\pm$ 3,26	10	53,4 $\pm$ 2,61	5	68,3 $\pm$ 6,82	<b>0,000</b>
<b>Bauchumfang [cm]</b>	9	128,2 $\pm$ 14,7	9	140,7 $\pm$ 20,5	4	166,0 $\pm$ 7,10	<b>0,012</b>
<b>Waist-to-Height-Ratio (WHtR)</b>	9	0,74 $\pm$ 0,06	9	0,83 $\pm$ 0,07	4	0,98 $\pm$ 0,04	<b>0,001</b>
<b>HbA1c [%]</b>	8	6,04 $\pm$ 2,01	7	6,71 $\pm$ 1,74	5	6,34 $\pm$ 0,93	<b>0,042</b>
<b>Leptin/Adiponektin Ratio</b>	10	1,41 $\pm$ 1,85	10	1,22 $\pm$ 0,86	5	0,33 $\pm$ 0,18	<b>0,048</b>
<b>Veränderungen nach 12 Monaten</b>							
<b>Übergewichtsverlust [%]</b>	5	82,0 $\pm$ 9,91 <sup>a</sup>	5	60,4 $\pm$ 15,1	3	60,1 $\pm$ 7,66 <sup>a</sup>	<b>0,043<sup>a</sup></b>
<b>überschüssiger BMI-Verlust [%]</b>	5	94,0 $\pm$ 15,1	5	65,3 $\pm$ 16,3	3	62,2 $\pm$ 6,50	<b>0,030</b>
<b>Waist-to-Height-Ratio (WHtR)</b>	6	0,62 $\pm$ 0,06	5	0,54 $\pm$ 0,02	3	0,67 $\pm$ 0,08	<b>0,011</b>

n: Fallzahl, BMI: Body-Mass-Index, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, mit <sup>a</sup> versehener P-Wert gilt nur für die ebenfalls mit einem <sup>a</sup> versehene Gruppe, ansonsten gilt der p-Wert für alle 3 Gruppen (Kruskal-Wallis-Test), bei allen nicht in der Tabelle oder im Text aufgeführten Parametern aus Tab. 5 lag das Signifikanzniveau > 0,050

### 3.2.2.1 Korrelationen zwischen den anthropometrischen und metabolischen Parametern

Eine Übersicht über die **Korrelationen** zwischen den anthropometrischen und metabolischen Parametern zum *präoperativen Zeitpunkt* und *12 Monate nach der Operation* ist in Abb. 22 graphisch dargestellt.

Signifikant positive Korrelationen ergaben sich präoperativ erwartungsgemäß zwischen den anthropometrischen Parametern Bauchumfang, Übergewicht, Gewicht und BMI. HbA<sub>1c</sub>, C-Peptid sowie PAI-1 korrelieren ebenfalls signifikant positiv mit der WHtR, dem Übergewicht, Bauchumfang und BMI. Dagegen konnten bei den präoperativen Parametern des Fettstoffwechsels Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und LP(a) keine signifikanten Korrelationen festgestellt werden, mit Ausnahme der Korrelation von LP(a) mit der WHtR ( $r = 0,61$ ).

Die präoperativen Harnsäurekonzentrationen im Plasma korrelierten positiv mit Bauchumfang, Übergewicht, Gewicht und BMI. Ebenso wurden signifikante Korrelationen zwischen den präoperativen Fettstoffwechselfparametern Triglyzeride und dem Verhältnis der Gesamtcholesterinkonzentration (TC) zur HDL-Cholesterinkonzentration (TC/HDL-Ratio) im Blut festgestellt.

Das Leberenzym Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT) korrelierte präoperativ signifikant mit Bauchumfang, Übergewicht und Gewicht, sowie der Triglyzerid- und Harnsäurekonzentration. Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) korrelierte positiv mit der Triglyzeridkonzentration und negativ mit der TC/HDL-Ratio. Dagegen konnten bei der präoperativ gemessenen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) keinerlei signifikante Korrelationen festgestellt werden.

Der Bauchumfang nach 12 Monaten korrelierte signifikant positiv mit den präoperativen Parametern HbA<sub>1c</sub>, C-Peptid, Harnsäure und  $\gamma$ GT. Ebenfalls signifikante Korrelationen zeigten sich zwischen dem absoluten Übergewichtsverlust (kg) nach 12 Monaten und den präoperativen Parametern HbA<sub>1c</sub>, HDL-Cholesterin ( $r = -0,65$ ), Harnsäure und GOT. Beim prozentualen Übergewichtsverlust (%EWL) nach 12 Monaten konnten außer der erwarteten negativen Korrelation mit dem präoperativen BMI ( $r = -0,68$ ) keinerlei signifikante Zusammenhänge festgestellt werden. Der BMI nach 12 Monaten korrelierte mit der präoperativen C-Peptid-Konzentration signifikant positiv.

Die Korrelation der metabolischen und anthropometrischen Parameter mit Alter und Krankenhausaufenthalt erbrachte keinerlei signifikante Ergebnisse (Daten nicht dargestellt).

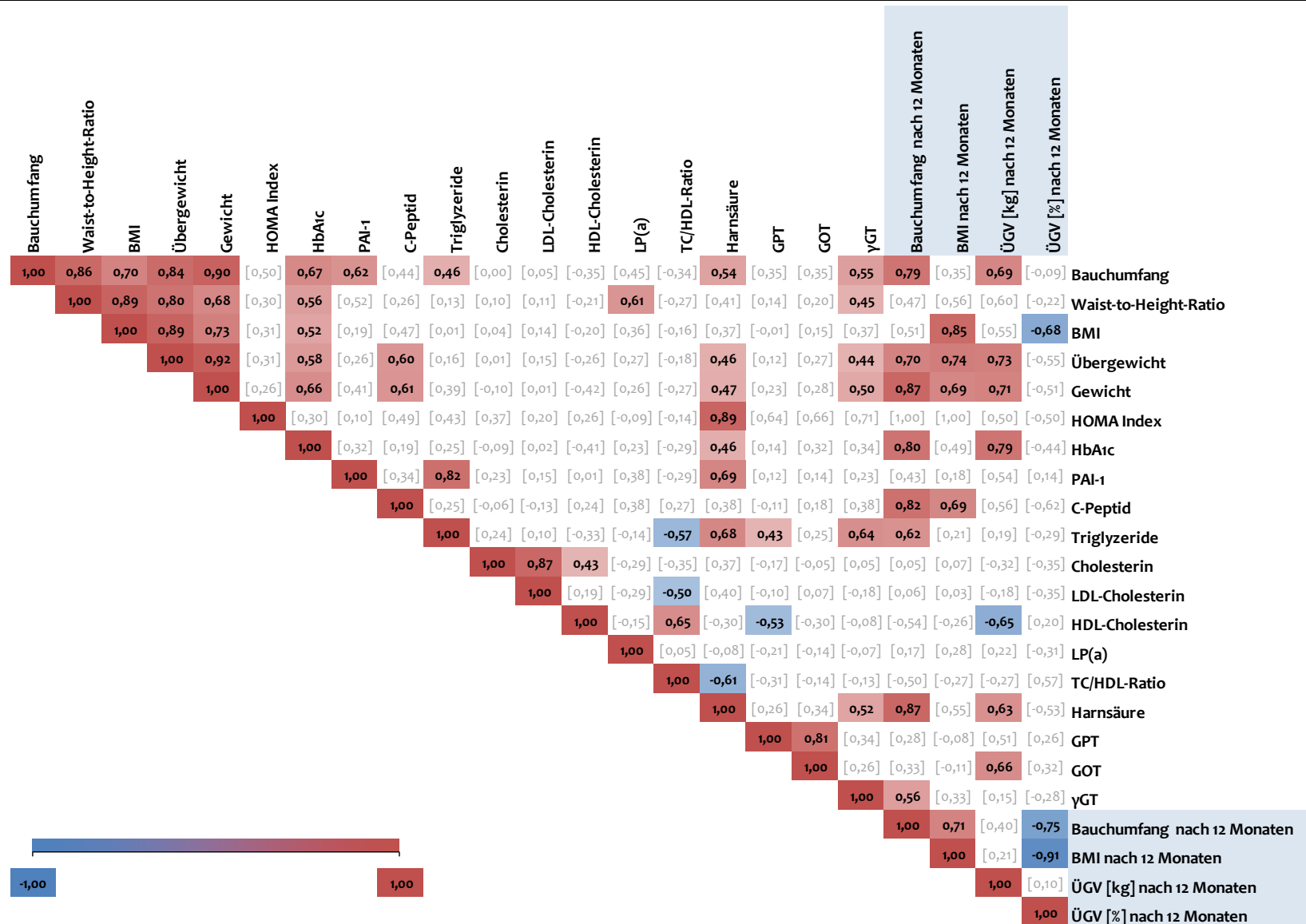


Abbildung 22: Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) der anthropometrischen und metabolischen Parameter zum präoperativen Zeitpunkt und 12 Monate postoperativ (hellblau hinterlegt).

BMI: Body-Mass-Index, HbA1c: Glykohämoglobin, HOMA: Homeostasis Model Assessment, PAI-1: Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1, LDL: Low-density Lipoprotein, HDL: High-density Lipoprotein, LP: Lipoprotein, TC: Total Cholesterin, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, γGT: Gamma-Glutamyltransferase, ÜGV: Übergewichtsverlust; farbig hervorgehobene r-Werte sind signifikant (p < 0,05, Spearman-Korrelation), Die Einheiten der dargestellten Parameter sind identisch mit den Angaben aus Tab. 25

### 3.2.2.2 Entwicklung der Risikofaktoren für Komorbiditäten

Dass bereits eine geringe Gewichtsabnahme zu einer messbaren Verringerung des Risikofaktorenprofils führt (SIGN 1996), konnten wir bei unseren Patienten sehr gut beobachten. Die Studienteilnehmer haben im Durchschnitt 36 % ihres Gesamtgewichts bzw. 68 % ihres Übergewichts verloren und erreichten dadurch deutliche Verbesserung bei den Risikofaktoren (Tab. 27).

Tabelle 27: Positive Auswirkungen der Gewichtsreduktion

Parameter		tatsächliche Senkung	Senkung laut Literatur (SIGN 1996)
<b>Typ-2-Diabetes mellitus</b>	Glukose	-24,4 %	-50 %
	HbA1c	-18,0 %	-1-2 %
<b>Blutfette</b>	Gesamtcholesterin	-3,0 %	-10 %
	LDL-Cholesterin	-8,8 %	-15 %
	HDL-Cholesterin	+29,4 %	+8 %
	Triglyzeride	-39,1 %	-30 %
<b>Fibrinolyse</b>	PAI-1	-43,5 %	-30 %

HbA1c: Glykohämoglobin, LDL: Low-density Lipoprotein, HDL: High-density Lipoprotein, PAI-1: Plasminogenaktivator-inhibitor Typ 1

### 3.2.3 Einfluss der Komorbiditäten auf anthropometrischen Merkmale, Zytokinkonzentration und Genexpression zum präoperativen Zeitpunkt

Untersucht wurde der Einfluss der Komorbiditäten Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), Hypertonie, Hypothyreose, Hyperlipidämie, Hyperurikämie und Schlaf-Apnoe-Syndrom (Tab. 24, Kapitel 3.2.1.1) auf die anthropometrischen Merkmale (zu Beginn und nach 12 Monaten), die Zytokinsekretion im Serum und im Fettgewebe sowie die Genexpression im Fettgewebe zu Beginn der Studie.

Es scheint einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den anthropometrischen Merkmalen, der Zytokinkonzentration und der Genexpressionsstärke und dem Auftreten der Komorbiditäten T2DM und Hypertonie zu geben (Tab. 28-29). Es konnte dagegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Komorbiditäten Hypothyreose, Hyperlipidämie, Hyperurikämie und Schlaf-Apnoe-Syndrom auf die anthropometrischen Merkmale, Zytokine und Genexpression festgestellt werden.

### **Hypertonie**

Die Gruppe der Hypertoniker ('Hypertonie' Tab. 28) umfasste alle Patienten (n=19) bei denen eine Hypertonie diagnostiziert wurde. Alle Patienten in dieser Gruppe wurden wegen ihrer Hypertonie medikamentös behandelt.

BMI, Gewicht, Übergewicht und Bauchumfang waren in der Hypertoniker-Gruppe präoperativ signifikant höher. Auch 12 Monate nach dem Eingriff waren Bauchumfang und BMI noch signifikant höher als in der Nicht-Hypertoniker-Gruppe ('keine Hypertonie' Tab. 28). Die Hypertoniker hatten zudem nach 12 Monaten gegenüber den Nicht-Hypertonikern signifikant weniger ihres prozentualen Übergewichts verloren. Die HbA<sub>1c</sub>-, C-Peptid-,  $\gamma$ GT- und Harnsäure-Werte waren in der Nicht-Hypertoniker-Gruppe ebenfalls signifikant geringer.

Die Fractalkine-Konzentration war im viszeralen Fettgewebe in der Nicht-Hypertoniker-Gruppe um fast 40 % verringert. Im viszeralen Fettgewebe war die Genexpression von NF $\kappa$ B, ERN1 und EIF2AK3 bei den Patienten ohne diagnostizierte Hypertonie gegenüber den Hypertonikern verringert, wohingegen die TLR4 Expression erhöht war.

Die Expression des subkutanen NF $\kappa$ B war in der Nicht-Hypertoniker-Gruppe ebenfalls verringert.

In der folgenden Tabelle (Tab. 28) sind nur die signifikanten Werte dargestellt, alle anderen untersuchten Parameter (Übersicht in Tab. 5), die nicht in der Tabelle oder im Text erwähnt wurden, lagen über dem Signifikanzniveau von 0,050.



Tabelle 28: Einfluss der Komorbidität Hypertonie auf anthropometrischen Merkmale, Zytokine und Genexpression zum präoperativen Zeitpunkt und nach 12 Monaten

	n	Hypertonie	n	keine Hypertonie	p-Wert
	<b>präoperativ</b>				
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	19	55,4 ± 9,5	6	44,6 ± 4,55	0,004
<b>Gewicht [kg]</b>	19	162,2 ± 31,5	6	120,8 ± 14,4	0,001
<b>Übergewicht [kg]</b>	19	94,7 ± 27,35	6	58,6 ± 11,4	0,001
<b>Bauchumfang [cm]</b>	17	145,5 ± 20,5	5	122,0 ± 9,51	0,011
<b>HbA1c [%]</b>	17	6,54 ± 1,72	3	5,27 ± 0,06	0,012
<b>C-Peptid [ng/ml]</b>	13	4,37 ± 2,52	4	2,28 ± 0,83	0,023
<b>γGT [U/l]</b>	17	54,9 ± 40,3	6	28,5 ± 14,5	0,044
<b>Harnsäure [mg/dl]</b>	16	7,16 ± 1,41	4	5,18 ± 1,20	0,029
	<b>viszerale Fettgewebe</b>				
<b>Fractalkine [ng/mg Protein]</b>	6	35,4 ± 13,6	18	21,7 ± 3,70	0,012
<b>NFKB [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)</b>	5	6,23 ± 3,5	19	3,42 ± 1,22	0,024
<b>ERN1 [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)</b>	6	3,08 ± 1,39	18	1,89 ± 1,09	0,047
<b>TLR4 [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)</b>	6	23,0 ± 7,40	18	18,3 ± 5,28	0,040
<b>EIF2AK3 [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)</b>	6	6,49 ± 2,76	19	4,45 ± 1,24	0,036
	<b>subkutanes Fettgewebe</b>				
<b>NFKB [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)</b>	6	5,89 ± 1,80	18	4,39 ± 1,53	0,047
	<b>12 Monate postoperativ</b>				
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	11	35,7 ± 6,15	4	26,5 ± 2,75	0,026
<b>Übergewichtsverlust [%]</b>	9	61,7 ± 12,3	4	84,2 ± 9,43	0,011
<b>Bauchumfang [cm]</b>	10	108,2 ± 14,7	4	86,0 ± 2,45	0,002

n: Fallzahl, HbA1c: Glykohämoglobin, BMI: Body-Mass-Index, γGT: Gamma-Glutamyltransferase, ERN1: Endoplasmatisches Retikulum to nucleus signaling 1, EIF2AK3: Eukaryotischer Translation Initiierungs Factor 2-alpha Kinase 3, TLR4: Toll-like Receptor 4, NFKB: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells  
Mittelwert ± Standardabweichung, bei allen nicht in der Tabelle oder im Text aufgeführten Parametern aus Tab. 5 lag das Signifikanzniveau > 0,050 (Mann-Whitney-U Test)

### Typ-2-Diabetes mellitus

Die Diabetiker-Gruppe (T2DM, Tab. 29) umfasst alle Patienten (n=9) bei denen ein diagnostizierter Typ-2-Diabetes vorlag. Die Patienten dieser Gruppe hatten präoperativ erwartungsgemäß signifikant erhöhte Glukosekonzentrationen (159,9 ± 79,1 mg/dl versus 96,3 ± 10,2 mg/dl, p = 0,05) und HbA1c-Werte (7,97 ± 1,95 % versus 5,48 ± 0,24 %, p = 0,000).

BMI, Gewicht und Bauchumfang waren vor der Operation in der Diabetiker-Gruppe präoperativ signifikant höher. Das präoperative Übergewicht war in der Diabetiker-Gruppe mit  $102,3 \pm 32,5$  kg (n=9) tendenziell höher, als in der Nicht-Diabetiker-Gruppe mit durchschnittlich  $76,8 \pm 22,9$  kg (n=16, p = 0,057).

Der Übergewichtsverlust in kg war hingegen 12 Monate nach dem Eingriff in der Diabetiker-Gruppe signifikant höher als in der Nicht-Diabetiker-Gruppe, was auf das signifikant höhere Ausgangsgewicht der Diabetiker-Gruppe zurückzuführen ist. Die Nicht-Diabetiker-Gruppe hatte zu Beginn der Studie also generell weniger Übergewicht und hat dementsprechend auch weniger Gewicht verloren.

Die präoperativen IL6-Werte im Plasma waren ebenso wie die viszerale IL1 $\beta$  Konzentration in der Nicht-Diabetiker Gruppe signifikant niedriger. Dagegen war die subkutane PPAR $\gamma$  Genexpression bei den Nicht-Diabetikern erhöht.

In der folgenden Tabelle (Tab. 29) sind nur die signifikanten Werte dargestellt, alle anderen untersuchten Parameter (Übersicht in Tab. 5), die nicht in der Tabelle oder im Text erwähnt werden, lagen über dem Signifikanzniveau von 0,050.

Tabelle 29: Einfluss der Komorbidität Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) auf anthropometrischen Merkmale, Zytokine und Genexpression zum präoperativen Zeitpunkt und nach 12 Monaten

	n	T2DM	n	kein T2DM	p-Wert
	<b>präoperativ</b>				
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	9	57,4 ± 10,4	16	50,2 ± 8,57	0,049
<b>Gewicht [kg]</b>	9	171,6 ± 37,1	16	141,4 ± 26,4	0,023
<b>Bauchumfang [cm]</b>	7	157,3 ± 18,0	15	132,2 ± 17,5	0,014
<b>Harnsäure [mg/dl]</b>	6	8,05 ± 1,59	14	6,21 ± 1,25	0,026
<b>IL6 [pg/ml]</b>	6	9,27 ± 3,93	13	5,11 ± 2,46	0,029
	<b>viszerales Fettgewebe</b>				
<b>IL1β [pg/mg Protein]</b>	8	4,95 ± 2,57	16	3,12 ± 1,16	0,013
	<b>Genexpression im subkutanen Fettgewebe</b>				
<b>PPARγ [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)]</b>	9	108,6 ± 57,7	16	147,0 ± 39,2	0,049
	<b>12 Monate postoperativ</b>				
<b>Übergewichtsverlust [kg]</b>	9	69,0 ± 13,7	16	19,1 ± 12,8	0,032

n: Fallzahl, T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus, BMI: Body-Mass-Index, ILβ: Interleukin beta, PPARγ: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, Mittelwert ± Standardabweichung, bei allen nicht in der Tabelle oder im Text aufgeführten Parametern aus Tab. 5 lag das Signifikanzniveau > 0,050 (Kruskal-Wallis-Test)

### 3.2.4 Metabolisch gesunde versus metabolisch ungesunde Adipöse

Metabolisch gesunde Adipöse sind definiert als eine Population, die einen BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> aufweist und somit den Grenzwert zur Adipositas überschreitet, jedoch als metabolisch gesund eingestuft wird, weil sie keine anderen kardiovaskulären Risikofaktoren aufweist (Stefan et al. 2013).

Die Einteilung in metabolisch gesunde Adipöse (Metabolically Healthy Obese, MHO) und metabolisch ungesunde Adipöse (Metabolically Unhealthy Obese, MUHO) erfolgte nach etablierten Kriterien (Shaharyar et al.) und sind im Anhang ausführlich tabellarisch dargestellt (Tab. 44). Die für die Einteilung ausschlaggebenden metabolischen Risikofaktoren (MRF) wurden entsprechend den aktuellen NCEP ATP III-Kriterien wie folgt definiert: Triglyzeride ≥ 150 mg/dl, HDL-Cholesterin ≤ 40 mg/dl bei Männern bzw. ≤ 50 mg/dl bei Frauen, Blutdruck ≥ 130/85 mmHg oder Einnahme von Antihypertensiva und Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dl oder Einnahme antidiabetischer Medikamente. Patienten, die weniger als zwei der aufgeführten MRF aufwiesen, wurden als metabolisch gesund (MHO) und Patienten mit ≥ zwei MRF wurden als metabolisch ungesund eingestuft (MUHO) (Shaharyar et al. 2015).

Die Gruppe der MUHO starteten präoperativ mit einem signifikant höheren Gewicht, Übergewicht, WHtR und Bauchumfang. Sie hatten auch 12 Monate nach dem Eingriff noch einen signifikant höheren Bauchumfang als die Gruppe der MHO (Tab. 30). Zudem verloren sie innerhalb der 12 Monate tendenziell weniger Übergewicht als die Gruppe der MHO (Übergewichtsverlust bei der MHO-Gruppe:  $78,0 \pm 6,84$  % (n=4) und bei der MUHO-Gruppe:  $64,5 \pm 16,7$  % (n=9),  $p = 0,148$ ). So war 12 Monate nach der Operation der BMI in der MHO-Gruppe mit  $27,6 \pm 2,04$  kg/m<sup>2</sup> (n=4) tendenziell, aber nicht signifikant ( $p = 0,078$ ) niedriger als in der MUHO-Gruppe ( $35,3 \pm 6,80$  kg/m<sup>2</sup>; n=11).

Die Harnsäurekonzentration sowie der HBA<sub>1c</sub>-Wert waren präoperativ höher und das präoperative HDL-Cholesterin niedriger als bei den MHO.

Die TC/HDL-Ratio wies vor dem Eingriff bei den MHO ein günstigeres Verhältnis auf, die präoperativen Harnsäure- und  $\gamma$ GT-Werte waren niedriger als bei den MUHO.

Präoperativ konnten weder bei den Adipokinen im Serum und im Gewebe noch in der Stärke der Genexpression signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

In der folgenden Tabelle (Tab. 30) sind nur die signifikanten Werte dargestellt, alle anderen untersuchten Parameter (Übersicht in Tab. 5), die nicht in der Tabelle oder im Text erwähnt wurden, lagen über dem Signifikanzniveau von 0,050.

Tabelle 30: Vergleich der Gruppen nach metabolischer Gesundheit (MHO vs MUHO) nach Shaharyar et al. [2015] präoperativ und nach 12 Monaten

	n	MHO	n	MUHO	p-Wert
	<b>präoperativ</b>				
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	6	44,9 ± 3,94	19	55,3 ± 9,66	0,004
<b>HbA1c [%]</b>	4	5,28 ± 0,13	16	6,60 ± 1,75	0,005
<b>Glukose [mg/dl]</b>	6	92,0 ± 7,04	17	127,8 ± 61,5	0,044
<b>Gewicht [kg]</b>	6	121,3 ± 14,6	19	162,0 ± 31,7	0,001
<b>Übergewicht [kg]</b>	6	60,5 ± 12,5	19	94,1 ± 28,0	0,004
<b>Bauchumfang [cm]</b>	5	116,6 ± 6,69	17	147,1 ± 18,4	0,001
<b>Waist to Height Ratio (WHtR)</b>	5	0,71 ± 0,05	17	0,85 ± 0,10	0,005
<b>HDL-Cholesterin [mg/dl]</b>	5	61,6 ± 17,9	17	41,2 ± 8,94	0,006
<b>TC/HDL-Ratio</b>	5	0,31 ± 0,09	17	0,21 ± 0,04	0,011
<b>γGT [U/l]</b>	6	27,3 ± 15,2	17	55,4 ± 40,0	0,016
<b>Harnsäure [mg/dl]</b>	5	5,46 ± 1,24	15	7,20 ± 1,45	0,042
	<b>12 Monate postoperativ</b>				
<b>Bauchumfang [cm]</b>	4	88,0 ± 5,72	10	107,4 ± 15,7	0,014

n: Fallzahl, MUHO: metabolisch ungesunde Adipöse (Metabolically Unhealthy Obese), MHO: metabolisch gesunde Adipöse (Metabolically Healthy Obese), BMI: Body-Mass-Index, HbA1c: Glykohämoglobin, HDL: High Density Lipoprotein, TC: Gesamtcholesterin, γGT: Gamma-Glutamyltransferase, Mittelwert ± Standardabweichung, bei allen nicht in der Tabelle oder im Text aufgeführten Parametern aus Tab. 5 lag das Signifikanzniveau > 0,050 (Kruskal-Wallis-Test)

### 3.3 Zirkulierende Adipokine und Inflammationsmarker

#### 3.3.1 Fettgewebsspezifische Adipokine (Leptin & Adiponektin)

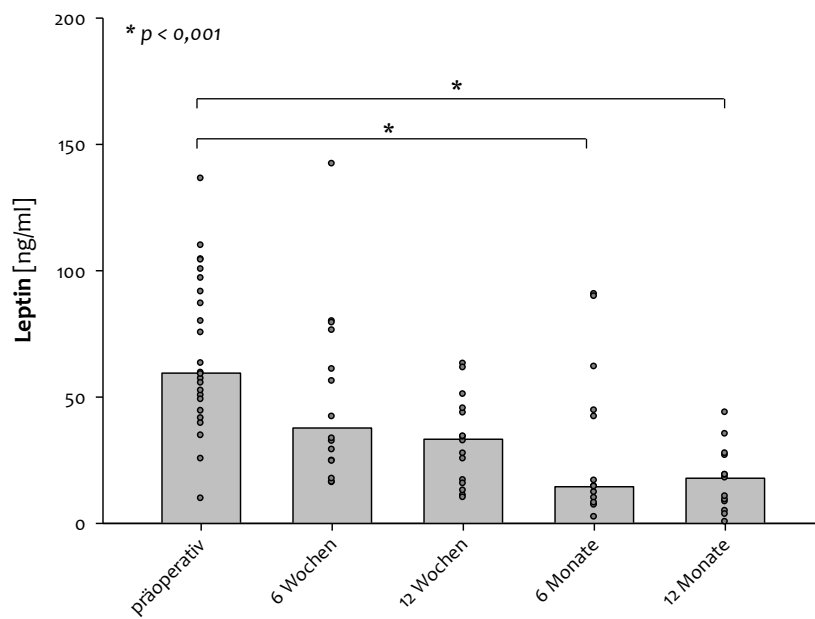
Das Fettgewebshormon **Leptin** reguliert die Nahrungsaufnahme und die Energiehomöostase. Es verbessert die periphere Insulinsensitivität, die pankreatische  $\beta$ -Zellfunktion und hemmt den Appetit (Rabe 2008). **Adiponektin** ist für die Regulation von Hunger und Nahrungsaufnahme sowie die Verbesserung der Insulinempfindlichkeit verantwortlich und wirkt zudem gefäßprotektiv. Der Plasmaspiegel ist bei adipösen und insulinresistenten Patienten vermindert, es kommt jedoch zum Wiederanstieg nach Gewichtsverlust (Hotta et al. 2000). Adiponektin und Leptin werden ausschließlich von Adipozyten sezerniert (Finucane et al. 2009).

Die Konzentration von Leptin im Serum reduzierte sich bei den Studienteilnehmern erwartungsgemäß innerhalb von 12 Monaten, aufgrund der Verringerung der Fettgewebsmasse, signifikant von 92,0 ng/ml auf 17,4 ng/ml (Abb. 23). Die Adiponektinkonzentration stieg nach 12 Monaten tendenziell um über 75 % von 6,3  $\mu$ g/ml auf 11,2  $\mu$ g/ml im Serum an ( $p = 0,069$ ) (Abb. 24).

Das Verhältnis der Serumkonzentration von Leptin zu Adiponektin (Leptin/Adiponektin-Ratio, LAR) kann einen Hinweis auf die Gefährdung der Fettgewebsfunktion geben (Finucane et al. 2009). Die LAR wurde wie folgt berechnet:  **$LAR = 1^{(Leptin [ng/ml] / Adiponektin [ng/ml])} * 100$** .

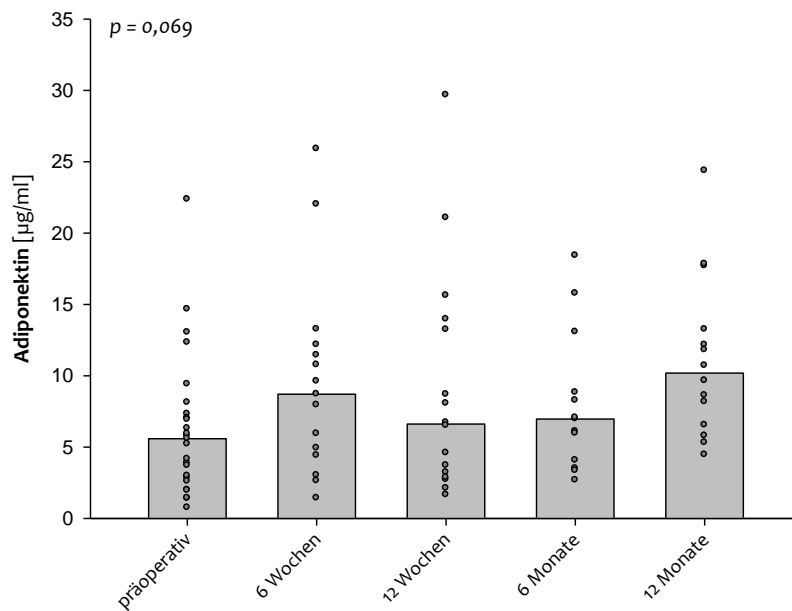
Wir konnten bei unseren Patienten eine signifikante Verbesserung der Leptin/Adiponektin-Ratio innerhalb von 12 Monaten beobachten (Abb. 25).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt werden.



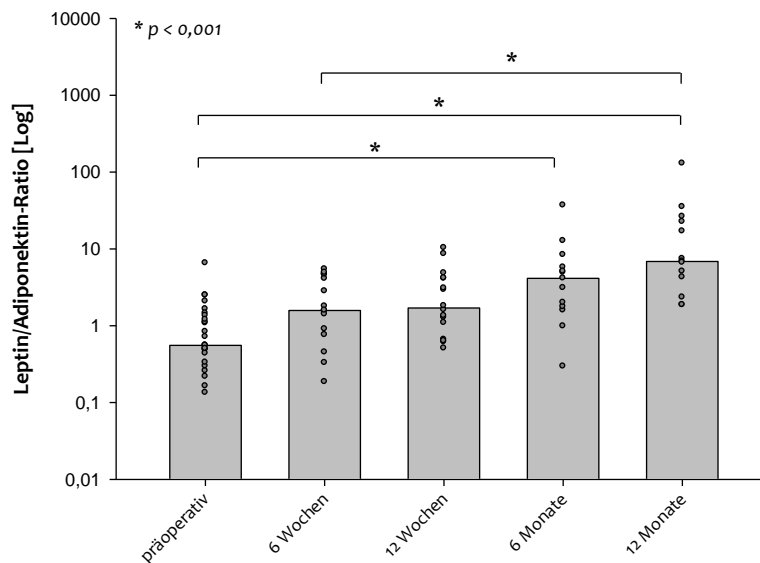
**Abbildung 23: Verlauf der Leptinplasmakonzentration über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

\* $p < 0,001$  zwischen den Gruppen präoperativ vs. 6 Monate, präoperativ vs. 12 Monate, Balken stellt den Mittelwert dar, ein Punkt stellt einen Einzelwert eines Patienten dar



**Abbildung 24: Verlauf der Adiponektinkonzentration über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, der Balken stellt den Mittelwert dar, jeder Punkt stellt einen Einzelwert eines Patienten dar



**Abbildung 25: Verlauf der Leptin/Adiponektin-Ratio über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

\* $p < 0,001$  zwischen den Gruppen präoperativ vs. 6 Monate, präoperativ vs. 12 Monate, 6 Wochen vs. 12 Monate, der Balken stellt den Mittelwert dar, jeder Punkt stellt einen Einzelwert eines Patienten dar

### 3.3.2 Inflammatorische Adipokine

#### 3.3.2.1 Immunstatus der Studienteilnehmer

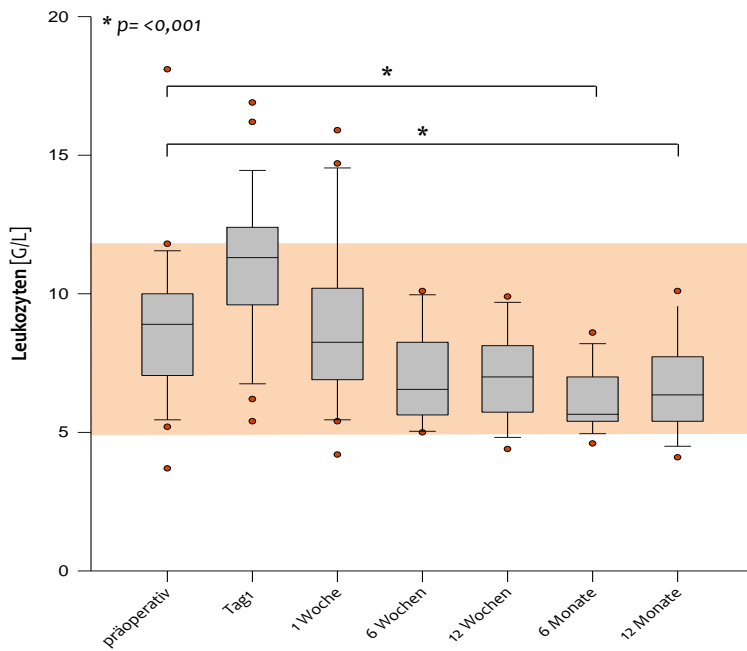
##### 3.3.2.1.1 Leukozyten

Um einen Hinweis auf eine eventuell bestehende akute Infektion (kann sich durch erhöhte Leukozytenzahl im Blut äußern) zum Zeitpunkt der Probenentnahme zu den Nachsorgeterminen bei unseren Patienten zu bekommen, haben wir über den gesamten Beobachtungszeitraum die Leukozytenkonzentration [G/L] bestimmt. Durch akute Infektionen kann es bei unseren gemessenen inflammatorischen Markern ebenfalls zu einem Anstieg kommen, der aber nicht im direkten Zusammenhang mit den Auswirkungen der Sleeve-Gastrektomie stehen muss und deshalb bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Mit Ausnahme des 1. postoperativen Tages (Tag 1) konnten keine erhöhten Werte ( $> 11$  G/L) festgestellt werden (Abb. 26). Die erhöhten Werte unmittelbar nach der Sleeve-Gastrektomie sind eine physiologische Reaktion auf den operativen Eingriff und erreichten innerhalb der 1. postoperativen Woche wieder präoperatives Niveau (Abb. 26). Nach 6 und 12 Monaten konnte sogar ein signifikantes Absinken der Leukozyten beobachtet werden, allerdings immer innerhalb des Normbereichs von 4 – 11 G/L (Thomas 2005).

Zwischen den Geschlechtern wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.





**Abbildung 26: Entwicklung der Leukozytenkonzentration prä- und postoperativ als Differentialdiagnostischer Parameter zum Ausschluss einer Infektion**

\* $p < 0,001$  zwischen den Gruppen präoperativ vs. 6 Monate, sowie präoperativ vs. 12 Monate

Die rechteckige Box stellt das 25%- bis 75%-Quantil inklusive Median (waagerechte Linie durch den Boxplot) dar, die Verlängerungen die ober- und unterhalb der Box abgehen stellen das Minimum bzw. das Maximum der beobachteten Werte dar, die Kreise außerhalb des Boxplot stellen die Ausreißer dar, der farbige Bereich kennzeichnet die Normwerte (4 – 11 G/L), statistische Unterschiede wurden mit Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks, mit anschließendem Mann-Whitney-U Test analysiert

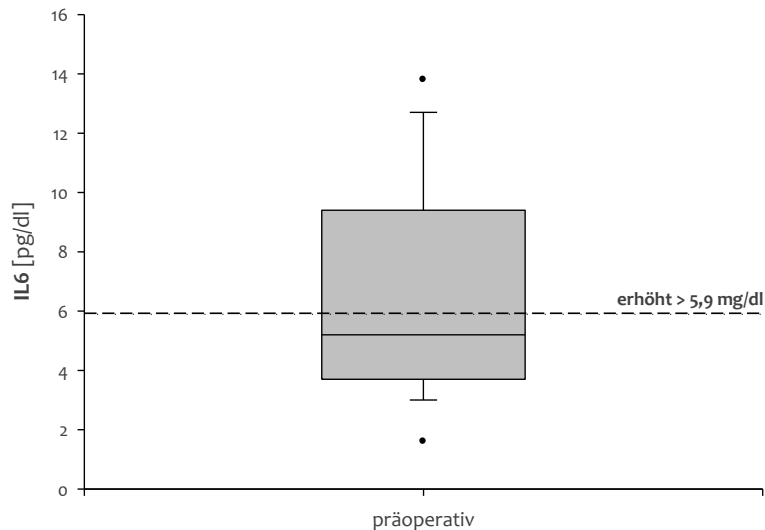
### 3.3.2.1.2 IL6 & Endotoxin Aktivität

Das proinflammatorische Zytokin Interleukin 6 (IL6) spielt eine zentrale Rolle beim Übergang von der angeboren zur erworbenen Immunität und ist an der Aktivierung des Immunsystems (bei Entzündungsgeschehen) maßgeblich beteiligt (Scheller et al. 2011). Das Fettgewebe sezerniert 10 – 35 % des zirkulierenden IL6, vor allem Adipozyten, die sich durch Hypertrophie vergrößern, werden für die vermehrte IL6 Produktion verantwortlich gemacht (Mohamed-Ali et al. 1997).

Der Median (Werte sind nicht normalverteilt) des präoperativen IL6-Wertes lag bei 5,20 pg/dl mit einem Minimum von 1,60 pg/dl und einer maximalen Ausprägung von 13,8 pg/dl (Abb. 27). Damit lag die IL6-Konzentration innerhalb der physiologischen Grenzen. Die Firma Siemens Healthcare (Messung erfolgte mit Hilfe des IMMULITE® Gerätes im Institut für Laboratoriumsmedizin) gibt für die Bestimmung der IL6-Konzentration im menschlichen Serum einen Grenzwert von 5,9 pg/ml an, alle Werte über diesem Grenzwert gelten als erhöht und können ein Indiz für eine ablaufende Entzündungsreaktion sein.

Aufgrund der in der Literatur zahlreich beschriebenen Studien über den Verlauf der IL6-Konzentration bei adipösen Patienten, die über anfänglich erhöhte IL6-Konzentration im Plasma berichten und dann mit zunehmender Gewichtsreduktion eine Abnahme des inflammatorischen

Markers beobachten konnten (Rabe 2008; Laimer et al. 2002) und der Tatsache, dass sich der präoperative IL6-Wert unserer Patienten im physiologischen Bereich befand, ist auf die Bestimmung über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten verzichtet worden.

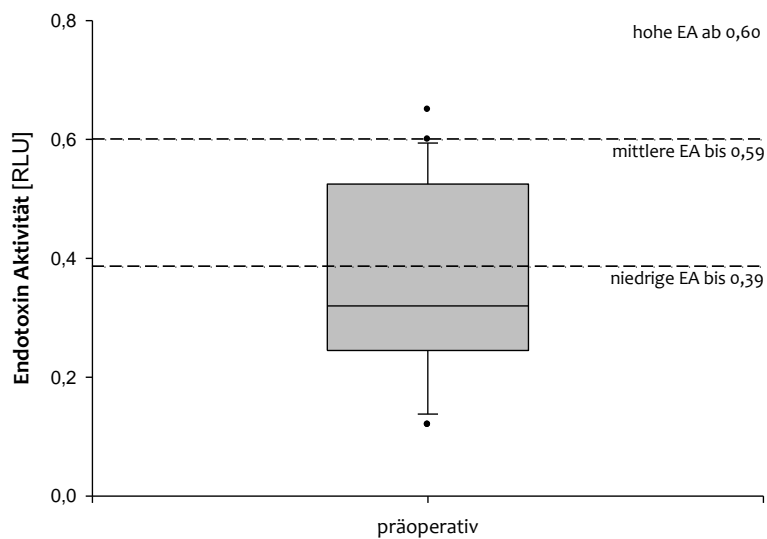


**Abbildung 27: Präoperativer Wert des Interleukin 6**

IL: Interleukin; die rechteckige Box stellt das 25%- bis 75%-Quantil inklusive Median (waagerechte Linie durch den Boxplot) dar, die Verlängerungen die ober- und unterhalb der Box abgehen, stellen das Minimum bzw. das Maximum der beobachteten Werte dar, die Kreise außerhalb des Boxplot stellen die Ausreißer dar

In experimentellen Adipositas-Modellen konnte man erhebliche Veränderungen in der Darmbarriere feststellen, die zu einer erhöhten Darmpermeabilität führen und somit eine Translokation von Lipopolysacchariden (= Endotoxine, Membranbestandteile von Darmbakterien) in den Blutstrom begünstigen. Die so entstandene metabolische Endotoxinämie (ME) scheint ein möglicher Auslöser für die „Low-Grade“-Entzündungsreaktion im Fettgewebe zu sein (Neves et al. 2013).

Der präoperative Ausgangswert der **Endotoxin Aktivität (EA)** lag im Mittel bei 0,37 RLU (Relative Light Units) mit einem Minimum von 0,12 und einer maximalen Ausprägung von 0,65 (Abb. 28). Somit lagen die Werte eines Großteils unserer Patienten im niedrigen Bereich (< 0,39 RLU), was den Angaben der Firma Spectral® (Hersteller des EA-Assays) als Definition für 'Gesunde' entspricht. Ermittelt wurden diese Referenzwerte innerhalb der klinischen Studie 'Multi-Center Endotoxin Detection in Critical Illness – MEDIC'. Der in der MEDIC Studie ermittelte EA- Wert von gesunden Probanden lag in 93 % der Fälle unter 0,4 RLU (Marshall et al. 2004).



**Abbildung 28: Präoperativer Wert der Endotoxin Aktivität (EA)**

RLU: Relative Light Units; die rechteckige Box stellt das 25%- bis 75%-Quantil inklusive Median (waagerechte Linie durch den Boxplot) dar, die Verlängerungen die ober- und unterhalb der Box abgehen stellen das Minimum bzw. das Maximum der beobachteten Werte dar, die Kreise außerhalb des Boxplot stellen die Ausreißer dar

### 3.3.2.1.3 Einfluss von IL6 und EA auf die Veränderung der anthropometrischen und inflammatorischen Parameter

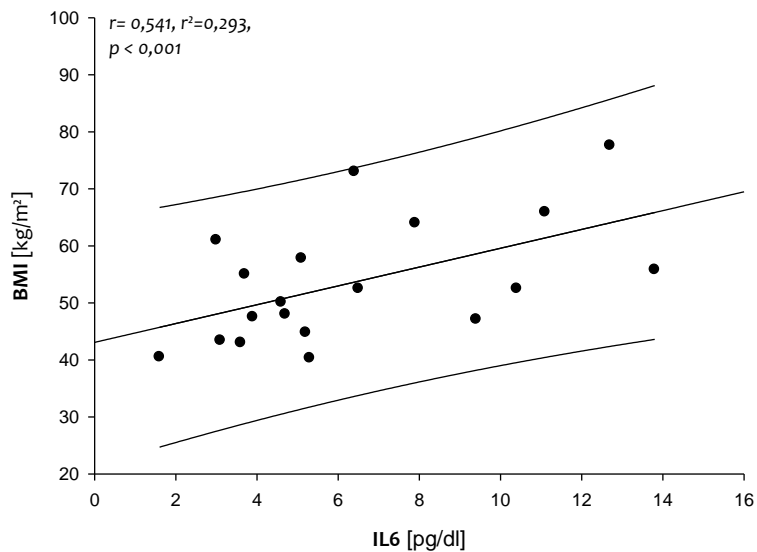
Zur Untersuchung eines möglichen Einflusses der präoperativen IL6-Konzentration auf die anthropometrischen und inflammatorischen Parameter wurden die Studienteilnehmer in 2 Gruppen eingeteilt. Die Studienteilnehmer der Gruppe 'IL6 hoch' mit IL6-Konzentrationen  $> 5,9$  pg/ml ( $n=11$ ) wiesen präoperativ einen höheren BMI, ein höheres Gewicht, mehr Übergewicht und einen größeren Bauchumfang als die Studienteilnehmer aus Gruppe 'IL6 niedrig' auf ( $\leq 5,9$  pg/ml) (Tab. 31).

C-Peptid, MCP-1 und die Leptin/Adiponektin Ratio waren in der 'IL6 niedrig'-Gruppe signifikant geringer. Der deutlichste Unterschied konnte bei der Leptin-Konzentration gefunden werden. Diese war in der 'IL6 hoch'-Gruppe um ein dreifaches höher (Tab. 31). Bauchumfang und BMI (Abb. 29) waren 12 Monate postoperativ in der 'IL6 niedrig'-Gruppe signifikant geringer (Tab. 31). In der folgenden Tabelle (Tab. 31) sind nur die signifikanten Werte dargestellt, alle anderen untersuchten Parameter (Übersicht in Tab. 5), die nicht in der Tabelle oder im Text erwähnt wurden, lagen über dem Signifikanzniveau von 0,050.

Tabelle 31: Einfluss der präoperativen IL6-Konzentration auf die anthropometrischen und inflammatorischen Parameter

	n	IL6 niedrig ( $\leq 5,9$ pg/ml)	n	IL6 hoch ( $> 5,9$ pg/ml)	p-Wert
<b>präoperativ</b>					
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	8	48,3 ± 7,00	11	61,1 ± 10,8	0,012
<b>HbA1c [%]</b>	8	5,95 ± 1,68	11	6,95 ± 1,63	0,033
<b>C-Peptid [ng/ml]</b>	8	2,98 ± 0,73	11	5,23 ± 3,21	0,040
<b>Gewicht [kg]</b>	8	143,1 ± 24,6	11	183,2 ± 31,7	0,005
<b>Übergewicht [kg]</b>	8	74,8 ± 20,1	11	114,6 ± 27,3	0,005
<b>Bauchumfang [cm]</b>	8	136,2 ± 12,9	11	156,3 ± 23,5	0,043
<b>MCP-1 [ng/ml]</b>	8	317,4 ± 124,2	11	488,9 ± 307,7	0,033
<b>Leptin [ng/ml]</b>	8	53,7 ± 22,4	11	160,4 ± 208,7	0,007
<b>Leptin/Adiponektin Ratio</b>	8	1,63 ± 1,74	11	0,39 ± 0,23	0,009
<b>subkutanes Gewebe</b>					
<b>MCP-1 [ng/mg Protein]</b>	8	312,8 ± 194,6	11	608,0 ± 308,4	0,027
<b>HIF1A [<math>2^{-(\Delta\Delta CT)}</math>] (<math>\times 10^{-3}</math>)</b>	8	31,1 ± 18,6	11	52,5 ± 29,7	0,034
<b>12 Monate postoperativ</b>					
<b>Bauchumfang [cm]</b>	8	97,4 ± 10,5	11	127,3 ± 6,66	0,017
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	8	31,7 ± 5,84	11	42,5 ± 3,09	0,024

n: Fallzahl, IL: Interleukin, BMI: Body-Mass-Index, HbA1c: Glykohämoglobin, MCP-1: Monocyte chemoattractant Protein-1, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, alpha subunit, Mittelwert ± Standardabweichung, Cut-off Level für die Gruppeneinteilung: IL6  $\leq$  bzw.  $>$  5,9 pg/ml, bei allen nicht in der Tabelle oder im Text aufgeführten Parametern aus Tab. 5 lag das Signifikanzniveau  $>$  0,050 (Mann-Whitney-U Test)



**Abbildung 29: Korrelation zwischen der präoperativen IL6-Konzentration und dem BMI 12 Monate postoperativ**  
 BMI: Body-Mass-Index, IL: Interleukin, r: Pearson Korrelationskoeffizient, äußere Begrenzung ist das 'Vorhersage-Intervall' (Prediction Band)

Um eine mögliche Auswirkung der präoperativen EA auf die anthropometrischen und inflammatorischen Parameter zu untersuchen, wurden die Studienpatienten anhand ihrer EA-Ausgangswerte in 2 Gruppen aufgeteilt. Die 1. Gruppe bildeten alle Patienten mit EA-Werten im normalen Bereich ( $EA \leq 0,39$  RLU, 'EA normal' Tab. 32), diese lagen im Mittel bei  $0,24 \pm 0,084$  RLU. Diese Gruppe umfasste 14 Studienteilnehmer. Die 2. Gruppe setzte sich aus 11 Patienten mit erhöhten EA-Werten zusammen ( $EA \geq 0,40$  RLU, 'EA erhöht' Tab. 32, Mittelwert: EA  $0,53 \pm 0,08$  RLU).

Die CRP-Konzentration war mit  $1,15 \pm 0,62$  mg/dl in der Gruppe 'EA normal' signifikant niedriger als in der Gruppe 'EA erhöht' mit  $1,95 \pm 0,88$  mg/dl ( $p = 0,036$ ).

Die präoperative Konzentration des HDL-Cholesterin war in der Gruppe 'EA normal' signifikant höher ( $52,3 \pm 15,3$  mg/dl) als in der Gruppe 'EA erhöht' ( $40,5 \pm 10,8$  mg/dl,  $p = 0,006$ ).

Die subkutane TLR4 Genexpression war in der Gruppe 'EA normal' ( $17,6 \pm 8,00 \cdot 2^{(-\Delta CT)} (x10^{-3})$ ) signifikant niedriger als in der Gruppe 'EA erhöht' ( $28,5 \pm 10,3 \cdot 2^{(-\Delta CT)} (x10^{-3})$ ,  $p = 0,008$ ). Im viszeralen Fettgewebe ist die Tendenz in Bezug auf die TLR4 Genexpression in beiden Gruppen ähnlich, allerdings nicht signifikant (Gruppe 1:  $20,9 \pm 8,40$  versus Gruppe 2:  $23,2 \pm 4,94 \cdot 2^{(-\Delta CT)} (x10^{-3})$ ).

Der prozentuale Übergewichtsverlust unterschied sich lediglich nach 12 Wochen signifikant ( $p = 0,07$ ). Erstaunlicherweise hatte die Gruppe 'EA normal' mit normalen präoperativen EA-Werten einen geringeren prozentualen Übergewichtsverlust von  $31,0 \pm 9,04$  % als die Gruppe 'EA erhöht' mit erhöhten präoperativen EA-Werten von  $42,6 \pm 5,03$  %. Das Ausgangsgewicht unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (Gruppe 1:  $150,7 \pm 25,3$  kg versus Gruppe 2:  $154,3 \pm 42,8$

kg). Allerdings war der prozentuale Übergewichtsverlust nach 12 Monaten in der Gruppe 'EA erhöht' mit erhöhten präoperativen EA-Werten immer noch höher ( $75,4 \pm 14,2\%$ ) als in der Gruppe 'EA normal' mit normalen präoperativen EA-Werten ( $62,9 \pm 15,1\%$ ), wenn auch nicht signifikant. Tendenziell war im viszeralen und subkutanen Fettgewebe zu erkennen, dass die Expression der in den UPR-Signalweg involvierten Gene (HSPA5, ERN1, ATF6, EIF2AK3) in der Gruppe mit den erhöhte EA-Ausgangswerten ebenfalls erhöht war, ebenso wie die NFκB Expression.

In der folgenden Tabelle (Tab. 32) sind nur die signifikanten Werte dargestellt, alle anderen untersuchten Parameter (Übersicht in Tab. 5), die nicht in der Tabelle oder im Text erwähnt wurden, lagen über dem Signifikanzniveau von 0,050. Alle Werte sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

**Tabelle 32: Einfluss der präoperativen Endotoxin Aktivität auf die anthropometrischen und inflammatorischen Parameter**

	n	EA normal ( $\leq 0,39$ RLU)	n	EA erhöht ( $\geq 0,40$ RLU)	p-Wert
	<b>präoperativ</b>				
<b>CRP [mg/dl]</b>	8	1,15 $\pm$ 0,62	11	1,95 $\pm$ 0,88	0,036
<b>HDL-Cholesterin [mg/dl]</b>	8	52,3 $\pm$ 15,3	11	40,5 $\pm$ 10,8	0,006
	<b>subkutanes Fettgewebe</b>				
<b>TLR4 [<math>2^{(-\Delta CT)}</math> (<math>\times 10^{-3}</math>)]</b>	8	17,6 $\pm$ 8,00	11	28,5 $\pm$ 10,3	0,008

n: Fallzahl, EA: Endotoxin Aktivität, RLU: Relative Light Units, CRP: C-reaktives Protein, HDL: High Density Lipoprotein, TLR4: Toll-like-Rezeptor 4, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Cut-off Level für die Gruppeneinteilung: IL6  $\leq$  bzw.  $>$  5,9 pg/ml, bei allen nicht in der Tabelle oder im Text aufgeführten Parametern aus Tab. 5 lag das Signifikanzniveau  $>$  0,050 (Mann-Whitney-U Test)

### 3.3.2.2 Resistin, Fractalkine, MCP-1

**Resistin** wird von Adipozyten und zum wesentlich größeren Teil von den mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) gebildet (Savage et al. 2001). Man nimmt an, dass es durch seinen inhibitorischen Effekt auf CD36, das Fettsäure Transport Protein 1 (FATP1), die Acetyl-CoA Carboxylase und die AMP-aktivierte Proteinkinase  $\alpha$  für die Adipositas-assoziierte Insulinresistenz verantwortlich ist. Resistin regelt zudem die Genexpression von TNF $\alpha$  und IL6 über den NFκB (Ferreira-Hermosillo et al. 2015).

**Fractalkine** beeinflusst die Glukosetoleranz durch Steigerung der Insulinsekretion in den pankreatischen  $\beta$ -Zellen (Lee et al. 2013). Es wird im Fettgewebe Adipöser vermehrt exprimiert und fördert dort die Inflammation u.a. durch die Rekrutierung von Entzündungszellen

(Monozyten, natürliche Killerzellen), was zu metabolischen Komplikationen führt (Shah et al. 2011).

**Monocyte Chemottractant Protein-1 (MCP-1)** wird hauptsächlich von hypertrophierenden Adipozyten sezerniert, bindet dann an CCR2 Rezeptor von Makrophagen und stimuliert auf diesem Weg ihre Migration (Panee 2012).

Weder bei den Resistin- noch bei den Fractalkine- und MCP-1-Serumkonzentrationen konnten signifikante Unterschiede über den Beobachtungszeitraum festgestellt werden (Tab. 33).

Die Resistin-Plasmakonzentrationen waren bei den Frauen tendenziell aber nicht signifikant gegenüber den Männern erhöht. Die Ergebnisse decken sich mit den von Gui et al. publizierten Daten, wonach geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Resistin-Plasmakonzentration bei Mäusen beobachtet wurden (Gui, Silha, and Murphy 2004). Die fehlende Signifikanz kann in der geringen Stichprobenzahl begründet sein.

### 3.3.2.3 Akute Phase Proteine / Zelluntergang (HMGB-1 & SAA)

**High Mobility Group Box 1 Protein (HMGB-1)** ist ein DNA-bindendes Kernprotein, das aktiv nach Zytokinstimulierung sowie passiv während des Zelltods freigesetzt wird. Es ist das prototypische Damage-associated molecular pattern (DAMP)-Molekül und wird mit verschiedenen entzündlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht (Ulloa and Messmer 2006).

Bei dem **Serum Amyloid A (SAA)** handelt es sich um ein Akute-Phase-Protein, das durch Hepatozyten freigesetzt wird. Akute-Phase-Proteine werden aufgrund der systemischen Reaktion auf Gewebsschädigungen, sowie als Antwort auf akute und chronische Infektionen sezerniert und gelten als erste Verteidigungslinie gegen fremde Invasoren (Dancygier 2013).

Die proinflammatorischen Proteine, die im Fettgewebe gebildet werden, erhöhen die hepatische Synthese der Akute-Phase-Proteine (Pinheiro Volp, Santos Silva et al. 2015).

Im Vergleich zum präoperativen Wert konnten weder bei der SAA- noch bei der HMGB-1-Konzentration 12 Monate nach der Operation signifikante Unterschiede festgestellt werden. Lediglich ausgehend vom postoperativen 6 Wochen SAA-Wert wurden signifikante Änderungen beobachtet. Allerdings ist der SAA-Wert nach 12 Monaten annähernd identisch mit dem präoperativen Ausgangswert (Tab. 34).

Tabelle 33: Verlauf der Serumkonzentrationen der inflammatorischen Parameter über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten

	n	Präoperativ	n	6 Wochen	n	12 Wochen	n	6 Monate	n	12 Monate	p-Wert
<b>Resistin [ng/ml]</b>	25	41,2 (8,34 - 129,8)	16	46,1 (15,5 - 122,2)	16	48,4 (14,3 - 111,5)	13	48,2 (18,0 - 101,2)	14	34,2 (14,7 - 72,5)	0,806
Frauen	17	44,9 (13,7 - 129,8)	11	52,2 (24,2 - 122,2)	11	54,7 (14,3 - 111,5)	9	58,5 (22,1 - 101,2)	9	36,7 (23,4 - 72,5)	> 0,050
Männer	8	33,2 (8,34 - 55,3)	5	32,8 (15,5 - 54,4)	5	34,6 (14,3 - 55,3)	4	25,1 (18,0 - 42,4)	5	29,6 (14,7 - 44,1)	
<b>Fractalkine [pg/ml]</b>	25	334,7 (40,7 - 867,5)	16	387,0 (165,5 - 629,4)	16	386,9 (33,4 - 898,3)	13	416,9 (7,60 - 682,4)	14	343,3 (36,6 - 682,4)	0,585
Frauen	17	353,7 (40,7 - 867,5)	11	368,0 (222,5 - 619,6)	11	365,9 (33,4 - 898,3)	9	409,2 (7,60 - 682,4)	9	369,9 (36,6 - 682,4)	> 0,050
Männer	8	294,3 (93,5 - 487,5)	5	428,8 (165,5 - 629,4)	5	433,3 (306,3 - 663,4)	4	434,3 (276,1 - 636,8)	5	295,3 (185,6 - 515,4)	
<b>MCP-1 [pg/ml]</b>	25	389,8 (161,9 - 1234,2)	16	317,6 (208,6 - 491,5)	16	311,7 (145,0 - 849,3)	12	294,8 (189,2 - 512,5)	14	305,0 (183,2 - 605,1)	0,257
Frauen	17	357,3 (161,9 - 709,2)	11	305,5 (208,6 - 491,5)	11	312,3 (145,0 - 849,3)	8	248,1 (189,2 - 325,0)	9	337,5 (212,6 - 605,1)	> 0,050
Männer	8	459,0 (177,5 - 1234,2)	5	344,1 (259,8 - 420,0)	5	310,3 (248,8 - 384,8)	4	388,2 (265,4 - 512,5)	5	246,6 (183,2 - 330,5)	

n: Fallzahl, MCP-1: Monocyte Chemotractant Protein-1, Mittelwert (Minimum-Maximum), OneWay-ANOVA

Tabelle 34: Verlauf der Serumkonzentrationen bei den Akute Phase Proteinen über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten

	n	Präoperativ	n	6 Wochen	n	12 Wochen	n	6 Monate	n	12 Monate	p-Wert
<b>HMGB-1 [ng/ml]</b>	25	1,79 (0,15 - 7,93)	17	1,12 (0,27 - 5,07)	15	1,45 (0,01 - 5,67)	13	1,10 (0,48 - 2,21)	14	1,36 (0,35 - 4,89)	0,177
Frauen	17	1,52 (0,15 - 6,43)	11	0,87 (0,27 - 2,14)	10	1,70 (0,01 - 5,67)	9	0,93 (0,48 - 2,17)	9	1,54 (0,35 - 4,89)	> 0,050
Männer	8	2,37 (0,84 - 7,93)	6	1,58 (0,35 - 5,07)	5	0,95 (0,30 - 1,18)	4	1,49 (0,57 - 2,21)	5	1,02 (0,55 - 2,43)	
<b>SAA [µg/ml]</b>	22	68,8 (2,28 - 403,8)	16	39,0 (2,98 - 150,5) <sup>a-c</sup>	16	67,9 (4,44 - 348,6) <sup>a</sup>	13	55,5 (1,48 - 409,2) <sup>b</sup>	12	69,0 (4,04 - 403,2) <sup>c</sup>	< 0,001
Frauen	15	66,7 (11,5 - 403,8)	11	32,9 (2,98 - 110,2)	11	52,7 (4,44 - 348,6)	9	59,1 (1,48 - 409,2)	8	82,0 (5,50 - 403,2)	> 0,050
Männer	7	73,4 (2,28 - 219,6)	5	52,6 (7,18 - 150,5)	5	101,5 (5,42 - 312,6)	4	47,3 (7,91 - 163,4)	4	42,9 (4,04 - 106,9)	

n: Fallzahl, HMGB-1: High Mobility Group Box 1 Protein, SAA: Serum Amyloid A, n.a.: Wert nicht verfügbar. Mittelwert (Minimum – Maximum), <sup>a,b,c</sup> Werte mit gleichen Hochbuchstaben unterscheiden sich signifikant voneinander (OneWay-ANOVA)



### 3.3.3 Korrelationen der anthropometrischen Parameter und der Adipokine zum präoperativen Zeitpunkt

Zur Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen anthropometrischen und inflammatorischen Parametern zum präoperativen Zeitpunkt und einer möglichen prognostischen Relevanz dieser Parameter bezüglich des Gewichtsverlusts nach 12 Monaten wurde die Spearman-Korrelation herangezogen (Abb. 30). Die farbig hervorgehobenen Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) in Abb. 30 haben ein Signifikanzniveau  $< 0,05$ , wobei rot eine positive und blau eine negative Korrelation signalisiert.

Erwartungsgemäß gab es eine positive Korrelation zwischen der präoperativen **EA- und IL6-**Konzentration. Die präoperative EA korrelierte außerdem stark ( $r = 0,64$ ) mit dem prozentualen Übergewichtsverlust (ÜGV) nach 12 Monaten. Die präoperative IL6-Konzentration korrelierte negativ mit der Leptin/Adiponektin-Ratio (LAR). Positiv korrelierten zudem die präoperativen Werte von Bauchumfang, BMI, Übergewicht, HbA<sub>1c</sub> und C-Peptid mit den präoperativen Werten von IL6. Die präoperative CRP-Konzentration korrelierte positiv mit der präoperativen Leptinkonzentration ( $r = 0,56$ ).

Die präoperative **MCP-1**-Konzentration korrelierte positiv mit den präoperativen HbA<sub>1c</sub>-Werten ( $r = 0,47$ ) und negativ mit der präoperativen HMGB-1-Konzentration ( $r = 0,42$ ), während die präoperative **Fractalkine**-Konzentration lediglich mit der präoperativen HMGB-1-Konzentration korrelierte ( $r = 0,43$ ). Interessanterweise wurde eine positive Korrelation zwischen **Resistin** und **Adiponektin** gefunden ( $r = 0,49$ ).

Neben der bereits oben erwähnten Korrelation von **HMGB-1** mit Fractalkine und MCP-1 konnte ein Zusammenhang mit dem prozentualen Übergewichtsverlust (ÜGV) nach 12 Monaten gefunden werden ( $r = -0,56$ ). Lag eine präoperativ niedrige HMGB-1-Konzentration vor, war der ÜGV nach 12 Monaten umso höher. Die präoperative **SAA**-Konzentration korrelierte mit keinem der inflammatorischen Marker, aber dafür stark positiv mit dem HOMA Index ( $r = 0,83$ ) und den C-Peptid-Werten ( $r = 0,57$ ), sowie negativ mit der LAR ( $r = -0,43$ ).

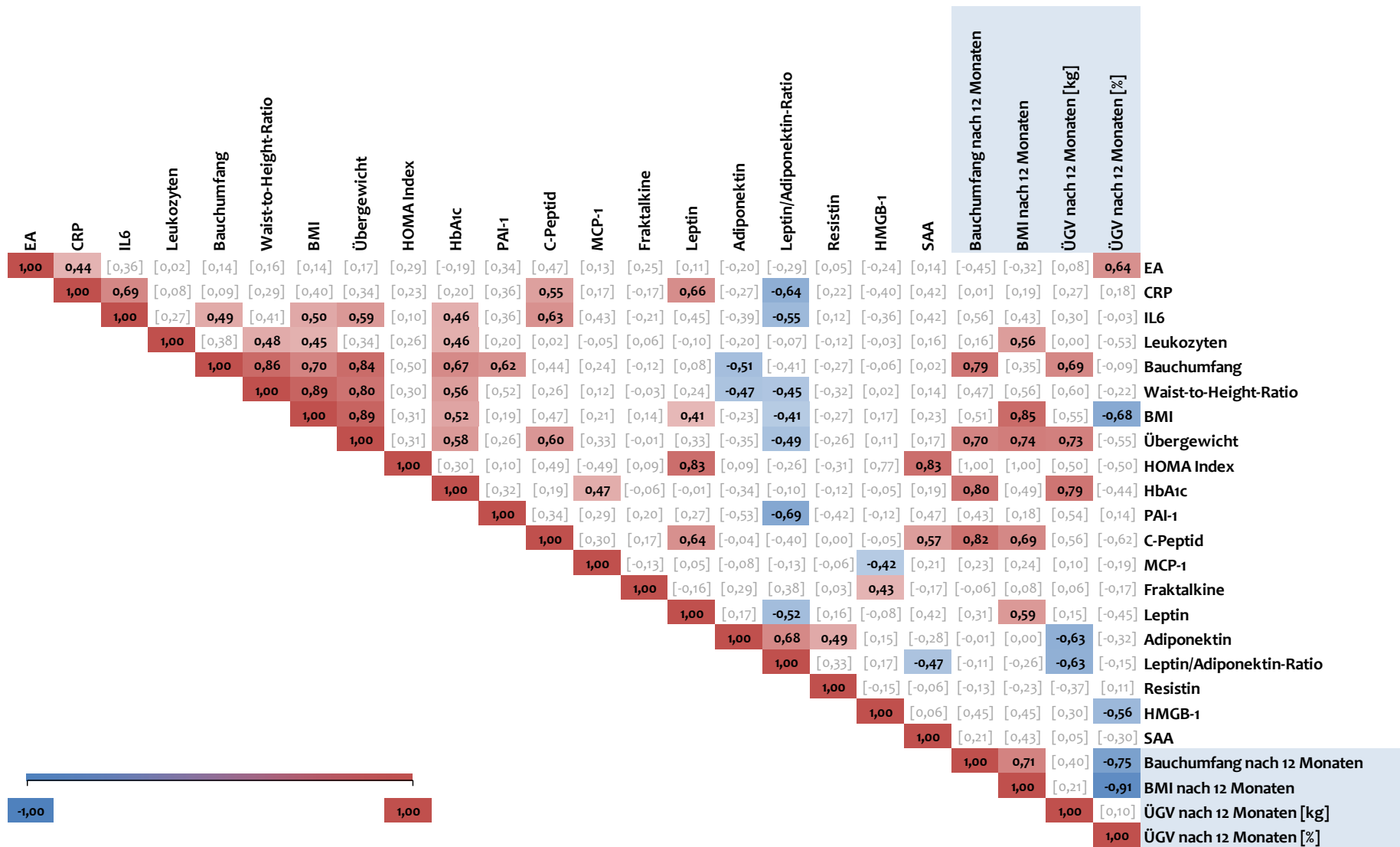


Abbildung 30: Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) der anthropometrischen und inflammatorischen Parameter zum präoperativen Zeitpunkt und 12 Monate postoperativ (hellblau hinterlegt).

EA: Endotoxin Aktivität, IL: Interleukin, BMI: Body Mass Index, PAI-1: Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1, MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, HMGB-1: High Mobility Group Box 1 Protein, SAA: Serum Amyloid A, ÜGV: Übergewichtsverlust, BU: Bauchumfang, farbig hervorgehobene r-Werte sind signifikant (p < 0,05, Spearman-Korrelation), r-Werte in Klammern sind nicht signifikant, die Einheiten der dargestellten Parameter sind identisch mit den Angaben aus Tab. 25

### 3.4 Adipokinkonzentrationen im subkutanen und viszeralen Fettgewebe

Parallel zum Serum wurden die Adipokinkonzentrationen in Gewebelysaten aus viszeralem und subkutanem Fettgewebe untersucht. Ähnlich wie im Serum sanken die Konzentrationen tendenziell ( $p > 0,05$ ) über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten (Tab. 45 im Anhang).

Es konnte bei keinem der untersuchten Adipokine ein signifikanter Unterschied zwischen der Adipokinkonzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe festgestellt werden (Tab. 46 im Anhang).

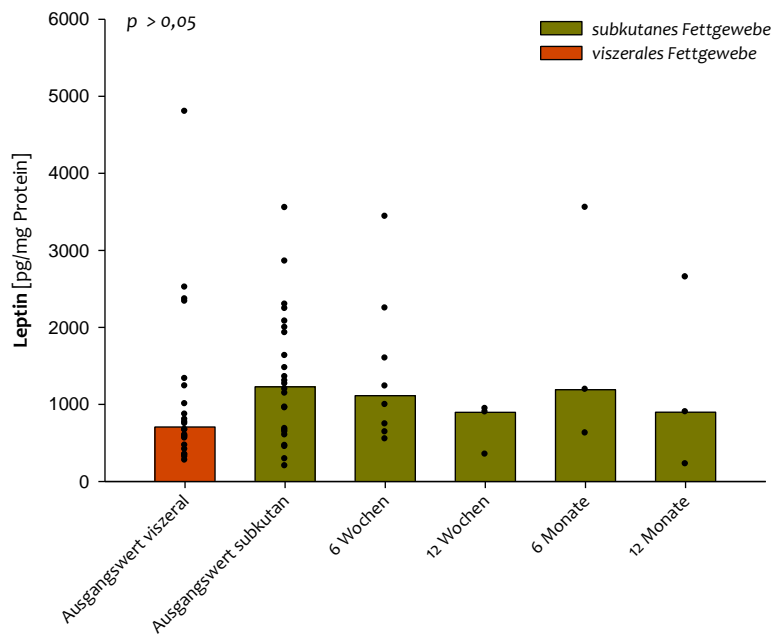
In der graphischen Darstellung ist der Median als Balken abgebildet, da es sich um nicht normalverteilte Daten handelt. Die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar.

#### 3.4.1 Fettgewebsspezifische Parameter auf Proteinebene

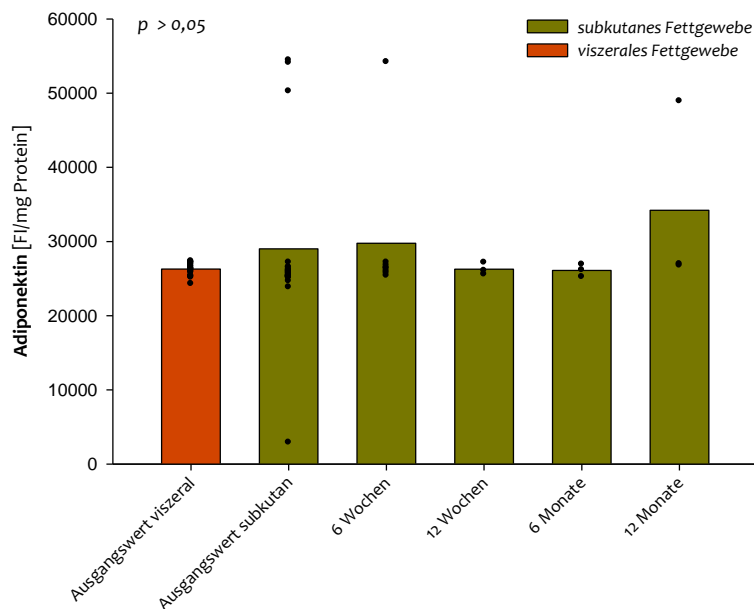
Die **Leptinkonzentration** (ng/mg Protein) im subkutanen Fettgewebe (Abb. 31) war nach 12 Monaten tendenziell, aber nicht signifikant um mehr als 25 % gesunken ( $p = 0,701$ ).

Der **Adiponektinkonzentration** (ng/mg Protein) der Fettgewebssproben konnte nicht exakt ermittelt werden, da sich die gemessenen Konzentrationen außerhalb der Standardkurve befunden haben (Konzentration lag bei allen Proben  $> 99$  ng/mg Protein). Um die Entwicklung des Adiponektins innerhalb des Beobachtungszeitraums trotzdem darzustellen, wurde die graphische Darstellung mit Hilfe der Fluoreszenzintensität (FI/mg Protein) angefertigt (Abb.32). Die FI pro mg Protein (Adiponektinkonzentration) war gegenüber dem präoperativen Wert nach 12 Monaten tendenziell, aber nicht signifikant um fast 30 % angestiegen.

Das fehlende Signifikanzniveau ist höchstwahrscheinlich durch die geringe Probenanzahl von  $n=3$ , bedingt durch die geringe Spendebereitschaft der Patienten, zurückzuführen. Da es sich bei der Fettgewebsgewinnung nach der Sleeve-Gastrektomie um einen chirurgischen Eingriff unter Lokalanästhesie handelt, der zudem noch ästhetische Konsequenzen aufgrund der Narbenbildung haben konnte, war die Bereitschaft Fettgewebe zur Verfügung zu stellen zu unserem Bedauern, aber verständlicherweise, gering.



**Abbildung 31: Verlauf der Leptinkonzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**  
 der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

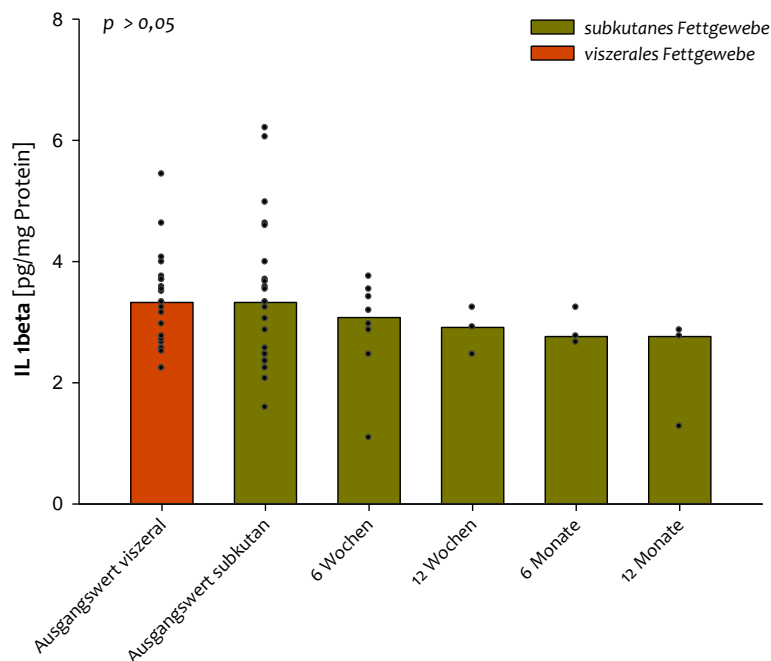


**Abbildung 32: Verlauf der Adiponektinkonzentration (FI) im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**  
 FI: Fluoreszenzintensität, der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

### 3.4.2 Inflammationsindikatoren auf Proteinebene

#### 3.4.2.1 Proinflammatorische Adipokine (TNF, IL6, IL1 $\beta$ )

Der **Interleukin-1-beta (IL1 $\beta$ )** Signalweg innerhalb des subkutanen Fettgewebes kann bei wiederholter Induktion zur Entwicklung von viszeraler Adipositas beitragen (Speaker and Fleshner 2012). Unsere Patienten wiesen im subkutanen und viszeralen Fettgewebe eine ähnliche Konzentration des proinflammatorischen Adipokins auf (Abb. 33). Über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nahm die Konzentration im subkutanen Fettgewebe kontinuierlich, jedoch nicht signifikant ab ( $p = 0,318$ ).



**Abbildung 33: Verlauf der IL1 $\beta$ -Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

IL: Interleukin, der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

Die **IL6**-Konzentration im Fettgewebe wurde nicht bestimmt.

Nachdem bei der **Tumornekrosefaktor (TNF)** Genexpression innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten keinerlei signifikante Änderungen gefunden werden konnten ( $2^{-(\Delta CT)}$  ( $\times 10^{-3}$ )-Werte: präoperativ (n=24): 0,47 (0,002 - 1,81); postoperativ: 6 Wochen (n=8): 0,44 (0,01 - 1,08), 12 Wochen (n=3): 1,12 (0,56 - 1,25), 6 Monate (n=3) : 0,58 (0,49 - 0,75), 12 Monate (n=3): 0,25 (0,25 - 0,46) ( $p = 0,067$ )), wurde auf die Bestimmung von TNF $\alpha$  im subkutanen und viszeralen Fettgewebe verzichtet.

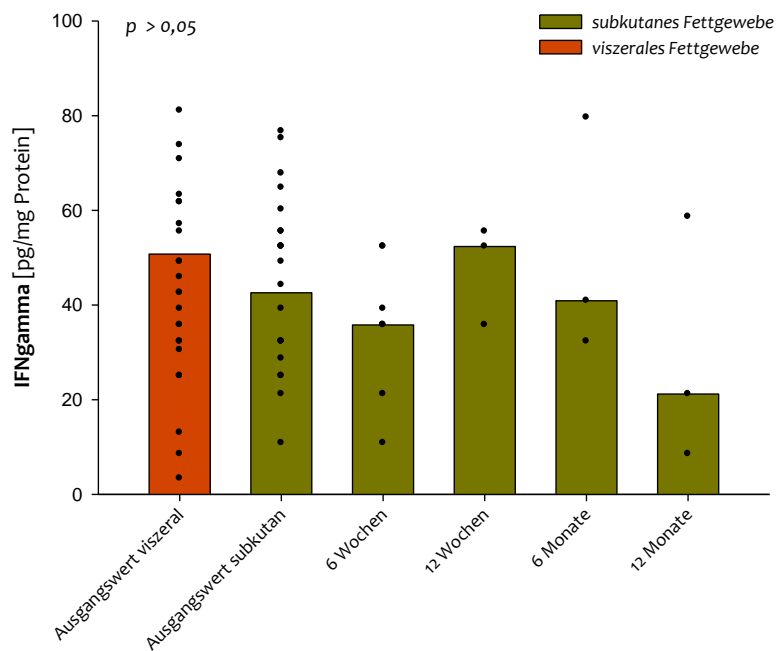
### 3.4.2.2 T-Zell Zytokinmuster im Fettgewebe (T-Helferzell-(TH)-Status – TH1/TH2/TH17/Treg Profil)

Es ist bekannt, dass sich Makrophagen im Fettgewebe proportional zum BMI und der Fettzellgröße anreichern und somit als Antwort auf eine nahrungsinduzierte Adipositas einen proinflammatorischen Phänotyp schaffen (Weisberg et al. 2003; Lumeng et al. 2007). Man geht inzwischen davon aus, dass Änderungen in den hypertrophen Fettzellen, wie Hypoxie, Nekrose, Sekretion von Chemokinen und Fettsäuren, die Makrophagen aktivieren und anziehen (Hotamisligil 2006).

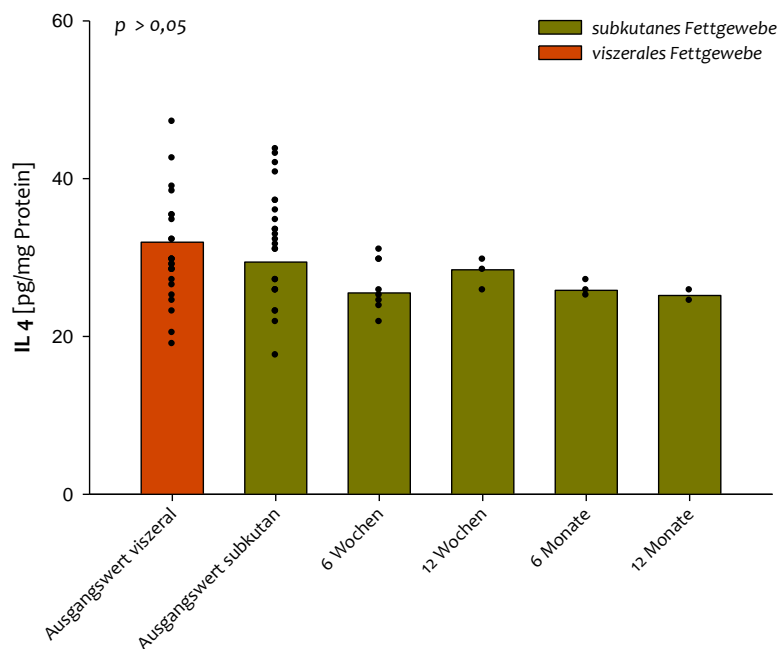
#### 3.4.2.2.1 TH1- und TH2-Antwort (IFN $\gamma$ & IL4)

Die durch **Interferon gamma (IFN $\gamma$ )**, das Markerzytokin der TH1-Zellen, ausgelöste proinflammatorische Immunreaktion dient der Eliminierung von intrazellulären Erregern (Bakterien, Viren). Bei überschießender Reaktion kann es zu Gewebsschäden kommen (Doebis 2015).

Tendenziell war in der vorliegenden Studie die Konzentration von IFN $\gamma$  im viszeralen Fettgewebe höher als im subkutanen. Des Weiteren war zu beobachten, dass die IFN $\gamma$ -Konzentration im subkutanen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten abnahm, wenn auch nicht signifikant (Abb. 34). Es gab einen Peak in Woche 12, der sich ebenfalls im Verlauf von **IL4** und IL10 (Abb. 35 und 37), den beiden antiinflammatorischen Adipokinen wiederfand. Interessanterweise ist dieser Peak bei den proinflammatorischen Zytokinen der TH17-Antwort IL17 und IL22 genau gegenläufig (Abb. 38 und 39). Die Konzentrationsunterschiede im Verlauf des Beobachtungszeitraums waren jedoch weder bei IFN $\gamma$  noch bei IL4 signifikant.



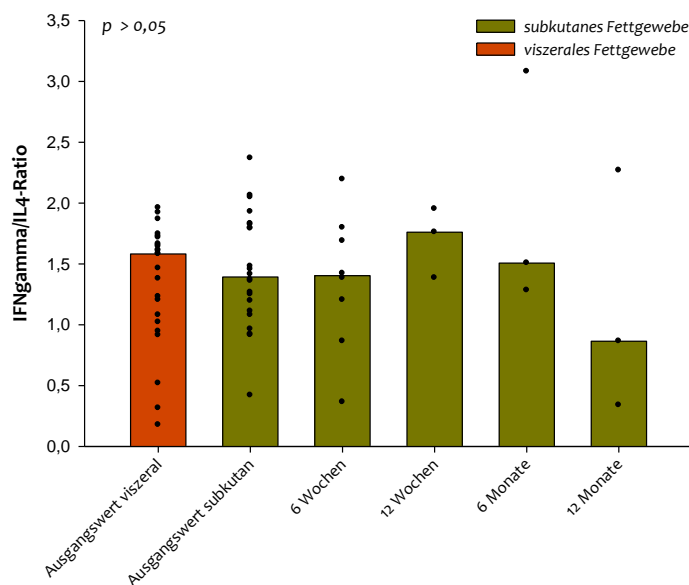
**Abbildung 34: Verlauf der IFN $\gamma$ -Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**  
 IFN $\gamma$ : Interferon gamma, der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar



**Abbildung 35: Verlauf der IL-4-Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**  
 IL: Interleukin, der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

Das **Verhältnis der TH1 (IFN $\gamma$  proinflammatorisch)-Antwort zur TH2 (IL4 antiinflammatorisch)-Antwort** ist in der IFN $\gamma$ /IL4-Ratio in Abb. 36 dargestellt. Je kleiner die IFN $\gamma$ /IL4-Ratio wird, umso mehr überwiegt die antiinflammatorische TH2-Antwort.

Es scheint eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante Verschiebung zu Gunsten der antiinflammatorischen TH2-Antwort über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten stattgefunden zu haben (Abb. 36).



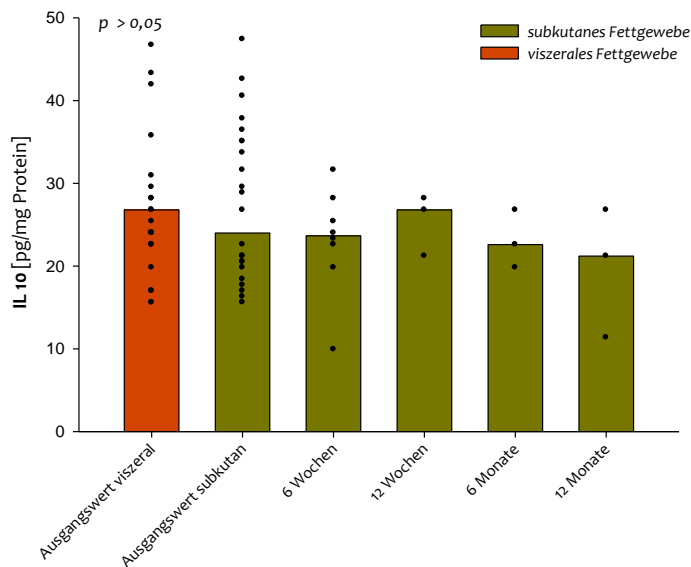
**Abbildung 36: Verlauf der IFN $\gamma$ /IL4-Ratio im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

IL: Interleukin, IFN: Interferon, der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

### 3.4.2.2 Regulatorische T-Zell (Treg)-Antwort (IL10)

Das antientzündlich wirkende **IL10** wird von TH2-Zellen und Tregs produziert, zugeordnet wird es aber der Treg-Antwort. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Limitierung von Entzündungsreaktionen, weil es eine überschießende Entzündungsreaktion verhindert (Doebis 2015). Die IL10-Konzentration im subkutanen Fettgewebe der Studienteilnehmer nahm über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten tendenziell, aber nicht signifikant um 14,3 % ab (Abb.37).





**Abbildung 37: Verlauf der IL10-Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

IL: Interleukin, der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

### 3.4.2.2.3 TH17-Antwort (IL17 & IL22)

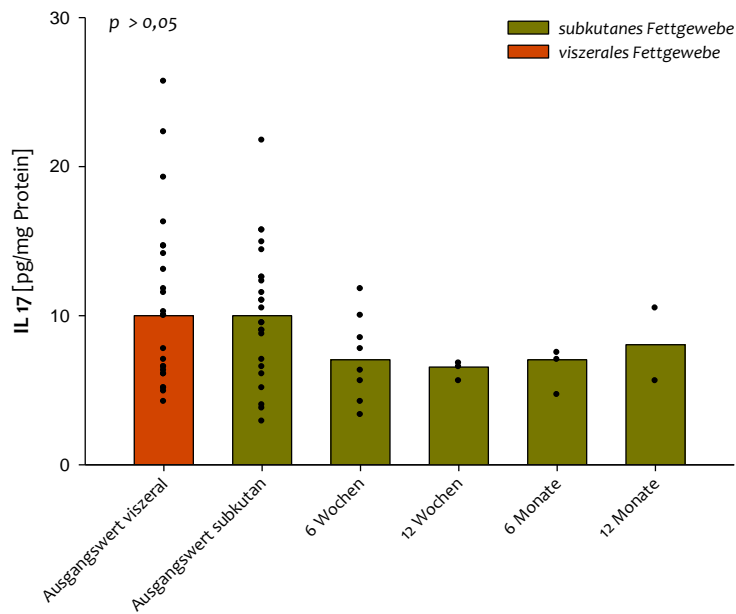
Das von den TH17-Zellen produzierte **IL17** vermittelt ähnlich den IFN $\gamma$ -produzierenden TH1-Zellen proentzündliche Effekte. Es hat bedeutenden Anteil an chronisch entzündlichen Prozessen, indem es die antientzündliche TH2-Antwort unterdrückt, wodurch eine Persistenz des Erregers / Antigens verursacht wird, die zur einer Chronifizierung der Entzündungsreaktion führt (Doebis 2015).

Fettgewebsständige Makrophagen exprimieren IL17 und IL22 Rezeptoren, somit kann das Fettgewebe auf IL17 und IL22 reagieren. **IL22** erhöht die IL1 $\beta$  Freisetzung über den C-Jun Pathway in Makrophagen ( $\uparrow$ Transkription des pro-IL1 $\beta$  Gens). IL1 $\beta$  und IL22 sind Schlüsselzytokine des parakrinen Inflammations-Signalpfads, der eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Adipositas-induzierten Typ-2-Diabetes spielt (Dalmas et al. 2014).

In ihrer im Jahr 2013 veröffentlichten Studie konnten Fabbrini et al. feststellen, dass im Fettgewebe von metabolisch abnormalen Adipösen (Metabolically abnormal (Insulin-resistente) Obese, MAO) die Anzahl der IL22- und IL17 (TH17- und TH22-Phänotyp)-produzierenden CD4<sup>(+)</sup>-T-Zellen 3- bis 10-fach höher waren, verglichen mit den metabolisch normalen Adipösen (Metabolically normal (Insulin-empfindliche) Obese, MNO). Die Gruppe der MAO wiesen ebenfalls erhöhte IL22-Plasmakonzentrationen auf (Fabbrini et al. 2013).

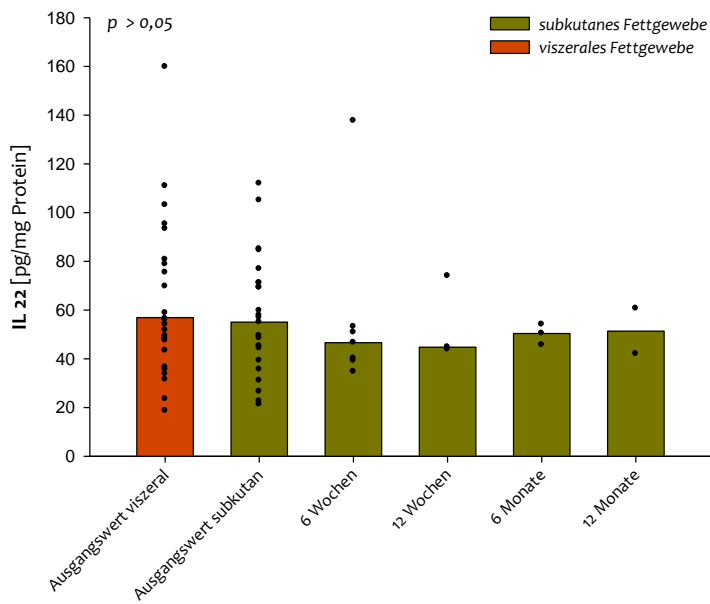
Im Verlauf der IL17- und IL22-Konzentration fand sich bei beiden proinflammatorischen Adipokinen 12 Wochen nach dem operativen Eingriff die geringste Konzentration (IL17: 65,5 % und

IL22: 81,4 % des präoperativen Wertes), danach stieg sie bis zum Zeitpunkt nach 12 Monaten wieder auf 74,6 % (IL17) bzw. 81,4 % (IL22) des präoperativen Wertes an (Abb. 38 und 39). Die Konzentrationsunterschiede im Verlauf des Beobachtungszeitraums waren weder bei IL22 noch bei IL17 signifikant.



**Abbildung 38: Verlauf der IL17-Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

IL: Interleukin, der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar



**Abbildung 39: Verlauf der IL22-Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

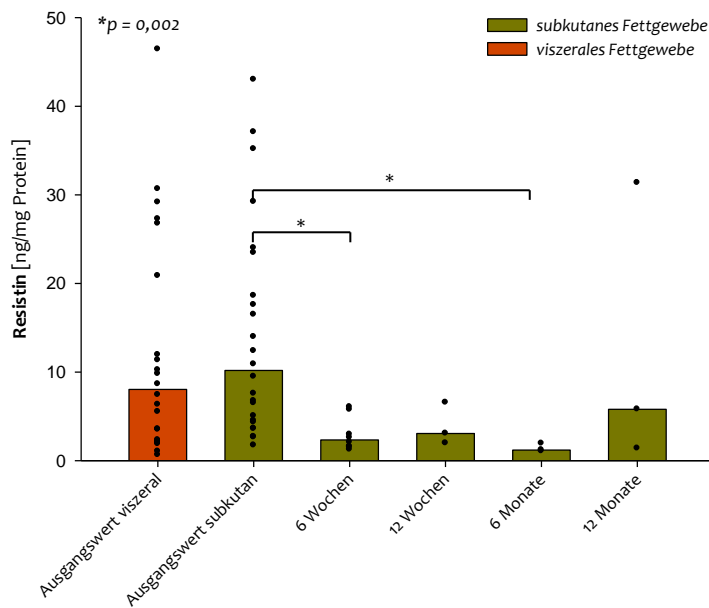
IL: Interleukin, der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

Auf die Analyse von IL1 $\beta$ , IL4, IL10, IL17, IL22 und IFN $\gamma$  im Serum wurde verzichtet, da bereits frühere Untersuchungen in vergleichbaren Patientenpopulationen in unserer Arbeitsgruppe gezeigt haben (Daten nicht abgebildet), dass die Serumkonzentrationen ohne besondere Verfahren (wie z.B. Stimulation) bei den meisten Patienten unter der Nachweisgrenze lagen.

### 3.4.2.3 Resistin, Fractalkine, MCP-1

Die **Resistin**konzentration im subkutanen Fettgewebe war gegenüber dem präoperativen Wert nach 6 Wochen und 6 Monaten signifikant gesunken ( $p = 0,02$ ) (Abb. 40).

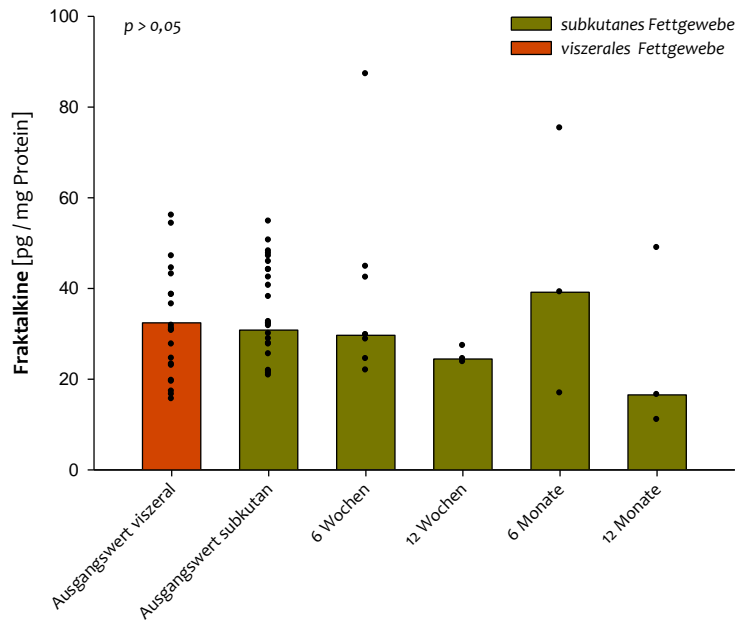
Zudem hatten Patienten, die  $\geq 45$  Jahre waren ( $n=11$ ) einen signifikant ( $p = 0,017$ ) höheren präoperativen Resistin-Spiegel im subkutanen Fettgewebe als Patienten, die jünger als 45 Jahre waren ( $17,3 \pm 15,1$  versus  $11,5 \pm 2,38$  ng/mg Protein).



**Abbildung 40: Verlauf der Resistinkonzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

\* $p = 0,002$  zwischen den Gruppen Ausgangswert subkutan vs. 6 Wochen und Ausgangswert subkutan vs. 6 Monate  
 IL: Interleukin, der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

Die Konzentration von **Fractalkine** im subkutanen Fettgewebe sank tendenziell, aber nicht signifikant um 28,6 % nach 12 Monaten gegenüber dem präoperativen Wert (Abb. 41).

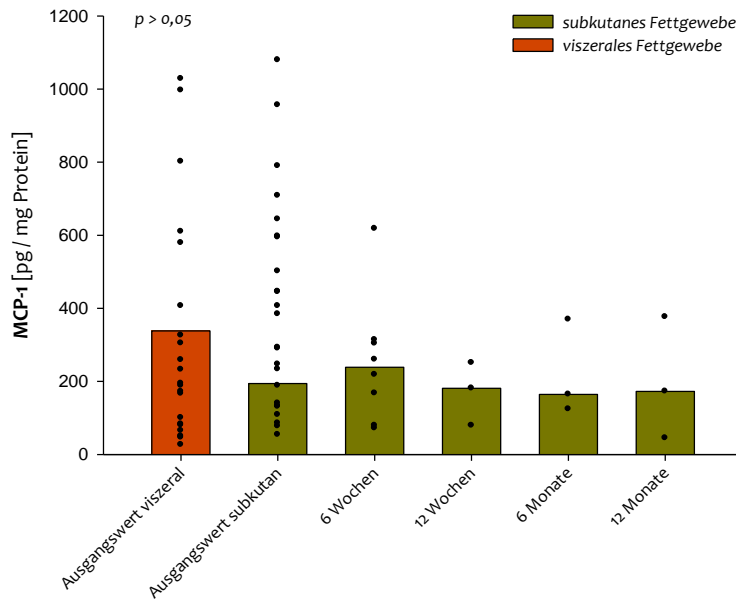


**Abbildung 41: Verlauf der Fractalkinekonzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

Die **MCP-1**-Konzentration im subkutanen Fettgewebe war über den Beobachtungszeitraum nahezu unverändert (postoperativer Wert: 194,3 pg/mg Protein; Wert nach 12 Monaten; 172,8 pg/mg Protein; Abb. 42).

Die Konzentration im viszeralen Fettgewebe (338,4 (26,4 - 1115,3) pg/mg Protein) war um das 1,7-fache höher als im subkutanen (194,3 (53,8 - 1079,5) pg/mg Protein;  $p > 0,05$ ).



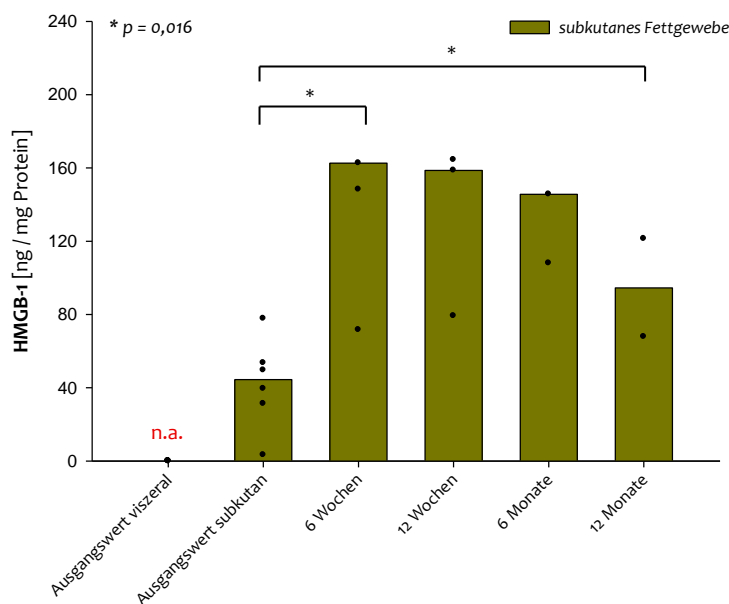
**Abbildung 42: Verlauf der MCP-1-Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

### 3.4.2.4 Zellstress (HMGB-1)

Die Konzentration des **HMGB-1** Proteins, welches entweder aktiv nach Zytokinstimulierung oder passiv während des Zelltods freigesetzt wird, erreichte im subkutanen Fettgewebe nach 6 Wochen mit 160,5 ng/mg Protein seinen Höhepunkt und fiel 12 Monate nach dem operativen Eingriff auf 94,6 ng/mg Protein ab ( $p = 0,016$ ). Sein präoperativer Ausgangswert von 42,5 ng/mg Protein wurde jedoch auch 12 Monaten nach der Operation nicht wieder erreicht.

Aufgrund eines Verfahrensfehlers in der ELISA-Analyse konnte HMGB-1 nicht im viszeralen Fettgewebe ermittelt werden.



**Abbildung 43: Verlauf der HMGB-1-Konzentration im subkutanen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten**

\* $p = 0,016$  zwischen den Gruppen Ausgangswert subkutan vs. 6 Monate und Ausgangswert subkutan vs. 12 Monate  
 HMGB-1: High Mobility Group Box 1 Protein, n.a.: Wert nicht vorhanden, der Balken stellt den Median dar, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

### 3.4.3 Korrelationen der präoperativen Adipokinkonzentration im subkutanen und viszeralen Gewebe mit den systemischen Adipokinkonzentration

Es konnte lediglich für Leptin eine positive Korrelation ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ) der Serumkonzentration mit der Konzentration im (subkutanen) Fettgewebe festgestellt werden (Abb. 44).

Des Weiteren korrelierte die Leptinkonzentration im Serum positiv mit der Fractalkinekonzentration im viszeralen Fettgewebe (Abb. 45).

Bei allen anderen Adipokinkonzentrationen (MCP-1, Resistin, HMGB-1) traten keinerlei signifikante Korrelationen zwischen der Serumkonzentration und der Fettgewebskonzentration auf (Abb. 44-45).

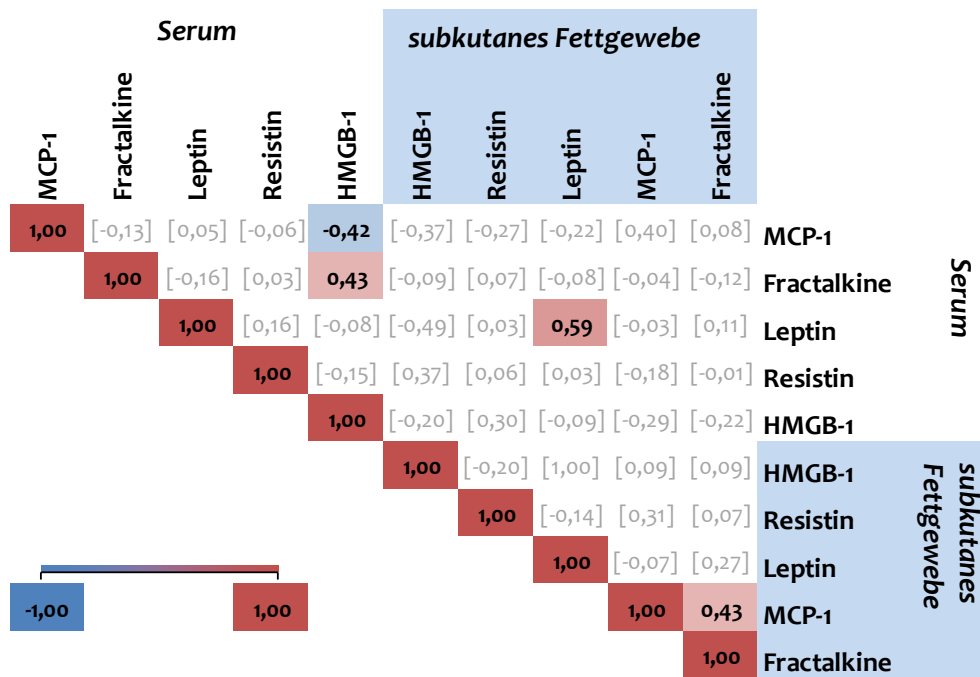


Abbildung 44: Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) der systemischen Adipokinkonzentration mit der Konzentration im subkutanen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, HMGB-1: High-Mobility-Group-Protein B1, farbig hervorgehobene r-Werte sind signifikant (p < 0,05, Spearman-Korrelation)

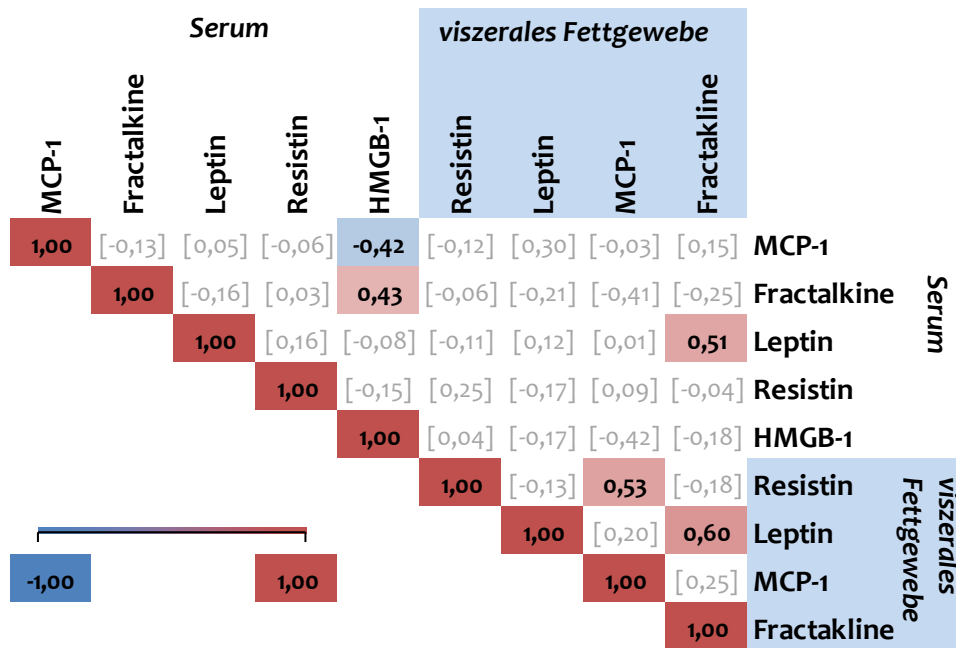


Abbildung 45: Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) der systemischen Adipokinkonzentration mit der Konzentration im viszeralen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, HMGB-1: High-Mobility-Group-Protein B1, farbig hervorgehobene r-Werte sind signifikant (p < 0,05, Spearman-Korrelation)



### 3.5 Inflammationsindikatoren auf Genebene

Die statistische Auswertung der Genexpressionsdaten erfolgte mit den  $2^{(-\Delta\text{CT})}$ -Werten, nach der Methodik der von M. Pfaffl (Technische Universität München) und der von QIAGEN entwickelten REST 2009 Software (Pfaffl 2004; Pfaffl, Horgan, and Dempfle 2002).

Alle graphischen Darstellungen der Genexpression zeigen als relative Genexpressionsänderung den Median des Foldchange ( $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ ) im Vergleich zum präoperativen subkutanen Fettgewebe (= Ausgangswert subkutan). Der Median wurde gewählt, da bei allen Genexpressionswerten keine Normalverteilung vorlag (Normality Test nach Shapiro-Wilk). Als interner Standard für die Normalisierung der mRNA Expression wurde das Housekeeping Gen RPLPo (Ribosomal protein, large, Po) herangezogen. Der Foldchange wurde gewählt, da er eine bessere graphische Darstellung der Unterschiede, vor allem zwischen subkutanen und viszeralen Fettgewebe, ermöglicht.

Tendenziell hat sich die Genexpression bei allen hier untersuchen Genen nach 12 Monaten verringert (Tab. 35). Bei der statistischen Auswertung konnten im subkutanen Fettgewebe signifikante Unterschiede jedoch nur beim Gen IL6 gefunden werden: sein präoperativer  $2^{(-\Delta\text{CT})}$ -Wert reduzierte sich von  $134,5 \cdot 10^{-3}$  auf  $4,77 \cdot 10^{-3}$  innerhalb von 12 Monaten.

Die einzelnen Verläufe der Genexpressionen, auch im Vergleich zum viszeralen Fettgewebe, sind im folgenden Kapitel detailliert graphisch aufgearbeitet.

Der Vergleich der Genexpressionen im subkutanen und viszeralen Fettgewebe wird abschließend in Kapitel 3.5.5. beschrieben.

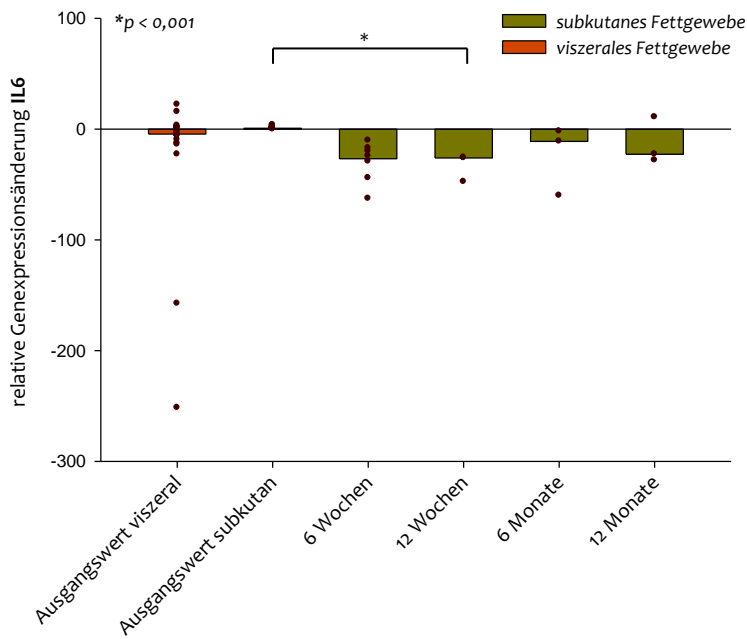
#### 3.5.1 Inflammationsindikatoren

##### 3.5.1.1 Proinflammatorische Marker (TNF, IL6, IL8)

Die Genexpression von IL6 und IL8 hatte ihren größten Rückgang 12 Wochen nach der Sleeve-Gastrektomie zu verzeichnen. Die Expressionsstärke von **IL6** reduzierte sich gegenüber dem Ausgangswert innerhalb von 12 Wochen nach der Operation signifikant um das 26-fache ( $p < 0,001$ , Abb. 46).

Bei **IL8** konnte in diesem Zeitraum ein tendenzieller Rückgang um das 8-fache beobachtet werden ( $p > 0,05$ , Abb. 47).

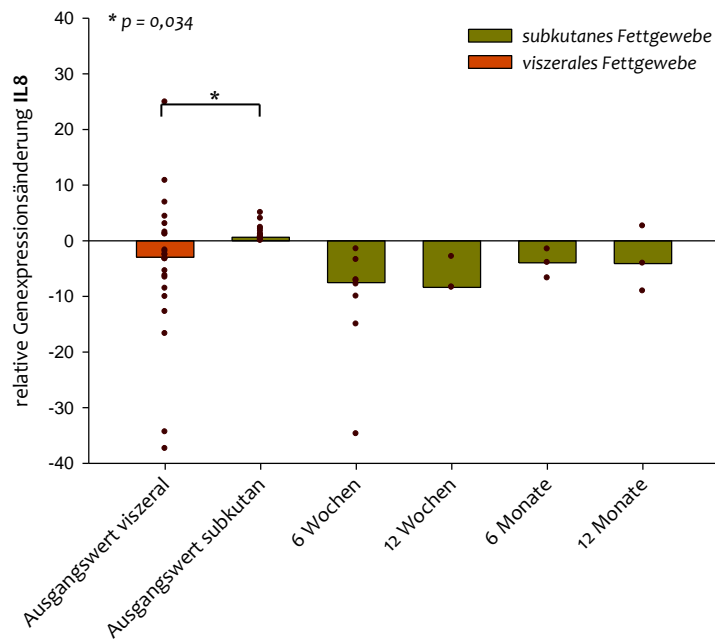
Die Expressionsstärke von **TNF** zeigte einen gegensätzlichen Verlauf: bis 12 Wochen postoperativ konnte eine Zunahme der Expressionsstärke gegenüber dem präoperativen Wert beobachtet werden, der dann im weiteren Verlauf kontinuierlich absank (Abb. 48).



**Abbildung 46: Relative Änderung der Genexpression von IL6 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**

\*p < 0,001 zwischen den Gruppen präoperativ subkutan vs. subkutan 12 Wochen

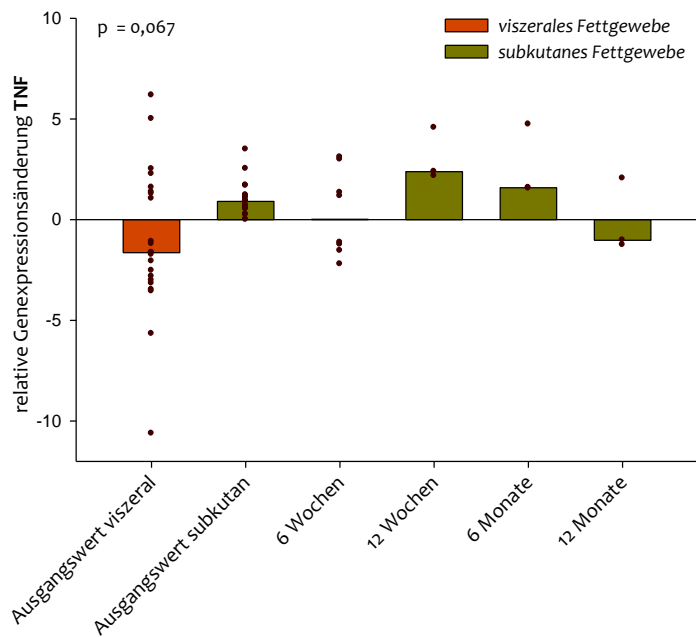
IL: Interleukin, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar



**Abbildung 47: Relative Änderung der Genexpression von IL8 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**

\*p < 0,034 zwischen den Gruppen präoperativ subkutan vs. viszeral (Mann-Whitney Rank Sum Test)

IL: Interleukin, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar



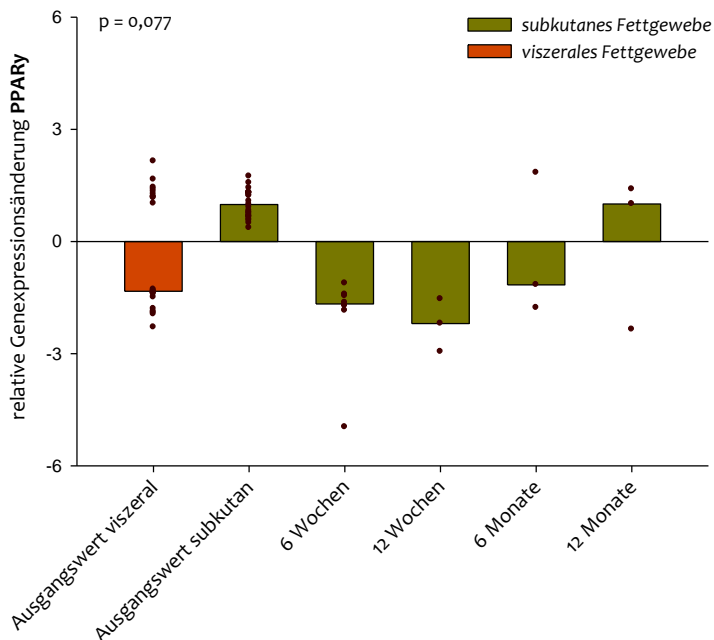
**Abbildung 48: Relative Änderung der Genexpression von TNF im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**

TNF: Tumor necrosis factor, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar (1 Ausreißer (Foldchange = 75,2) bei Ausgangswert viszeral herausgenommen nach Ausreißertest nach Grubbs),

### 3.5.1.2 PPAR $\gamma$

Der nukleäre **Peroxisomen Proliferator-aktivierte Rezeptor gamma (PPAR $\gamma$ )**, das 'Master'-Gen der Fettzellbiologie, wird im Fettgewebe stark exprimiert. Als zentraler Regulator für die Adipozytengenexpression und -differenzierung, ist er essentiell für die Umwandlung von fibroblastischen Vorläuferzellen in Fettzellen (Blaschke et al. 2006; Choi et al. 2010).

Die Genexpression von PPAR $\gamma$  verringerte sich gegenüber dem präoperativen Wert ( $2^{(-\Delta CT)} \times 10^{-3}$ ): 131,8 (48,0 – 231,6)) bis 12 Wochen nach der Operation und stieg kontinuierlich innerhalb des Beobachtungszeitraums wieder auf präoperatives Niveau an ( $2^{(-\Delta CT)} \times 10^{-3}$ : 110,0 (73,2 – 132,3)) ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 49: Relative Änderung der Genexpression von PPAR $\gamma$  im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**

PPAR $\gamma$ : Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

### 3.5.2 Trigger der Fettgewebsinflammation

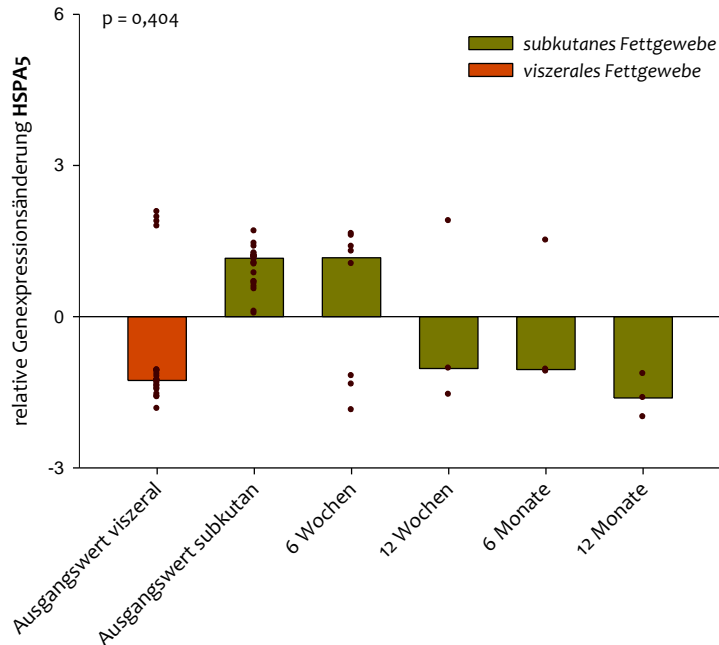
#### 3.5.2.1 UPR-Signalweg

Ob das empfindliche Gleichgewicht des Endoplasmatischen Retikulums (ER) (Kapitel 1.2.2.2.1) im subkutanen und viszeralen Fettgewebe unserer Patienten gestört war und ob während des Untersuchungszeitraum von 12 Monaten Veränderungen zu beobachten waren, haben wir anhand der Expressionsstärke folgender Gene untersucht: **HSPA5** (Heat Shock 70 kDa Protein 5) welches das Protein Binding immunoglobulin protein (BiP, alternative Bezeichnung: 78 kDa glucose-regulated protein - GRP-78) kodiert, **ERN1** (Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1), welches das Enzym IRE1 (insulin response element 1) kodiert, **EIF2AK3** (eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3), welches das Enzym **PERK** kodiert, sowie **ATF6** (Activating transcription factor 6) welches den Transkriptionsfaktor ATF6 kodiert.

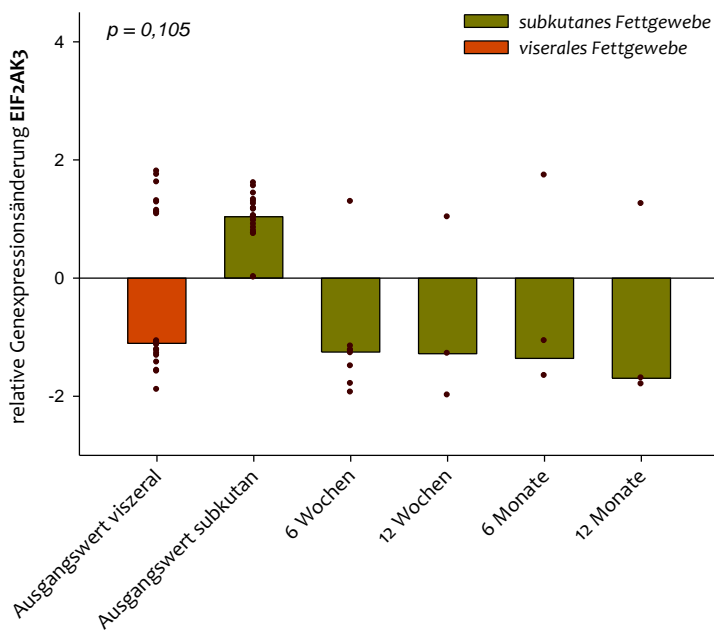
IRE1 (Gen: ERN1), PERK (Gen: EIF2AK3) und ATF6 (Gen: ATF6) fungieren als Sensoren für die Erkennung von fehlerhaften Proteinfaltungen, indem sie über verschiedene Signalkaskaden die Funktion der UPR steuern.

Bei allen 4 Genen konnte eine deutliche, wenngleich nicht signifikante Abnahme (Abnahme der Genexpressionsstärke von präoperativ zu 12 Monate postoperativ: HSPA5: -49,4 %, EIF2AK3: -30,6 %, ATF6: -38,1 % und ERN1: -36,0 %;  $p > 0,05$ ) der Genexpressionsstärke innerhalb des

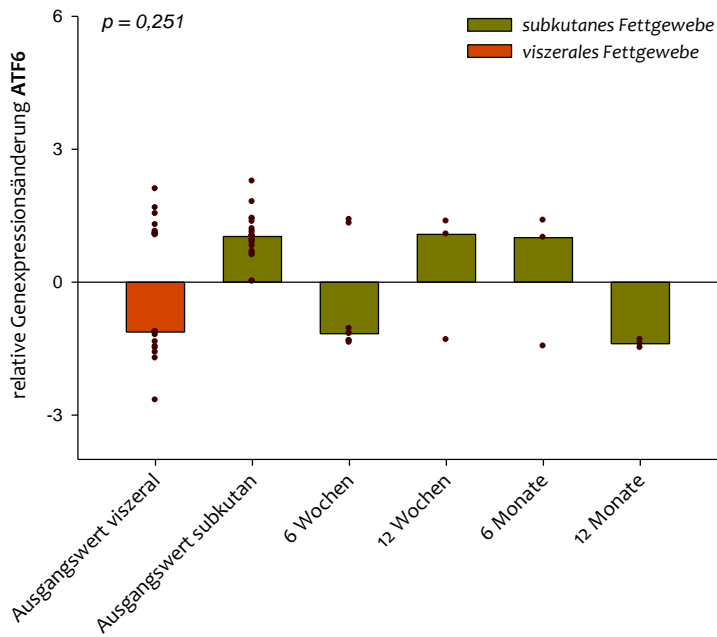
Beobachtungszeitraumes festgestellt werden (Abb. 50 - 53). Die Genexpression im viszeralen Fettgewebe war tendenziell, jedoch nicht signifikant geringer als im subkutanen (Abb. 50 - 53).



**Abbildung 50: Relative Änderung der Genexpression von HSPA5 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**  
 HSPA5: Heat Shock 70 kDa Protein 5, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

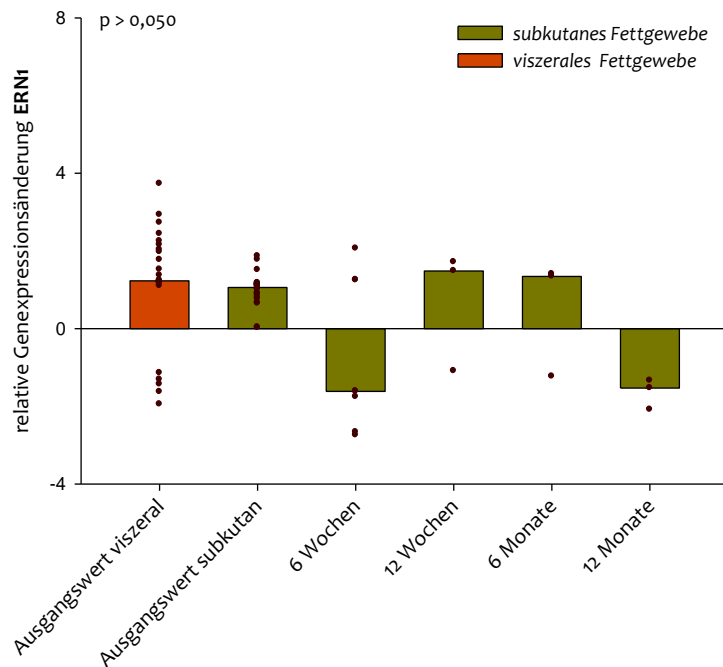


**Abbildung 51: Relative Änderung der Genexpression von EIF2AK3 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**  
 EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar



**Abbildung 52: Relative Änderung der Genexpression von ATF6 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**

ATF6: Activating transcription factor 6, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

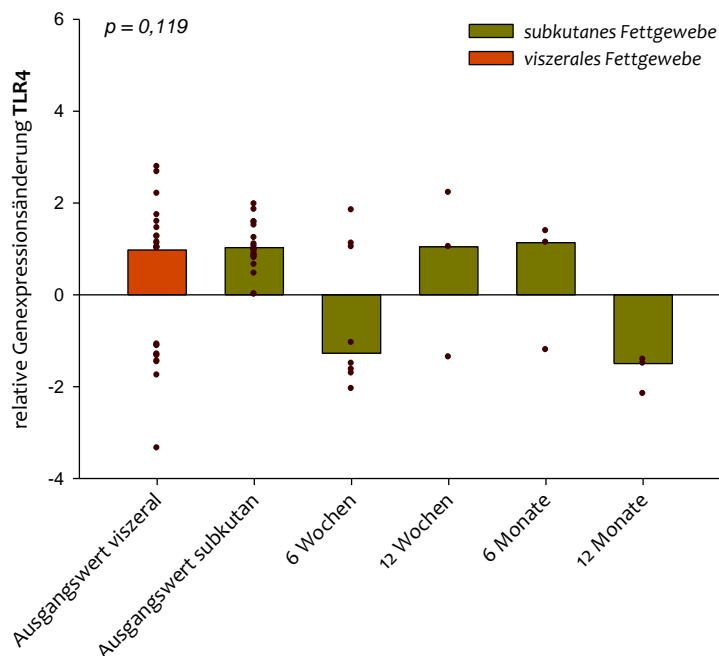


**Abbildung 53: Relative Änderung der Genexpression von ERN1 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**

ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

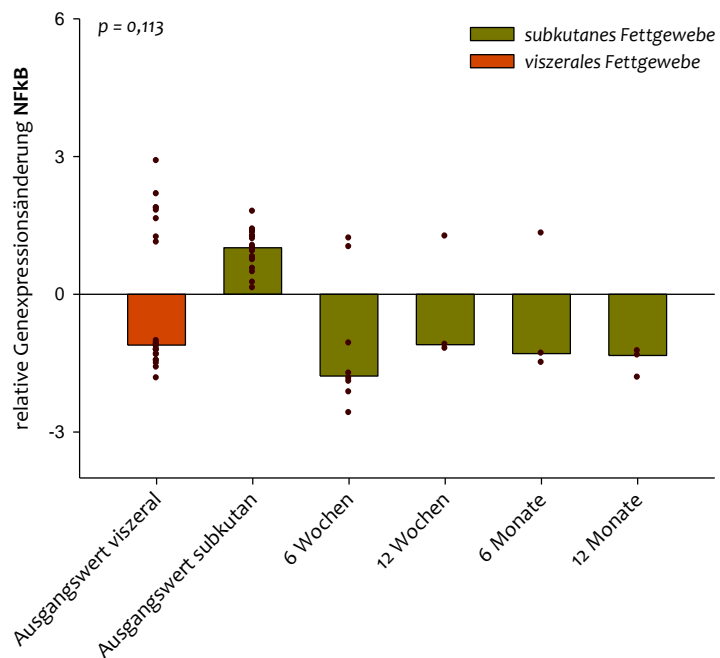
### 3.5.2.2 TLR4-Signalweg

Die Expressionsstärke des durch LPS (Endotoxine) und gesättigte Fettsäuren aktivierbaren **Toll-like-Rezeptors 4 (TLR4)** nahm bei den Studienteilnehmern innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten im subkutanen Fettgewebe ab (Abb. 54). Ebenso verringerte sich die Expressionsstärke des durch TLR4-induzierbaren Transkriptionsfaktor NFκB, welcher die intrazellulären Entzündungswege hochreguliert (Abb. 55). Die Expression von TLR4 war in beiden Fettgewebsfraktionen (sFG und vFG) ähnlich hoch, während **NFκB** im subkutanen Fettgewebe stärker exprimiert wurde. Die Konzentrationsunterschiede im Verlauf des Beobachtungszeitraums waren jedoch nicht signifikant.



**Abbildung 54: Relative Änderung der Genexpression von TLR4 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**

TLR4: Toll-like-Rezeptor 4, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar



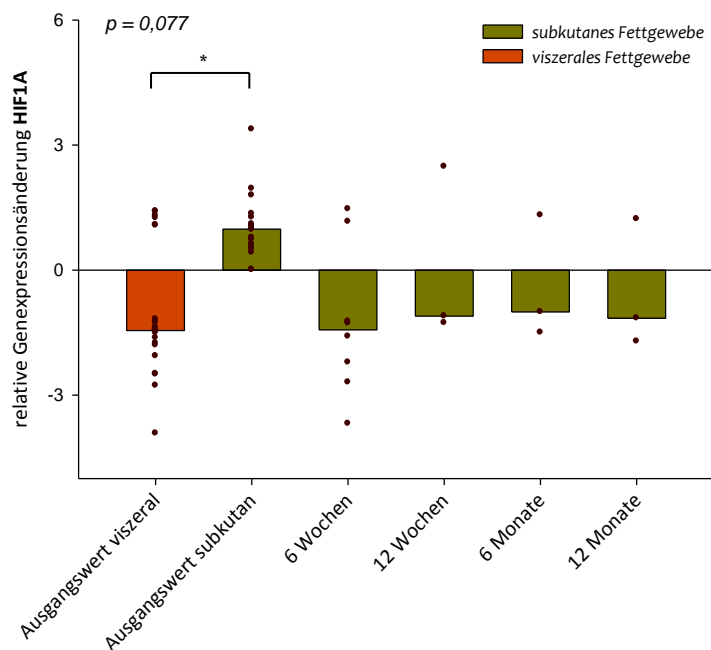
**Abbildung 55: Relative Änderung der Genexpression von NFκB im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**

NFκB: Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar



### 3.5.2.3 Hypoxie-Signalweg

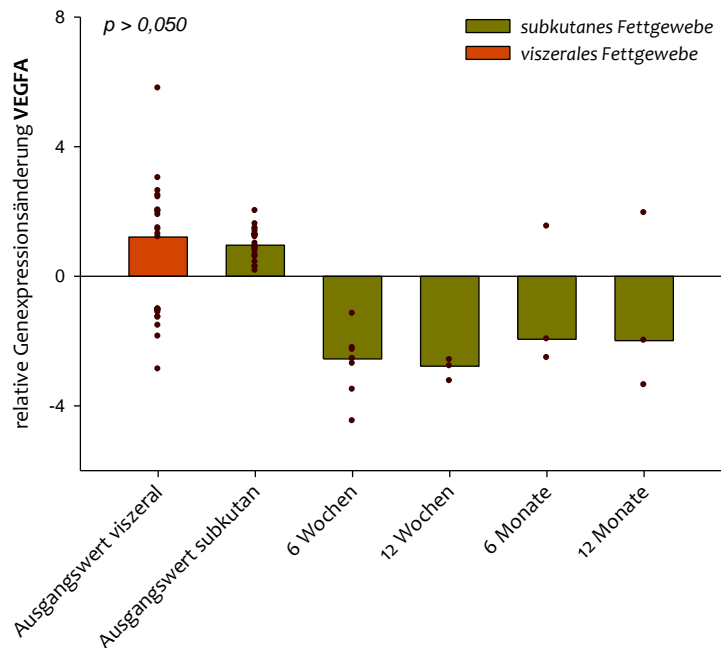
Die Expressionsstärke von **HIF1A**, welches über sein Genprodukt HIF1 $\alpha$  die Transkription des VEGFA steuert und somit zur Bildung neuer Blutgefäße beiträgt, war im viszeralen Fettgewebe 40 % geringer ( $p = 0,029$ ) als im subkutanen (Abb. 56). Die Expression im subkutanen Fettgewebe reduzierte sich ausgehend vom Ausgangswert innerhalb von 12 Monaten um fast 50 %, allerdings nicht signifikant.



**Abbildung 56: Relative Änderung der Genexpression von HIF1A im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**

HIF1A: Hypoxia-inducible factor 1-alpha, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

**VEGFA** war im viszeralen Fettgewebe um 27 % stärker exprimiert ( $p > 0,05$ ) als im subkutanen (Abb. 57). Auch hier nahm die Expression im subkutanen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten tendenziell, aber nicht signifikant ab.



**Abbildung 57: Relative Änderung der Genexpression von VEGFA im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten**  
 VEGFA: Vascular Endothelial Growth Factor, der Balken stellt den Median, die Punkte stellen die zugrunde liegenden Einzelwerte dar

Ergebnisse

Tabelle 35: Darstellung der Genexpression als  $2^{(-\Delta CT)} (x10^{-3})$  im subkutanen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten

$2^{(-\Delta CT)} (x10^{-3})$	n	Ausgangswert	n	6 Wochen	n	12 Wochen	n	6 Monate	n	12 Monate	p-Wert
<b>Inflammation</b>											
<b>TNF</b>	24	0,47 (0,002 - 1,81)	8	0,44 (0,01 - 1,08)	3	1,12 (0,56 - 1,25)	3	0,58 (0,49 - 0,75)	3	0,25 (0,25 - 0,46)	0,067
<b>IL6</b>	25	134,5 (5,14 - 639,1) <sup>a</sup>	8	2,97 (0,59 - 7,83)	3	0,60 (0,23 - 2,83) <sup>a</sup>	3	2,24 (1,39 - 2,61)	3	4,77 (0,68 - 55,6)	< 0,050 <sup>a</sup>
<b>IL8</b>	24	10,7 (0,04 - 85,7)	8	1,52 (0,003 - 3,75)	3	0,93 (0,68 - 1,36)	3	1,27 (0,40 - 2,88)	3	1,26 (0,66 - 5,09)	> 0,050
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	25	131,8 (48,0 - 231,6)	8	100,4 (46,6 - 117,8)	3	60,0 (55,5 - 111,6)	3	113,6 (97,1 - 144,8)	3	110,0 (73,2 - 132,3)	> 0,050
<b>Unfold Protein Response (UPR)</b>											
<b>HSPA5</b>	25	3,78 (0,21 - 5,52)	8	3,39 (0,11 - 6,4)	3	2,93 (2,17 - 7,39)	3	3,71 (2,05 - 4,24)	3	1,95 (1,74 - 1,96)	0,404
<b>EIF2AK3</b>	25	6,22 (0,06 - 9,64)	8	4,63 (0,04 - 7,51)	3	4,86 (3,91 - 5,98)	3	5,84 (4,68 - 7,80)	3	4,32 (3,67 - 5,64)	0,105
<b>ATF6</b>	25	4,25 (0,06 - 9,38)	8	3,49 (0,05 - 5,81)	3	4,59 (2,99 - 5,66)	3	3,91 (2,94 - 3,96)	3	2,63 (2,18 - 3,06)	0,251
<b>ERN1</b>	24	2,00 (0,04 - 3,53)	8	1,30 (0,08 - 2,44)	3	2,27 (1,79 - 3,66)	3	2,59 (1,74 - 2,75)	3	1,28 (1,02 - 1,44)	> 0,050
<b>TLR4-Signalweg</b>											
<b>TLR4</b>	25	21,9 (0,16 - 44,4)	8	14,1 (0,17 - 35,7)	3	22,9 (18,1 - 43,1)	3	24,9 (20,5 - 33,1)	3	14,6 (11,4 - 16,9)	0,119
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	24	5,40 (1,35 - 9,58)	8	3,57 (0,73 - 4,82)	3	4,99 (4,64 - 5,63)	3	4,48 (3,93 - 6,88)	3	3,89 (3,68 - 4,11)	0,113
<b>Hypoxie-Signalweg</b>											
<b>HIF1A</b>	24	35,5 (0,21 - 121,7)	8	19,9 (0,17 - 28,5)	3	28,0 (18,1 - 48,4)	3	19,9 (19,9 - 23,7)	3	18,5 (17,3 - 20,7)	0,077
<b>VEGFA</b>	24	71,1 (12,7 - 149,4)	8	32,5 (3,62 - 41,4)	3	20,7 (18,4 - 33,8)	3	34,4 (33,3 - 37,2)	3	33,7 (27,9 - 42,3)	> 0,050

n: Fallzahl, TNF: Tumor necrosis factor, IL6: Interleukin 6, IL8: Interleukin 8, PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, ATF6: Activating transcription factor 6, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, TLR4: Toll-like receptor 4, NF $\kappa$ B: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor), VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, Median (Minimum – Maximum); <sup>a</sup> Werte mit gleichen Hochbuchstaben unterscheiden sich signifikant voneinander Kruskal-Wallis One Way ANOVA on Ranks, da keine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk (Ausnahme: HSPA5, One Way ANOVA)

### **3.5.3 Korrelationen der Adipokinkonzentrationen und der Genexpression im viszeralen und subkutanen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt**

Zur Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen Adipokinkonzentrationen und der Genexpressionsstärke im viszeralen und subkutanen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt und einer möglichen prognostischen Relevanz dieser Parameter bezüglich des Gewichtsverlusts nach 12 Monaten wurde die Spearman-Korrelation herangezogen (Abb. 58 - 59). Die farblich hervorgehobenen Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) haben ein Signifikanzniveau  $< 0,05$ , wobei rot eine positive und blau eine negative Korrelation signalisiert.

Die Korrelationen der pro-/antiinflammatorischen und fettgewebsspezifischen Adipokine (HMGB-1, Resistin, Leptin, MCP-1, Fractalkine, IL1 $\beta$ , IL4, IL10, IL17, IFN $\gamma$ , IL22) waren in beiden Fettgewebearten sehr ähnlich und vorwiegend positiv. Das gleiche galt für die Genexpressionswerte.

Die präoperative Expressionsstärke der Gene IL6 und IL8 korrelierten ( $r = 0,42$  bzw.  $0,43$ ) mit der präoperativen Resistinkonzentration im subkutanen Fettgewebe.

Die präoperative subkutane Leptinkonzentration korrelierte mit dem BMI nach 12 Monaten ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ; Abb. 58).

Die präoperative Genexpression der am UPR beteiligten Gene EIF2AK3, ATF6 und ERN1 im subkutanen Fettgewebe korrelierten negativ ( $r = -0,65$ ,  $-0,56$  und  $-0,61$ ;  $p < 0,05$ ) mit dem prozentualen Gewichtsverlust nach 12 Monaten. Die Expressionen von IL8, HIF1A und NF $\kappa$ B korrelierten ebenfalls negativ ( $r = -0,66$ ,  $-0,69$  und  $-0,79$ ;  $p < 0,05$ ) mit dem prozentualen Gewichtsverlust nach 12 Monaten. Im viszeralen Fettgewebe korrelierten lediglich EIF2AK3, ERN1 und NF $\kappa$ B mit dem prozentualen Gewichtsverlust nach 12 Monaten ( $r = -0,81$ ,  $-0,73$  und  $-0,78$ ;  $p < 0,05$ ; Abb. 59).

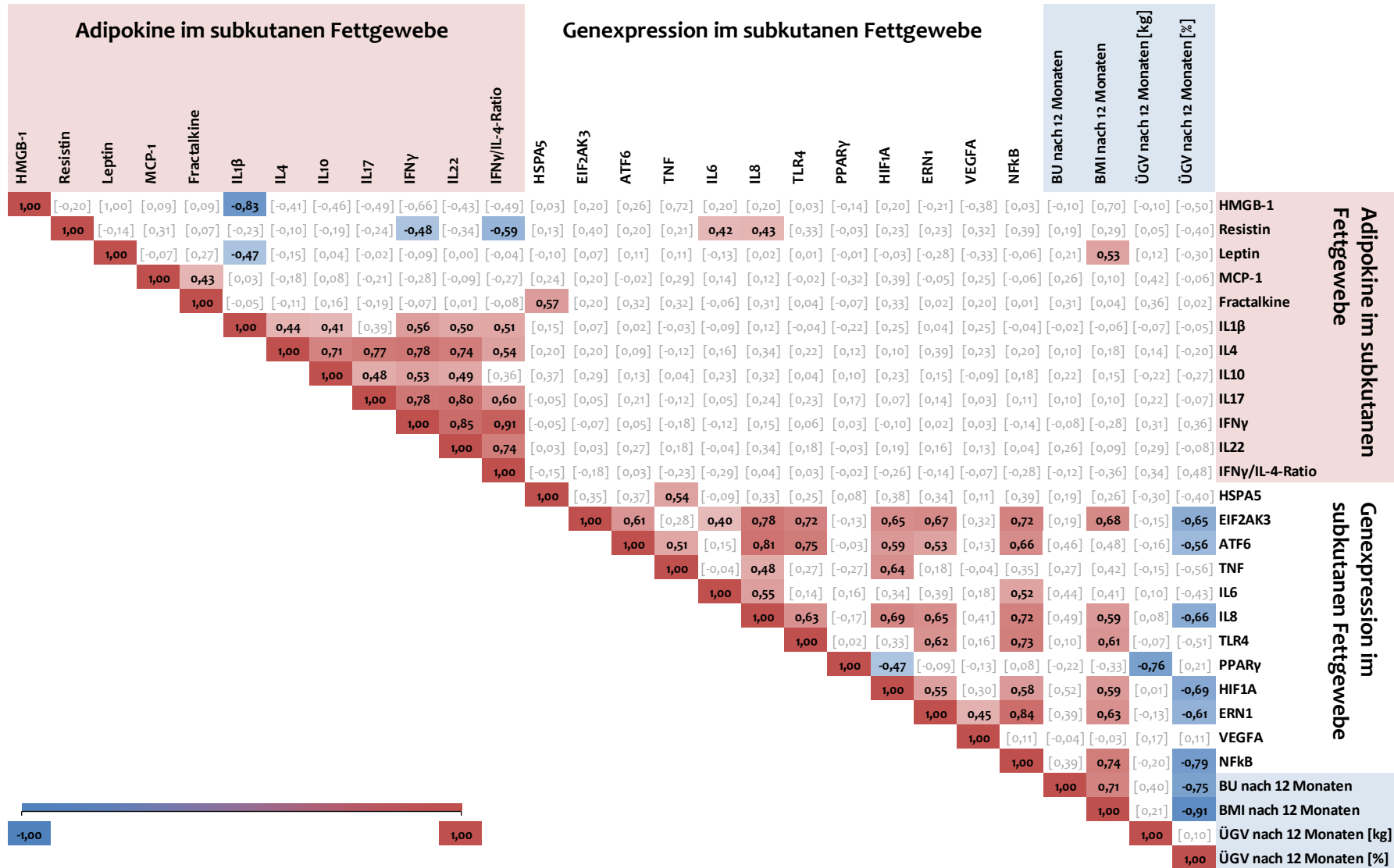


Abbildung 58: Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) im subkutanen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt und 12 Monate postoperativ (hellblau hinterlegt).  
 HMGB-1: High-Mobility-Group-Protein B1 , MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, ILβ: Interleukin beta, IFNγ: Interferon gamma , HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, ATF6: Activating transcription factor 6, TNF: Tumor necrosis factor, IL: Interleukin, TLR4: Toll-like receptor 4, PPARγ: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, NFKB: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, ÜGV: Übergewichtsverlust, BU: Bauchumfang; farbig hervorgehobene r-Werte sind signifikant (p < 0,05, Spearman-Korrelation)

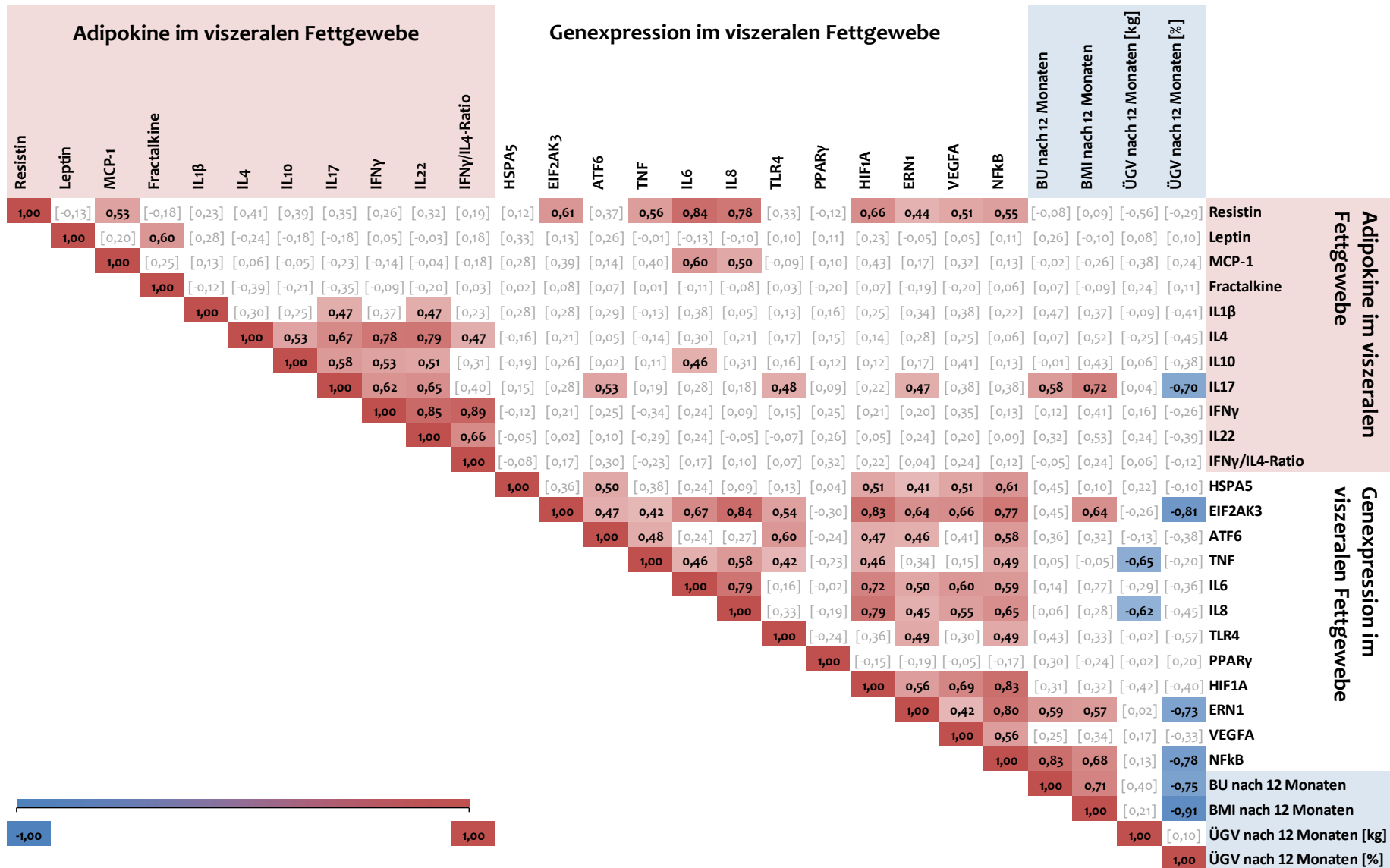


Abbildung 59 Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) im viszeralen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt und 12 Monate postoperativ (hellblau hinterlegt).  
 HMGB-1: High-Mobility-Group-Protein B1 , MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, ILβ: Interleukin beta, IFNγ: Interferon gamma, , HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, ATF6: Activating transcription factor 6, TNF: Tumor necrosis factor, IL: Interleukin, TLR4: Toll-like receptor 4, PPARγ: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, NFκB: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, ÜGV: Übergewichtsverlust, BU: Bauchumfang; farbig hervorgehobene r-Werte sind signifikant (p < 0,05, Spearman-Korrelation)

### 3.5.4 Vergleich der Genexpressionsstärke vom Ausgangswert und postoperativen Wert nach 6 Wochen

Von allen 12 untersuchten Genen, konnte lediglich bei der IL6 Expression eine signifikante Veränderung über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten festgestellt werden (statistischer Test: One way ANOVA). Da das fehlende Signifikanzniveau wahrscheinlich der geringen Fallzahl von  $n=3$  zu den Zeitpunkten 3, 6 und 12 Monaten geschuldet ist, wurde eine separate Auswertung der (präoperativen) Ausgangswerte im Vergleich zu den postoperativen 6 Wochen Werten mit dem Wilcoxon Signed-Rank Test bei nicht normalverteilten Werten bzw. mit dem Paired T-Test bei normalverteilten Werten vorgenommen. Dadurch konnte beim Vergleich des präoperativen Beobachtungszeitpunkts mit dem nach 6 Wochen aufgrund der verstärkten Gruppengröße  $n=8$  (statt  $n=3$ ) eine validere statistische Aussagekraft erreicht werden (Tab. 36).

Nach 6 Wochen war bei 7 (IL6, IL8, PPAR $\gamma$ , ERN1, HIF1A, VEGFA, NF $\kappa$ B) von 12 Genen die Expression im subkutanen Fettgewebe signifikant gesunken (Tab. 36). Die Genexpression ( $2^{-(\Delta\text{CT})}$ ) von ERN1 aus dem UPR war signifikant von  $2,00 \cdot 10^{-3}$  auf  $1,30 \cdot 10^{-3}$  verringert. Die Gene IL6, IL8 und PPAR $\gamma$  des Inflammation-Signalwegs waren nach 6 Wochen signifikant geringer exprimiert, wobei IL6 von  $134,5 \cdot 10^{-3}$  auf  $2,94 \cdot 10^{-3}$ , IL8 von  $10,7 \cdot 10^{-3}$  auf  $1,52 \cdot 10^{-3}$  und PPAR $\gamma$  von  $131,8 \cdot 10^{-3}$  auf  $100,4 \cdot 10^{-3}$  gesunken sind.

HIF1A (von  $35,5 \cdot 10^{-3}$  auf  $19,9 \cdot 10^{-3}$ ) und VEGFA (von  $71,1 \cdot 10^{-3}$  auf  $32,5 \cdot 10^{-3}$ ) als Regulatoren des Hypoxie-Signalweges wurden nach 6 Wochen geringer exprimiert als präoperativ.

Die Expression von NF $\kappa$ B sank signifikant von 5,4 auf  $3,57 \cdot 10^{-3}$ .

Tabelle 36: Vergleich des Ausgangswerts mit dem postoperativ 6 Wochen Wert der Genexpressionsstärke ( $2^{(-\Delta CT)} (x10^{-3})$ ) im subkutanen Fettgewebe

$2^{(-\Delta CT)} (x10^{-3})$	n	Ausgangswert	n	6 Wochen	p-Wert
<b>Inflammation</b>					
<b>TNF</b>	24	0,47 (0,002 - 1,81)	8	0,44 (0,01 - 1,08)	0,469
<b>IL6</b>	25	134,5 (5,14 - 639,1)	8	2,97 (0,59 - 7,83)	<b>0,008</b>
<b>IL8</b>	24	10,7 (0,04 - 85,7)	8	1,52 (0,003 - 3,75)	<b>0,008</b>
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	25	131,8 (48,0 - 231,6)	8	100,4 (46,6 - 117,8)	<b>0,008</b>
<b>Unfolded Protein Response (UPR)</b>					
<b>HSPA5</b>	25	3,78 (0,21 - 5,52)	8	3,39 (0,11 - 6,4)	0,248
<b>EIF2AK3</b>	25	6,22 (0,06 - 9,64)	8	4,63 (0,04 - 7,51)	0,084
<b>ATF6</b>	25	4,25 (0,06 - 9,38)	8	3,49 (0,05 - 5,81)	0,195
<b>ERN1</b>	24	2,00 (0,04 - 3,53)	8	1,30 (0,08 - 2,44)	<b>0,047</b>
<b>TLR4 Signalweg</b>					
<b>TLR4</b>	25	21,9 (0,16 - 44,4)	8	14,1 (0,17 - 35,7)	0,266
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	24	5,40 (1,35 - 9,58)	8	3,57 (0,73 - 4,82)	<b>0,039</b>
<b>Hypoxie</b>					
<b>HIF1A</b>	24	35,5 (0,21 - 121,7)	8	19,9 (0,17 - 28,5)	<b>0,046</b>
<b>VEGFA</b>	24	71,1 (12,7 - 149,4)	8	32,5 (3,62 - 41,4)	<b>0,002</b>

n: Fallzahl, TNF: Tumor necrosis factor, IL: Interleukin, PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, ATF6: Activating transcription factor 6, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, TLR4: Toll-like receptor 4, NF $\kappa$ B: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor), VEGFA: Vascular endothelial growth factor A  
Median (Minimum – Maximum); angewandte statistische Tests: Wilcoxon Signed-Rank Test bei nicht normalverteilten Werten und Paired T-Test bei normalverteilten Werten



### 3.5.5 Vergleich der Genexpression zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe

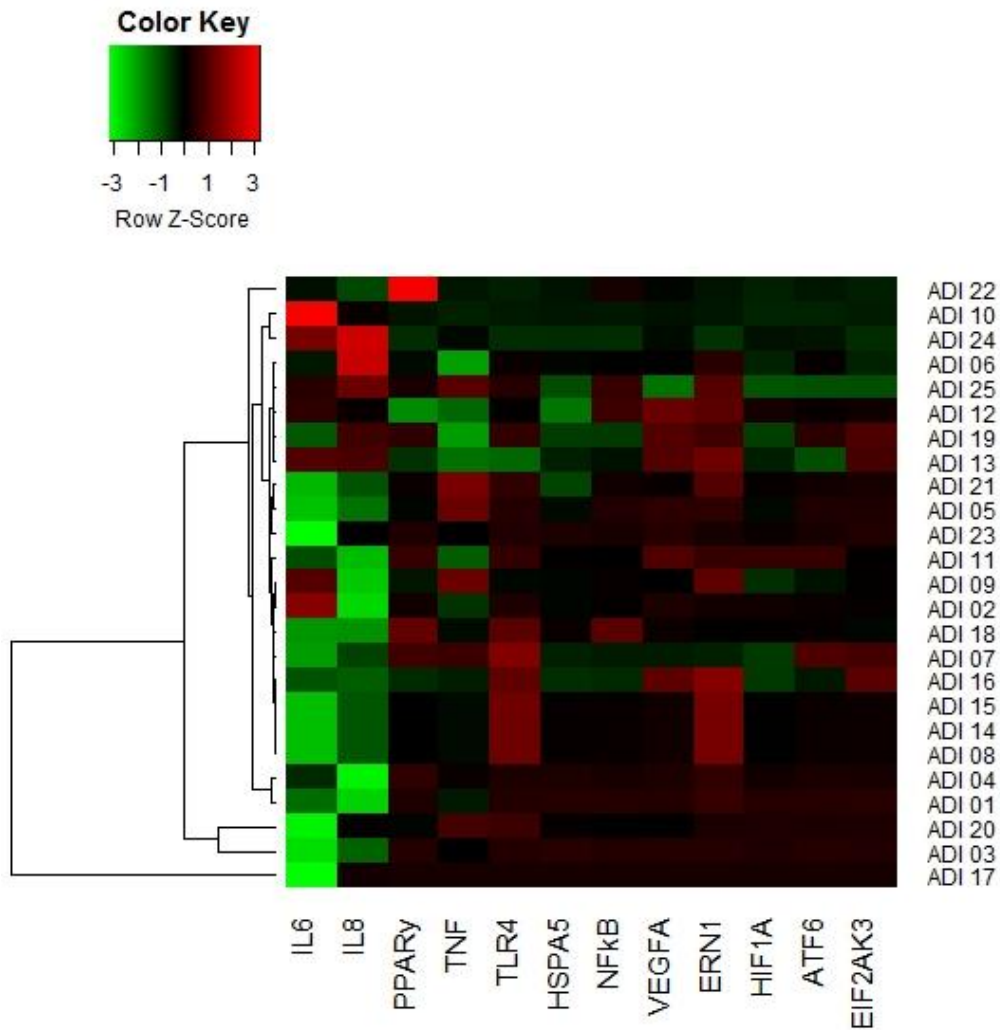
Alle untersuchten Gene des UPR-Signalwegs (HSPA5, EIF2AK3, ATF6), bis auf ERN1, waren im subkutanen Fettgewebe tendenziell aber nicht signifikant geringer exprimiert als im viszeralen Fettgewebe (Tab. 37). Dagegen war im Vergleich zum subkutanen Fettgewebe die Genexpression von ERN1 im viszeralen Fettgewebe mit einem  $2^{(-\Delta CT)}$  von  $2,61 \cdot 10^{-3}$  versus  $2,00 \cdot 10^{-3}$  signifikant erhöht.

Die Gene TNF, IL6, IL8 und PPAR $\gamma$  aus dem Inflammations-Signalweg zeigten im subkutanen Fettgewebe tendenziell, aber nicht signifikant eine höhere Expression, lediglich IL8 zeigte einen signifikanten Unterschied ( $2^{(-\Delta CT)} = 10,7 \cdot 10^{-3}$  im subkutanen Fettgewebe und  $3,10 \cdot 10^{-3}$  im viszeralen Fettgewebe).

Die Genexpression von HIF1A war im subkutanen Fettgewebe mit einem  $2^{(-\Delta CT)}$  Wert von  $35,5 \cdot 10^{-3}$  zu  $21,3 \cdot 10^{-3}$  gegenüber dem viszeralen Fettgewebe signifikant erhöht, während VEGFA im viszeralen Fettgewebe tendenziell, aber nicht signifikant höher exprimiert war.

Bei der NF $\kappa$ B Expression konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen viszeralem und subkutanem Fettgewebe gefunden werden.

Die in den folgenden Kapiteln dargestellten Heatmaps visualisieren zweidimensionale Datensätze (Abb. 60, 62, 65). Den Genexpressionswerten wurden die Farben Rot, Grün, Schwarz in verschiedenen Abstufungen zugeordnet. Die Zeilen auf der Y-Achse entsprechen den einzelnen Patienten (ADI 01 - 25, n=25), die Spalten auf der X-Achse bilden die einzelnen Genen ab. Es entstand damit eine tabellarische Ansicht, die die Expression der einzelnen Gene von jedem einzelnen Studienteilnehmer darstellt. Der Abhängigkeitsbaum auf der Y-Achse zeigt die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Patienten, aufgrund dessen eine Einteilung in die Clustergruppen erfolgte (Tab. 38). Die Gruppierung der Daten innerhalb einer Heatmap erfolgte immer anhand ähnlicher Merkmale (hier: Stärke der Expression der einzelnen Gene). Je näher die Daten auf den Achsen beieinander lagen, umso ähnlicher waren sie sich. Die Erstellung der Heatmaps erfolgte mit der frei zugänglichen Statistik-Software 'R' ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).



**Abbildung 60: Visualisierung der Unterschiede in der Genexpression (Foldchange =  $2^{(-\Delta\Delta CT)}$ ) im viszeralen Fettgewebe ausgehend vom subkutanen Fettgewebe (= Kontrollgruppe)**

ADI 01-25: Patienten-ID (jede Zeile stellt einen Patienten dar), IL: Interleukin, PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, TNF: Tumor necrosis factor, TLR4: Toll-like receptor 4, HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, NF $\kappa$ B: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, ATF6: Activating transcription factor 6, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3

Das Signifikanzniveau ist bei der Darstellung nicht berücksichtigt, eine grüne Einfärbung bedeutet eine verminderte Genexpression und eine rote Einfärbung kennzeichnet eine erhöhte Genexpression im viszeralen Fettgewebe gegenüber dem subkutanen Fettgewebe (Kontrollgruppe), Keine messbare Änderung in der Genexpression ist durch Schwarz gekennzeichnet.

Am deutlichsten trat die Änderung der Genexpressionsstärke von IL6 und IL8 hervor (Abb. 60).

Die IL6 Expression war im viszeralen Fettgewebe um ein 5-faches geringer als im subkutanen Fettgewebe ( $2^{(-\Delta\Delta CT)}$  = Foldchange Median (Minimum – Maximum) = -4,53 (-253,6 - 22,15)) bei einem Signifikanzniveau von 0,060 (Tab. 37). Die IL8 Genexpression war signifikant um ein 3-faches geringer (-3,3 (-83,74 - 24,87)).

Die HIF1A Expression war im viszeralen Fettgewebe um das 1,5-fache geringer (-1,45 (-5,91 - 1,41)) und ERN1 Expression um das 1,2-fache höher (1,23 (-3,94 - 3,73)) als im subkutanen Fettgewebe.

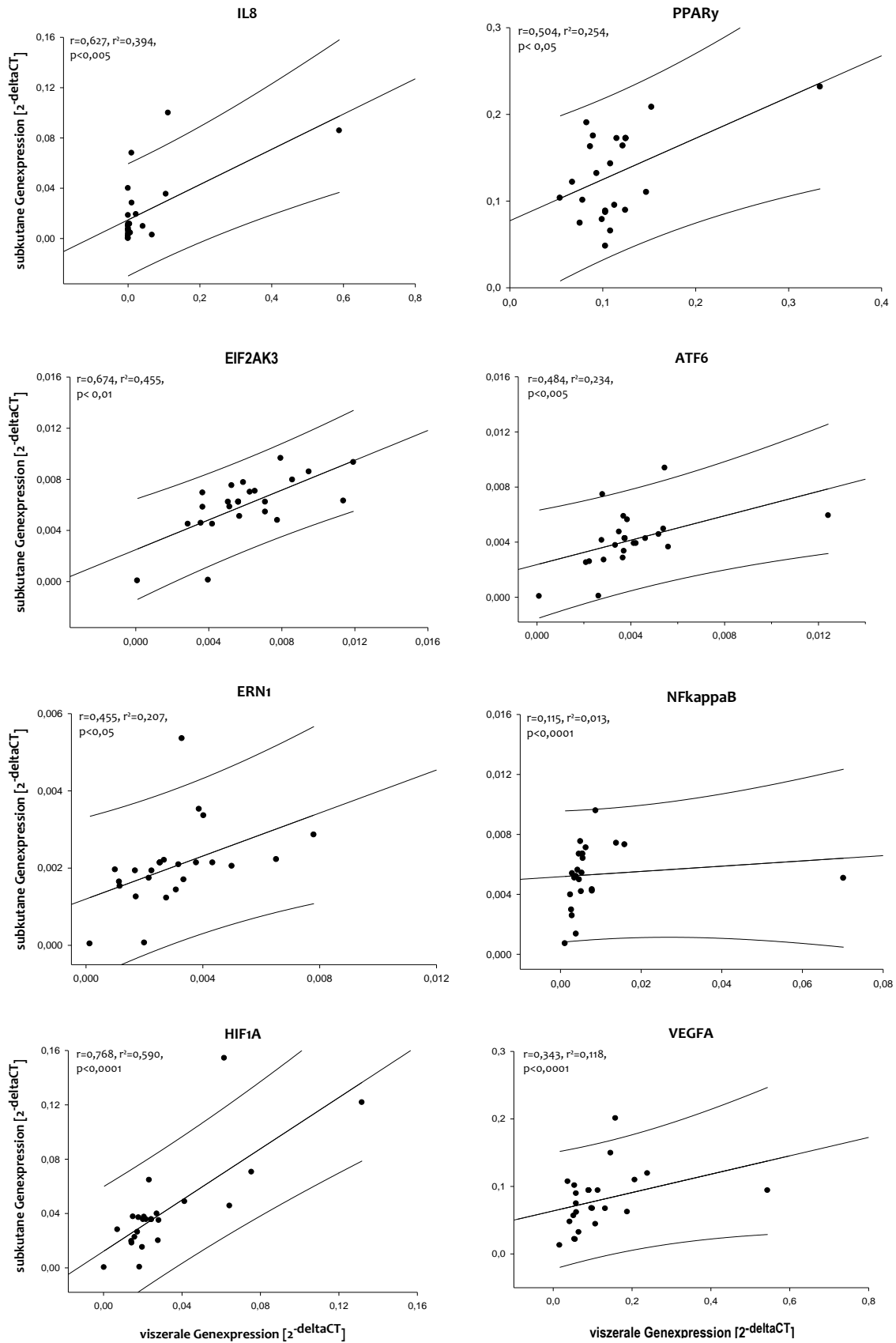
Tabelle 37: Vergleich der Genexpression zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe

$2^{-(\Delta\Delta CT)} (x10^{-3})$	n	Ausgangswert subkutan	n	Ausgangswert viszeral	Fold-change	p-Wert
<b>Inflammation</b>						
<b>TNF</b>	24	0,47 (0,002 - 1,81)	24	0,29 (0,01 - 0,92)	1,18	0,170
<b>IL6</b>	25	134,5 (5,14 - 639,1)	25	24,0 (0,11 - 851,3)	-52,14	0,060
<b>IL8</b>	24	10,7 (0,04 - 85,7)	24	3,10 (0,02 - 111,9)	-7,41	<b>0,034</b>
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	25	131,8 (48,0 - 231,6)	24	105,8 (54,2 - 334,0)	2,74	0,166
<b>Unfolded Protein Response (UPR)</b>						
<b>HSPA5</b>	25	3,78 (0,21 - 5,52)	25	2,79 (0,17 - 8,10)	-0,27	0,207
<b>EIF2AK3</b>	25	6,22 (0,06 - 9,64)	25	5,63 (0,10 - 11,9)	1,16	0,989
<b>ATF6</b>	25	4,25 (0,06 - 9,38)	24	3,73 (0,10 - 5,60)	1,16	0,152
<b>ERN1</b>	24	2,00 (0,04 - 3,53)	24	2,61 (0,14 - 6,52)	2,39	<b>0,011</b>
<b>TLR4 Signalweg</b>						
<b>TLR4</b>	25	21,9 (0,16 - 44,4)	24	22,7 (0,41 - 31,2)	2,92	0,682
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	24	5,40 (1,35 - 9,58)	24	5,08 (1,16 - 15,9)	0,32	0,582
<b>Hypoxie</b>						
<b>HIF1A</b>	24	35,5 (0,21 - 121,7)	24	21,3 (0,27 - 75,5)	0,45	<b>0,029</b>
<b>VEGFA</b>	24	71,1 (12,7 - 149,4)	24	90,6 (16,5 - 239,3)	0,54	0,415

n: Fallzahl, TNF: Tumor necrosis factor, IL: Interleukin, PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, ATF6: Activating transcription factor 6, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, TLR4: Toll-like receptor 4, NF $\kappa$ B: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor), VEGFA: Vascular endothelial growth factor A

Median (Minimum – Maximum); Mann-Whitney Rank Sum Test; Foldchange: subkutane Genexpression = 1

Die Expressionsstärke der an der UPR beteiligten Gene EIF2AK3, ATF6 und ERN1, sowie der proinflammatorischen Gene IL8, PPAR $\gamma$ , und des bei Hypoxie überexprimierten Gen HIF1A korrelierte stark ( $r$  liegt im Bereich von 0,768 und 0,455,  $r^2$  liegt zwischen 0,201 und 0,590,  $p < 0,05$ ) im subkutanen und viszeralen Fettgewebe (Abb. 61). Die Genexpressionsstärke von NF $\kappa$ B und VEGFA zeigten nur eine schwache Korrelation ( $r = 0,115$  und  $0,343$ ,  $r^2 = 0,013$  und  $0,118$ ,  $p < 0,0001$ ). Keine Korrelation konnte hingegen bei den verbleibenden 4 Genen TNF, IL6, TLR4 und HSPA5 festgestellt werden ( $p > 0,078$ ). Es gab keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.



**Abbildung 61: Korrelation der Genexpressionsstärke im viszeralen und subkutanen Fettgewebe**

IL: Interleukin, PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, ATF6: Activating transcription factor 6, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, NF $\kappa$ B: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A), Die Genexpressionsstärke ist als 2<sup>-deltaCT</sup> (2<sup>(-deltaCT)</sup>) dargestellt, r: Pearson Korrelationskoeffizient, äußere Begrenzung ist das 'Vorhersage-Intervall' (Prediction Band)

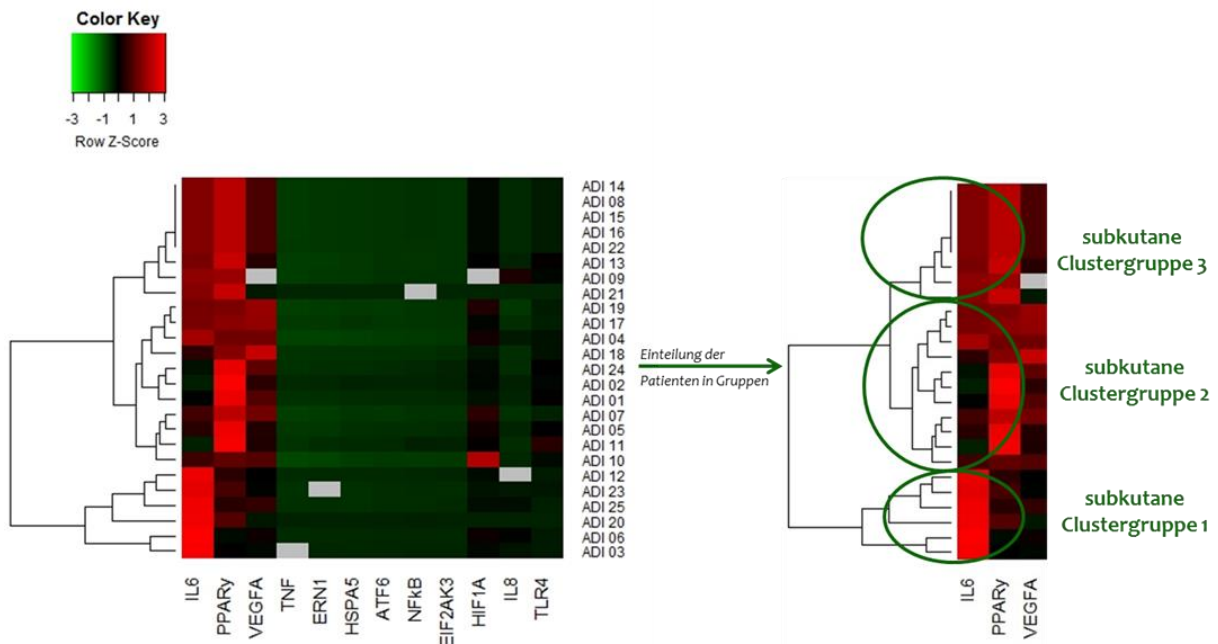
### **3.6 Clusteranalyse anhand des Adipokinsekretions- bzw. Genexpressionsprofil im Serum und im Fettgewebe**

Zur Beantwortung der Frage, in wie fern die bestehenden metabolischen und genetischen Voraussetzungen eines Patienten vor dem gewichtsreduzierenden Eingriff eine prädiktive Relevanz hinsichtlich des Erfolgs der Gewichtsreduktion haben können, wurde das statistische Modell der Clusteranalyse herangezogen. Ziel war es, Gruppen von Studienteilnehmern zu identifizieren, die ein ähnliches Adipokinsekretions- bzw. Genexpressionsprofil aufweisen, welches sich signifikant von anderen Studienteilnehmern unterscheidet und dann diese Gruppe hinsichtlich der Ergebnisse der anthropometrischen Merkmale (Fokus vor allem auf dem Erfolg der Gewichtsreduktion) nach 12 Monaten zu untersuchen.

Innerhalb unserer Studienpopulation konnten wir lediglich anhand des Expressionsmusters der Gene IL6, PPAR $\gamma$ , VEGFA und IL8 im subkutanen und im viszeralen Fettgewebe statistisch relevante Clustergruppen identifizieren. Die Clusteranalyse der Adipokinsekretion im Serum und in den Fettgewebslysaten ergab kein statistisch belastbares Ergebnis.

### 3.6.1 Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmuster im subkutanen Fettgewebe

Anhand des intraoperativen Genexpressionsmusters im subkutanen Fettgewebe der Studienteilnehmer wurden, wie in Abb. 62 dargestellt, 3 Clustergruppen identifiziert (siehe Abhängigkeitsbaum auf der Y-Achse, Tab. 38).



**Abbildung 62: Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmusters des intraoperativ entnommenen subkutanen Fettgewebe mit anschließender Gruppeneinteilung**

ADI 01-25: Patienten-ID (jede Zeile stellt einen Patienten dar), IL: Interleukin, PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, TNF: Tumor necrosis factor, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, ATF6: Activating transcription factor 6, NF $\kappa$ B: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, TLR4: Toll-like receptor 4

Clustergruppe 1: (IL6<sup>++</sup>, PPAR $\gamma$ <sup>+</sup>, VEGFA<sup>+</sup>, IL8<sup>+</sup>), Clustergruppe 2: (IL6<sup>+</sup>, PPAR $\gamma$ <sup>++</sup>, VEGFA<sup>+</sup>, IL8<sup>0</sup>), Clustergruppe 3: (IL6<sup>++</sup>, PPAR $\gamma$ <sup>++</sup>, VEGFA<sup>0</sup>, IL8<sup>0</sup>); von den Genen TLR4, TNF, ERN1, HSPA5, ATF6, NF $\kappa$ B, EIF2AK3 ist die Genexpression so gering, dass sie als 0 angenommen wird. (++) stark erhöhte Expression, + erhöhte Expression, <sup>0</sup> keine nachweisbare Genexpression), graue Kacheln = Probe konnte nicht ausgewertet werden (Wert fehlt)

Alle Patienten in der subkutanen Clustergruppe 1 (sCG 1) wiesen eine stark erhöhte IL6 (IL6<sup>++</sup>), eine erhöhte PPAR $\gamma$  (PPAR $\gamma$ <sup>+</sup>), eine erhöhte VEGFA (VEGFA<sup>+</sup>) und eine erhöhte IL8 Expression (IL8<sup>+</sup>) auf. Die Patienten in der subkutanen Clustergruppe 2 (sCG 2) waren gekennzeichnet durch eine erhöhte IL6 (IL6<sup>+</sup>), eine stark erhöhte PPAR $\gamma$  (PPAR $\gamma$ <sup>++</sup>), eine erhöhte VEGFA (VEGFA<sup>+</sup>) sowie keine nachweisbare IL8 Expression (IL8<sup>0</sup>). Die subkutanen Clustergruppe 3 (sCG 3) beinhaltete alle Patienten, die eine stark erhöhte IL6 (IL6<sup>++</sup>), eine stark erhöhte PPAR $\gamma$  (PPAR $\gamma$ <sup>++</sup>) Expression, sowie keine nachweisbare VEGFA (VEGFA<sup>0</sup>) und IL8 Expression (IL8<sup>0</sup>) aufwiesen.

Tabelle 38: Definition der subkutanen Clustergruppen 1 bis 3

	n	Definition	Patienten-ID
subkutane Clustergruppe 1	6	IL6 <sup>++</sup> , PPARγ <sup>+</sup> , VEGFA <sup>+</sup> , IL8 <sup>+</sup>	ADI 03,06,12,20,23,25
subkutane Clustergruppe 2	11	IL6 <sup>+</sup> , PPARγ <sup>++</sup> , VEGFA <sup>+</sup> , IL8 <sup>0</sup>	ADI 01-02,04-05,07,11-10,17-19,24
subkutane Clustergruppe 3	8	IL6 <sup>++</sup> , PPARγ <sup>++</sup> , VEGFA <sup>+</sup> , IL8 <sup>0</sup>	ADI 13-16,08-09,21-22

n: Fallzahl, IL: Interleukin, PPARγ: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, ADI 01-25: Patienten-ID, ++ stark erhöhte Expression, + erhöhte Expression, ° keine nachweisbare Genexpression

Der Gewichtsverlust war in der IL6<sup>+</sup>, PPARγ<sup>++</sup>, VEGFA<sup>+</sup>, IL8<sup>0</sup> sCG 2 am höchsten, der damit verbundene Verlust an BMI unterschied sich signifikant (p = 0,031) zwischen den Gruppen (Tab. 39).

Die Expressionsunterschiede von IL10, IL8, IL6, PPARγ, NFκB waren zwischen den sCG 2 und 3 signifikant. IL6 und PPARγ unterschieden sich in den sCG 1 und 3 signifikant, IL6 zusätzlich zwischen sCG 1 und 2 (Tab. 39).

Der Verlust des absoluten und des prozentualen Übergewichts in der sCG 2 war gegenüber der sCG 3 nach 6 Monaten signifikant höher (Abb. 63 und 64).

Außerdem unterschieden sich der prozentuale BMI-Verlust nach 6 und 12 Monaten, sowie der Verlust des absoluten und prozentualen Übergewichts nach 6 Monaten zwischen sCG 1 und 2 signifikant. Auch hier wies die sCG 2 einen höheren BMI und Übergewichtsverlust auf (Abb. 63 und 64, Tab. 39).

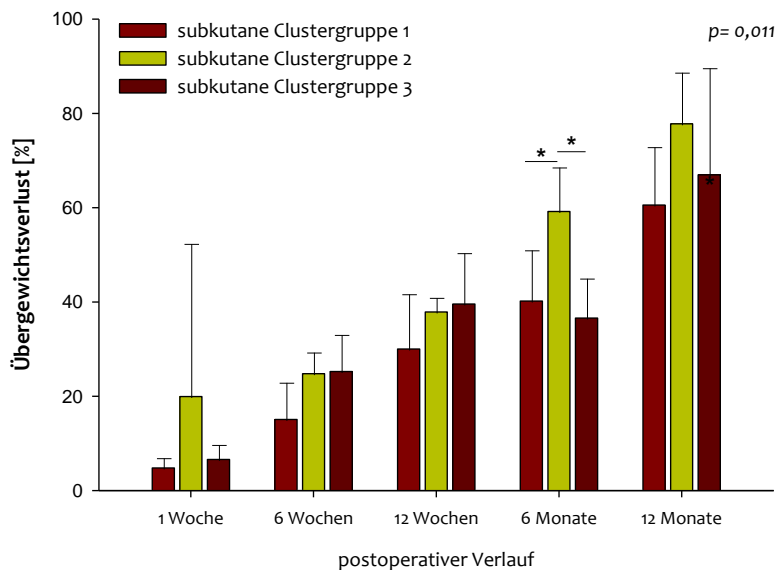
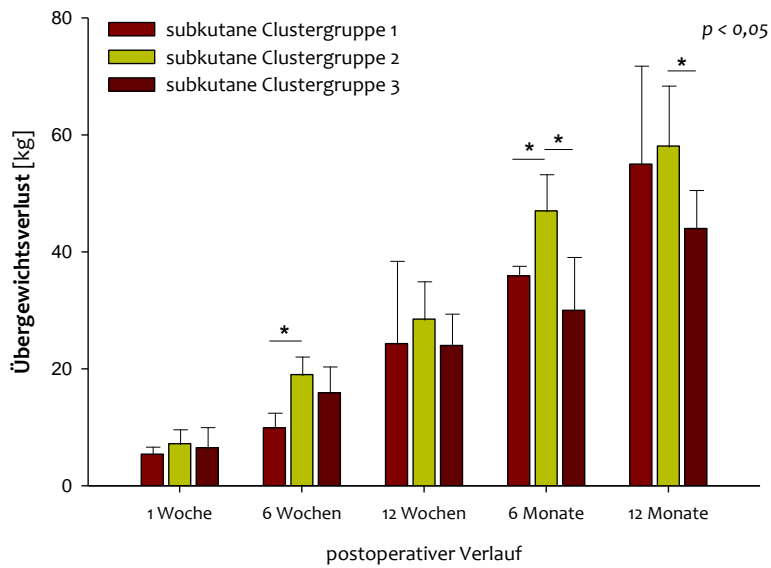


Abbildung 63: Übergewichtsverlust [%] im postoperativen Verlauf innerhalb der subkutanen Clustergruppen 1 bis 3

\*p = 0,011 zwischen der subkutanen Clustergruppe 1 und 2, sowie der subkutanen Clustergruppe 2 und 3 6 Monate postoperativ, dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung



**Abbildung 64: Übergewichtsverlust [kg] im postoperativen Verlauf innerhalb der subkutanen Clustergruppen 1 bis 3**  
 \* $p < 0,05$  zwischen der subkutanen Clustergruppe 1 und 2 6 Wochen postoperativ, der subkutanen Clustergruppe 1 und 2, der subkutanen Clustergruppe 2 und 3 6 Monate postoperativ, sowie der subkutanen Clustergruppe 2 und 3 12 Monate postoperativ, dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung

In der folgenden Tabelle (Tab. 39) sind nur die signifikanten Werte dargestellt, alle anderen untersuchten Parameter (Übersicht in Tab. 5), die nicht in der Tabelle oder im Text erwähnt wurden, lagen über dem Signifikanzniveau von 0,050.



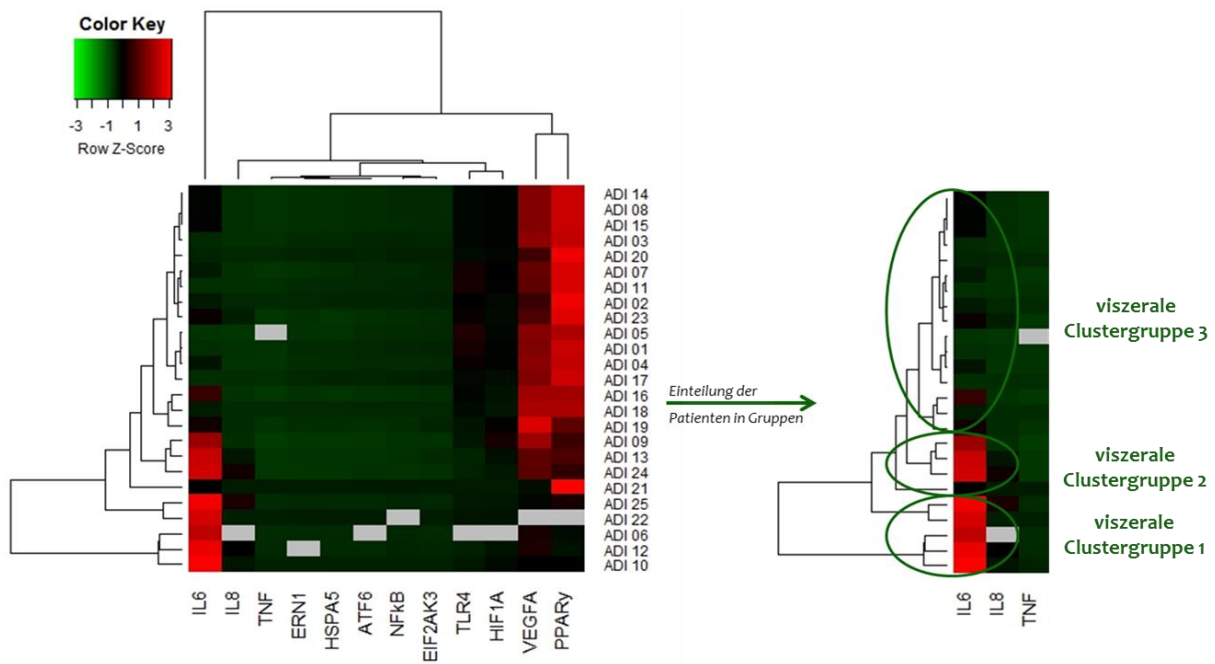
Tabelle 39: Ergebnisse aus der Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmuster im subkutanen Fettgewebe

	n	subkutane Clustergruppe 1	n	subkutane Clustergruppe 2	n	subkutane Clustergruppe 3	p-Wert
<b>präoperativ</b>							
subkutanes Fettgewebe							
<b>IL10 [pg/mg Protein]</b>	6	24,4 (15,6 - 30,9) <sup>a</sup>	11	23,0 (15,6 - 35,8) <sup>b</sup>	7	33,8 (24,0 - 46,7) <sup>a,b</sup>	0,036 <sup>a,b</sup>
<b>IL8 [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)]</b>	5	37,8 (0,08 - 85,7) <sup>a</sup>	11	6,97 (1,96 - 18,3) <sup>a</sup>	8	18,0 (0,04 - 67,9)	0,026
<b>IL6 [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)]</b>	6	461,4 (291,9 - 639,1) <sup>a,b</sup>	11	46,7 (5,14 - 95,5) <sup>a,c</sup>	8	139,6 (122,5 - 167,2) <sup>b,c</sup>	0,000 <sup>a-c</sup>
<b>PPARγ [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)]</b>	6	119,4 (65,5 - 208,2) <sup>a</sup>	11	107,6 (48,0 - 190,3) <sup>b</sup>	8	178,8 (162,7 - 231,6) <sup>a,b</sup>	0,008 <sup>a,b</sup>
<b>NFκB [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)]</b>	6	5,83 (1,35 - 7,52)	11	4,50 (2,57 - 5,61) <sup>a</sup>	7	6,83 (5,07 - 9,58) <sup>a</sup>	0,015 <sup>a</sup>
viszerales Fettgewebe							
<b>ERN1 [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)]</b>	5	4,14 (2,00 - 6,52) <sup>a</sup>	11	2,10 (1,00 - 3,35) <sup>a</sup>	8	2,90 (0,14 - 4,34)	0,041 <sup>a</sup>
<b>NFκB [2<sup>(-ΔCT)</sup> (x10<sup>-3</sup>)]</b>	6	8,82 (3,91 - 15,9) <sup>a</sup>	11	4,17 (2,49 - 7,88) <sup>a</sup>	7	5,23 (1,16 - 8,77)	0,038 <sup>a</sup>
<b>Veränderungen nach 6 Monaten</b>							
<b>Übergewichtsverlust [kg]</b>	4	35,7 (33,0 - 38,0) <sup>a</sup>	6	46,9 (37,1 - 58,0) <sup>a,b</sup>	3	32,7 (23,0 - 45,0) <sup>b</sup>	0,036 <sup>a,b</sup>
<b>Übergewichtsverlust [%]</b>	4	40,2 (31,0 - 55,9) <sup>a</sup>	6	59,2 (45,9 - 73,0) <sup>a,b</sup>	3	36,6 (31,5 - 46,4) <sup>b</sup>	0,036 <sup>a,b</sup>
<b>BMI-Verlust [%]</b>	4	23,6 (20,2 - 30,3) <sup>a</sup>	6	31,9 (25,3 - 38,9) <sup>a</sup>	3	20,0 (17,3 - 23,1)	0,031 <sup>a</sup>
<b>Veränderungen nach 12 Monaten</b>							
<b>BMI-Verlust [%]</b>	5	35,2 (29,5 - 40,6) <sup>a</sup>	5	43,2 (38,6 - 51,2) <sup>a</sup>	3	32,6 (23,3 - 39,1)	0,031 <sup>a</sup>

n: Fallzahl, IL: Interleukin, PPARγ: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, NFκB: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, BMI: Body-Mass-Index, Mittelwert (Minimum – Maximum), <sup>a-b</sup> Werte mit gleichen Hochbuchstaben unterscheiden sich signifikant voneinander (One Way-ANOVA), bei allen nicht in der Tabelle oder im Text aufgeführten Parametern aus Tab. 5 lag das Signifikanzniveau > 0,050

### 3.6.2 Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmuster im viszeralen Fettgewebe

Anhand des intraoperativen Genexpressionsmuster im viszeralen Fettgewebe der Studienteilnehmer wurden wie in Abb. 65 dargestellt 3 Clustergruppen identifiziert (siehe Abhängigkeitsbaum auf der Y-Achse, Tab. 40).



**Abbildung 65: Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmusters des intraoperativ entnommenen viszeralen Fettgewebe**

ADI 01-25: Patienten-ID (jede Zeile stellt einen Patienten dar), IL: Interleukin, TNF: Tumor necrosis factor, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, ATF6: Activating transcription factor 6, NFκB: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, TLR4: Toll-like receptor 4, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, PPARγ: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

Clustergruppe 1: (IL6<sup>++</sup>, PPARγ<sup>+</sup>, VEGFA<sup>+</sup>, IL8<sup>+</sup>), Clustergruppe 2: (IL6<sup>++</sup>, PPARγ<sup>++</sup>, VEGFA<sup>++</sup>, IL8<sup>+</sup>), Clustergruppe 3: (IL6<sup>°</sup>, PPARγ<sup>++</sup>, VEGFA<sup>++</sup>, IL8<sup>°</sup>); von den Genen TLR4, TNF, ERN1, HSPA5, ATF6, NFκB, EIF2AK3 ist die Genexpression so gering, dass sie als Null angenommen wird. (° keine nachweisbare Genexpression grau Kacheln = Probe konnte nicht ausgewertet werden (Wert fehlt)

Alle Patienten in der viszeralen Clustergruppe 1 (vCG 1) wiesen eine stark erhöhte IL6 (IL6<sup>++</sup>), eine erhöhte (PPARγ<sup>+</sup>), eine erhöhte VEGFA (VEGFA<sup>+</sup>) und eine erhöhte IL8 Expression (IL8<sup>+</sup>) auf. Die Patienten in der viszeralen Clustergruppe 2 (vCG 2) waren gekennzeichnet durch eine stark erhöhte IL6 (IL6<sup>++</sup>), PPARγ (PPARγ<sup>++</sup>) und VEGFA (VEGFA<sup>++</sup>) sowie eine erhöhte IL8 Expression (IL8<sup>+</sup>). Die viszeralen Clustergruppe 3 (vCG 3) umfasste alle Patienten mit einer stark erhöhte VEGFA (VEGFA<sup>++</sup>) und PPARγ (PPARγ<sup>++</sup>) Expression, sowie keiner nachweisbaren IL6 (IL6<sup>°</sup>) und IL8 Expression (IL8<sup>°</sup>).

Tabelle 40: Definition der viszeralen Clustergruppen 1 bis 3

	n	Definition	Patienten-ID
viszerale Clustergruppe 1	5	IL6 **, PPAR $\gamma$ +, VEGFA +, IL8 +	ADI 06,10,12,22,25
viszerale Clustergruppe 2	4	IL6 **, PPAR $\gamma$ **, VEGFA **, IL8 +	ADI 09,13,24,21
viszerale Clustergruppe 3	16	IL6 <sup>o</sup> , PPAR $\gamma$ **, VEGFA **, IL8 <sup>o</sup>	ADI 01-05,07-08,11,14-19,20,23

n: Fallzahl, IL: Interleukin, PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, \*\* stark erhöhte Expression, + erhöhte Expression, <sup>o</sup> keine nachweisbare Genexpression

Die Resistinkonzentration unterschied sich signifikant zwischen der vCG 1 und 3 und zwischen der vCG 1 und 2 und war in der vCG 1 am höchsten (Tab. 41). Die Genexpression von IL6 unterschied sich zwischen den vCG 1 und 2, 1 und 3, sowie 2 und 3 signifikant und war ebenfalls in der vCG 1 am höchsten (Tab. 41).

Die präoperative Leukozytenzahl [G/l] unterschied sich zwischen der vCG 1 und 2, sowie zwischen der vCG 1 und 3 signifikant, die vCG 1 wies die höchsten Konzentrationen auf. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts [Tage] war in der vCG 1 gegenüber der vCG 2 signifikant erhöht ( $p = 0,029$ , Tab. 41).

Die Expression von IL8, HIF1A und NF $\kappa$ B war in der vCG 1 am höchsten und nahm kontinuierlich bis zur vCG 3 ab, welche die geringste Expression aufwies, wobei sich die Werte von der vCG 1 signifikant von denen der vCG 3 unterschieden ( $p < 0,05$ ).

Die Genexpression von ERN1 war am geringsten in der vCG 2 und am höchsten in der vCG 1, die Unterschiede in der Expression waren zwischen vCG 1 und vCG 3 signifikant ( $p = 0,029$ ).

Es konnten allerdings keine Unterschiede beim postoperativen Gewichtsverlust zwischen den viszeralen Clustergruppen festgestellt werden.

In der folgenden Tabelle (Tab. 41) sind nur die signifikanten Werte dargestellt, alle anderen untersuchten Parameter (Übersicht in Tab. 5), die nicht in der Tabelle oder im Text erwähnt wurden, lagen über dem Signifikanzniveau von 0,050.

Tabelle 41: Ergebnisse aus der Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmuster im viszeralen Fettgewebe

	n	viszerale Clustergruppe 1	n	viszerale Clustergruppe 2	n	viszerale Clustergruppe 3	p-Wert
	<b>präoperativ</b>						
<b>Leukozyten [G/l]</b>	5	11,8 (9,40 - 18,1) <sup>a,b</sup>	4	8,15 (5,70 - 9,30) <sup>a</sup>	16	8,26 (3,70 - 11,8) <sup>b</sup>	0,032 <sup>a,b</sup>
<b>Krankenhausaufenthalt [Tage]</b>	5	27,2 (8,00 - 77,0) <sup>a</sup>	4	7,25 (6,00 - 9,00) <sup>a</sup>	16	9,06 (7,00 - 14,0)	0,029 <sup>a</sup>
	<b>viszerales Fettgewebe</b>						
<b>IL6 [<math>2^{(-\Delta CT)}</math> (<math>\times 10^{-3}</math>)]</b>	5	662,3 (418,1 - 851,3) <sup>a,b</sup>	4	151,2 (33,4 - 241,5) <sup>a,c</sup>	16	16,2 (0,11 - 58,1) <sup>b,c</sup>	0,000 <sup>a,b,c</sup>
<b>IL8 [<math>2^{(-\Delta CT)}</math> (<math>\times 10^{-3}</math>)]</b>	4	65,1 (0,89 - 111,9) <sup>a</sup>	4	25,0 (0,02 - 67,3)	16	2,52 (0,19 - 10,7) <sup>a</sup>	0,048 <sup>a</sup>
<b>HIF1A [<math>2^{(-\Delta CT)}</math> (<math>\times 10^{-3}</math>)]</b>	4	47,5 (21,8 - 75,5) <sup>a</sup>	4	29,3 (0,27 - 61,6)	16	20,0 (7,16 - 41,4) <sup>a</sup>	0,030 <sup>a</sup>
<b>ERN1 [<math>2^{(-\Delta CT)}</math> (<math>\times 10^{-3}</math>)]</b>	4	4,66 (3,35 - 6,52) <sup>a</sup>	4	2,07 (0,14 - 4,03)	16	2,49 (1,14 - 4,34) <sup>a</sup>	0,029 <sup>a</sup>
<b>NFκB [<math>2^{(-\Delta CT)}</math> (<math>\times 10^{-3}</math>)]</b>	4	11,4 (7,90 - 15,9) <sup>a</sup>	4	4,76 (1,16 - 8,77)	16	4,42 (2,49 - 6,33) <sup>a</sup>	0,012 <sup>a</sup>
<b>Resistin [ng/mg Protein]</b>	4	41,3 (27,3 - 60,7) <sup>a,b</sup>	4	12,6 (3,51 - 26,8) <sup>a</sup>	15	7,65 (0,63 - 29,2) <sup>b</sup>	0,007 <sup>a,b</sup>
<b>Leptin [pg/mg Protein]</b>	5	482,6 (253,7 - 640,5) <sup>a</sup>	4	1051,1 (469,0 - 1868,0) <sup>a</sup>	15	1748,0 (216,9 - 13183,7)	0,044 <sup>a</sup>

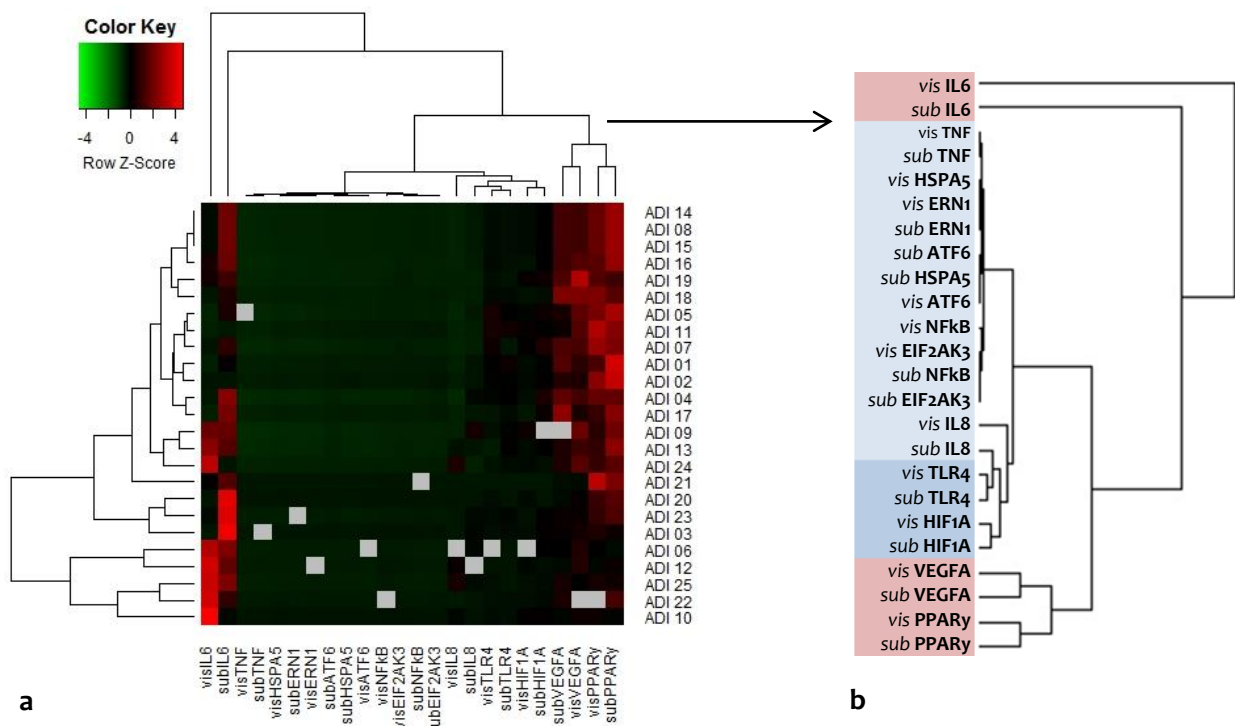
n: Fallzahl, IL: Interleukin, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, alpha subunit, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, NFκB: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, PPARγ: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, BMI: Body-Mass-Index, Mittelwert (Minimum – Maximum), <sup>a-c</sup> Werte mit gleichen Hochbuchstaben unterscheiden sich signifikant voneinander (One Way-ANOVA), in der Tabelle sind nur die Werte mit einem Signifikanzniveau < 0,05 aufgeführt

### 3.6.3 Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmuster in Kombination von viszeralem und subkutanem Fettgewebe

Anhand des kombinierten intraoperativen subkutanen und viszeralen Fettgewebs-Genexpressionsmuster der Studienteilnehmer konnten keine aussagekräftigen Clustergruppen identifiziert werden (Abb. 66a/66b).

Die höchste Genexpression wiesen die Gene IL6, VEGFA und PPAR $\gamma$  auf. HIF1A und IL8 zeigten dagegen eine geringere und TNF, ERN1, HSPA5, ATF6, EIF2AK, NF $\kappa$ B eine sehr geringe Genexpression (Abb. 66a).

Anhand der Gruppierung auf der y-Achse (Abb. 66b) kann man erkennen, dass die Expressionsstärke bei dem Großteil der Gene (Ausnahmen: HSPA5, ATF6, EIF2AK, NF $\kappa$ B) im viszeralen und subkutanen Gewebe sehr ähnlich ist. Die Expression ist also in beiden Gewebetypen entweder gleich hoch oder gleich niedrig.



**Abbildung 66 a: Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmusters des intraoperativ entnommenen viszeralen und subkutanen Fettgewebe; b: Abhängigkeitsbaum der Gene untereinander**

**a** vis = viszerales Fettgewebe; sub = subkutanen Fettgewebe, graue Kacheln = Probe konnte nicht ausgewertet werden (Wert fehlt); **b** blau hinterlegt = geringe Expressionsstärke, rot hinterlegt = hohe Expressionsstärke

ADI 01-25: Patienten-ID (jede Zeile stellt einen Patienten dar), IL: Interleukin, TNF: Tumor necrosis factor, ERN1: Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1, HSPA5: Heat Shock 70kDa Protein 5, ATF6: Activating transcription factor 6, NF $\kappa$ B: Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, EIF2AK3: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, TLR4: Toll-like receptor 4, HIF1A: Hypoxia inducible factor 1, VEGFA: Vascular endothelial growth factor A, PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

## 4 Diskussion

Das menschliche Fettgewebe, als ein hoch aktives endokrines Organ, sezerniert eine Vielzahl von bioaktiven Molekülen (Adipokinen). Kommt es wie im Fall von Adipositas zu einer Dysfunktion im Fettgewebe, verändert sich auch die Adipokinsekretion in eine proinflammatorische, prodiabetogene und proatherogene Richtung. Das Sekretionsprofil der Adipokine reflektiert das individuelle Risiko für die Entwicklung metabolischer und kardiologischer Begleiterkrankungen (Blüher 2009). Daher ist die Suche nach Adipokinen, die in Verbindung mit dem Schweregrad der Adipositas und den damit verbundenen Begleiterkrankungen stehen, ein vielversprechendes Forschungsfeld. Mit der zunehmenden Anzahl an identifizierten Adipokinen steigt aber auch der Bedarf, die potenzielle klinische Relevanz der Biomarker bzw. die möglichen sich dadurch ergebenden Behandlungsmöglichkeiten von Adipositas und Stoffwechselerkrankungen näher zu beleuchten. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang die Fragestellung inwieweit das Adipokin- bzw. biochemische Parameter-Profil Rückschlüsse auf den Erfolg der gewichtsreduzierenden Maßnahme geben kann. So könnte im Vorfeld ermittelt werden welche Methode (z.B. frühe Lebensstil-, pharmakologische oder bariatrische Intervention) zur Gewichtsreduktion am vielversprechendsten für den Patienten sein kann (Flehmig et al. 2014).

Dem enormen Zuwachs an Wissen über die physiologischen Mechanismen, die das Essverhalten und die Regulation des Körpergewichts steuern, stehen der Mangel an verfügbaren pharmakologischen Therapien, die zur sicheren, effizienten und lang anhaltenden Reduktion des Körpergewichts mit der daraus resultierenden Verbesserung der Adipositas und deren Begleiterkrankungen führen, gegenüber (Lutz and Bueter 2014).

Trotz vielversprechender Perspektiven, vor allem für hormonbasierte Strategien zur Bekämpfung der Adipositas, werden bislang die besten Ergebnisse zur langanhaltenden Gewichtsreduktion und der Verbesserung der Begleiterkrankungen durch bariatrisch-chirurgische Maßnahmen erreicht (Carlsson et al. 2012; Sjostrom et al. 2012; Mingrone et al. 2012).

Die moderne bariatrische Chirurgie gilt als eine sichere, zuverlässige und effektive Methode, um Gewicht zu verlieren und die Insulinresistenz zu normalisieren. Die zugrundeliegenden Mechanismen für diese positiven Effekte sind komplex, neben Änderungen in der Ernährung und im Lebensstil führt der bariatrisch-chirurgische Eingriff zu Veränderungen im Hormonhaushalt (u.a. bei den Hormonen Leptin, Adiponektin, Ghrelin, Glukagon-like Protein, Peptid-YY), im Gallensäure-Stoffwechsel und im Darmbakterien-Milieu (Sweeney and Morton 2014).

Wir haben in unsere Studie deshalb bereits etablierte Adipokine in Kombination mit Parametern, bei denen ein Zusammenhang mit Adipositas zwar vermutet wird, dieser aber noch nicht endgültig bewiesen ist, bei Patienten die sich einer gewichtsreduzierenden Maßnahme (Sleeve-Gastrektomie, Schlauchmagenoperation) unterzogen haben, analysiert. Die aus dem operativen

Eingriff resultierenden metabolischen, biochemischen und klinischen Veränderungen wurden über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten untersucht.

#### 4.1 Entwicklung der klinischen und metabolischen Parameter

Das durchschnittliche Alter unserer zu 68 % aus Frauen bestehenden Studienteilnehmer betrug 41,9 Jahre. Diese Werte entsprechen denen vorangegangener Studien mit einem durchschnittlichen Frauenanteil von 71 % und einem durchschnittlichen Alter von 42 Jahren (Fuks et al. 2009; Angrisani et al. 2011; Sanchez-Santos et al. 2009).

Gemäß Literatur kann der Gewichtsverlust nach bariatrischer Chirurgie als gut eingestuft werden, wenn er zwischen 50 und 75 % liegt und als sehr gut ab 75 % (van Rutte et al. 2014; Reinhold 1982). In unserer Studie haben die Teilnehmer 12 Monate postoperativ durchschnittlich 68,7 % ihres Übergewichts verloren (Tab. 25), was sich mit Vergleichswerten gängiger Studien deckt (van Rutte et al. 2014; Deitel et al. 2011; Boza et al. 2012; Iannelli et al. 2013). Der in der vorliegenden Studie ermittelte durchschnittliche BMI-Verlust 12 Monate nach der Operation lag mit 37,7 % ähnlich hoch wie in der Literatur (42 – 46 %) angegeben (Uglicioni et al. 2009).

Derzeit werden ca. 85 % der bariatrischen Operationen an Frauen durchgeführt, was sich auch in unserer Studienpopulation widerspiegelt (Flum et al. 2009). Obwohl zahlreiche epidemiologische und präklinische Daten darauf hindeuten, dass die Sexualhormone eine bedeutende Rolle bei der Regulation des Körpergewichts spielen, ist der Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone auf das Ergebnis der bariatrischen Chirurgie noch weitestgehend unklar (Corteville, Fassnacht, and Bueter 2014). So ist beispielsweise bekannt, dass die Körperfettverteilung östrogenabhängig ist und es infolge dessen bei Frauen seltener zu einer viszeralen Adipositas kommt als bei Männern. Östrogene steigern die Insulinrezeptorexpression, wodurch sich das Risiko eine Insulinresistenz zu entwickeln, reduziert. Außerdem wirken sie hemmend auf Appetit und Nahrungsaufnahme (Asarian and Geary 2006). Trotzdem leiden Frauen signifikant häufiger an morbidem Adipositas.

Die Frauen in unserer Studie hatten 12 Monate nach dem operativen Eingriff einen signifikant geringeren Bauchumfang (= Indikator für viszerale Adipositas) als die Männer, obwohl präoperativ kein Unterschied vorlag (Tab. 25). Die beobachteten signifikanten Unterschiede im Gewicht waren allerdings durch die signifikant geringere Körpergröße zu erklären, relativiert durch den BMI gab es dann keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Geschlechtern. Beim prozentualen Übergewichtsverlust konnten wir über den Beobachtungszeitraum keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern feststellen.

Wir haben zusätzlich das **Taille-zu-Größe-Verhältnis** (Waist to Height Ratio, WHtR, Tab. 25) ermittelt, da ihm gegenüber dem BMI eine größere Aussagekraft zugesprochen wird. Die WHtR

liefert Rückschlüsse auf die Verteilung des Körperfetts. Sehr muskulöse Männer weisen beispielsweise einen hohen BMI auf, aber eine geringe WHtR. Die gesundheitliche Relevanz des Übergewichts kann somit mit der WHtR besser beurteilt werden (Schneider et al. 2010). In unserer Studie korrelieren die gemessenen WHtR-Werte wie angenommen mit Gewicht, Bauchumfang und BMI. Ein signifikanter Unterschied konnte bei dem Vergleich von Studienteilnehmern ermittelt werden, die zur Gruppe der metabolisch gesunden Adipösen (metabolic healthy obese, MHO) bzw. metabolisch ungesundem Adipösen (metabolic unhealthy obese, MUHO) gehörten (Kapitel 1.1.3.2.). Hier hatten die MHO erwartungsgemäß eine geringere, also metabolisch günstigere WHtR. Allerdings konnten wir die Charakterisierung von MUHO und MHO genauso gut mit Hilfe von BMI, Gewicht und Bauchumfang vornehmen, anstelle der WHtR. Daher hat die Erhebung der WHtR in unserer Studie keinen klinisch relevanten Wissenszuwachs erbracht. Aktuelle Studien sehen in der WHtR einen der besten Prädiktor für kardiovaskuläres Risiko und Mortalität (Schneider et al. 2010). Diese Endpunkte waren aber nicht Gegenstand unserer Untersuchungen.

Die in der vorliegenden Studie erhobenen Messwerte, den **Glukosemetabolismus** und den **Fettstoffwechsel** betreffend, haben sich im Zeitverlauf von 12 Monaten nach der Operation im Fall des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, der Glukose-, Triglyzerid-, Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinkonzentration signifikant verringert und im Fall der HDL-Cholesterinkonzentration signifikant erhöht (Tab. 25). Dies bestätigt die Ergebnisse von vorangegangenen Studien (Waldmann et al. 2013; Wolf and Beisiegel 2007; To et al. 2012).

Ebenfalls bestätigen konnten wir, dass die Schlauchmagenoperation als bariatrisch-chirurgischer Eingriff sehr erfolgreich die meisten der Adipositas-bedingten Begleiterscheinungen wie z.B. Hypertonie, Typ-2-Diabetes und Hyperlipidämie verbessern kann (Abu-Jaish and Rosenthal 2010; Boza et al. 2012; Buchwald et al. 2004; Corteville, Fassnacht, and Bueter 2014; Fuks et al. 2009; Hüttl 2015; McCloskey et al. 2007; Nosso et al. 2011; Peterli et al. 2012; Picot et al. 2009; Sanchez-Santos et al. 2009; Gill et al. 2016): 12 Monate postoperativ konnten wir eindeutige Verbesserungen in der Ausprägung der Komorbiditäten unserer Studienteilnehmer feststellen (z.B. Senkung der Glukosekonzentration um fast 25 %, Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um 18 %, sowie verringerte Blutkonzentrationen von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und PAI-1 um 3,0 bis 43,5 %, Tab. 25).

**Hypertonie** und Adipositas sind die wichtigsten Risikofaktoren, die für Morbidität und Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verantwortlich sind. Die Beziehung zwischen dem Anstieg der sympathischen Aktivität und Hypertonie ist bekannt. Gesteuert wird die sympathische Aktivität,



die signifikant mit Taillenumfang und Körperfettmasse korreliert, über das Leptin-Melanocortin-System im Gehirn, dessen Aktivierung zu einer gesteigerten Aktivität führt (Lopes et al. 2016).

Seravalle et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2014 zeigen, dass die bei Adipositas erhöhte sympathische Nervenaktivität durch die deutliche Reduktion des Körpergewichts infolge von Adipositas-chirurgischen Maßnahmen langanhaltend reduziert wird (Seravalle et al. 2014).

Im Einklang dazu stehen auch die Ergebnisse unseres Vergleichs der Hypertoniker-Gruppe ('Hypertonie', umfasst alle Studienteilnehmer mit diagnostizierter Hypertonie, Tab. 28) mit der Gruppe der Nicht-Hypertoniker ('keine Hypertonie', umfasst alle Studienteilnehmer bei denen keine Hypertonie diagnostiziert wurde, Tab. 28). Die Hypertoniker-Gruppe wies präoperativ im Vergleich zur Nicht-Hypertoniker-Gruppe signifikant höhere Werte bei Gewicht, Übergewicht, BMI, Bauchumfang und den HbA<sub>1c</sub>-Werten auf. Wir konnten außerdem in der Gruppe der Hypertoniker eine signifikant erhöhte Expression von NFκB im viszeralen und subkutanen Fettgewebe, sowie eine signifikant erhöhte TLR4-Konzentrationen im viszeralen Fettgewebe im Vergleich zur Nicht-Hypertoniker-Gruppe feststellen. Bekanntermaßen werden Hypertonie und die damit verbundenen entzündlichen Prozesse, die Herz-Kreislaufschäden beschleunigen, durch das angeborene Immunsystem reguliert. Die TLR als wichtige Bestandteile des angeborenen Immunsystems erkennen endogene Zerstörungs-assoziierte molekulare Muster (Damage-associated molecular patterns, DAMPs) und aktivieren Entzündungswege einschließlich der Aktivierung von NFκB (Singh and Abboud 2014). Dies könnte einen möglichen Erklärungsansatz für die erhöhte NFκB- und TLR-Expression bei den Studienteilnehmern mit diagnostizierter Hypertonie gegenüber der Nicht-Hypertoniker Gruppe liefern. Die Gene EIF2AK3 und ERN1, die in den Hypoxie-Signalweg involviert sind, waren ebenfalls unter den Hypertonikern erhöht im Vergleich zu den Nicht-Hypertonikern. Die signifikante Hochregulation der Hypoxie-Signalwege bei den Hypertonikern, möglicherweise infolge von vermehrtem oxidativem Stress, könnte sowohl Folge auch als Mitverursacher des Bluthochdrucks sein (Bo and Cavallo-Perin 2010).

Die Beziehung zwischen Adipositas und Typ-2-Diabetes ist von solcher Interdependenz, dass im Englischen bereits der Begriff „diabesity“ Eingang in die Literatur fand. Der Übergang von Übergewicht zu **Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM)** ist durch einen progressiven Anstieg der Insulinresistenz verbunden mit einem fortschreitenden Defekt der Insulinsekretion gekennzeichnet. Sowohl eine Insulinresistenz als auch eine defekte Insulinsekretion treten bereits sehr früh bei adipösen Patienten auf und beide verschlechtern sich hin zu T2DM. Wir haben daher unsere Studienteilnehmer gemäß dieses Krankheitsbilds in 2 Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe umfasste alle Personen mit diagnostizierten T2DM ('T2DM', Tab. 29) und die zweite alle Personen bei denen kein T2DM festgestellt wurde ('kein T2DM'). BMI, Gewicht und Bauchumfang waren in

der 'T2DM'-Gruppe signifikant erhöht gegenüber der 'kein T2DM'-Gruppe. Zudem konnten wir einen signifikanten Unterschied bei der präoperativen IL6 Konzentration feststellen. IL6, als ein wichtiges Adipokin im Zusammenhang mit der Entstehung des T2DM, vermindert die Insulinsensitivität und ist bei insulinunempfindlichen und/oder adipösen Menschen erhöht (Vozarova et al. 2001). Die IL6-Konzentration im Serum kann daher als prädiktiver Faktor bezüglich der Entstehung von T2DM herangezogen werden, da Patienten mit erhöhten IL6-Konzentrationen ein erhöhtes Risiko haben an T2DM zu erkranken, verglichen mit Personen mit normalen IL6-Konzentrationen (Pradhan et al. 2001). Dies könnte u.a. auch dadurch bedingt sein, dass 30 % des zirkulierenden IL6 vom Fettgewebe sezerniert wird (Mohamed-Ali et al. 1997). Nicht verwunderlich ist es deshalb, dass wir in der Gruppe mit manifestiertem T2DM präoperativ signifikant höhere IL6 Konzentrationen gefunden haben, als in der 'kein T2DM'-Gruppe.

Dazu passt die Beobachtung, dass PPAR $\gamma$ , welches einer Insulinresistenz entgegen wirkt, indem es die Ausschüttung Insulinresistenz-fördernder Substanzen (wie z.B. Leptin, TNF $\alpha$  und FFAs) hemmt (Verspohl and Weiland 2006), im subkutanen Fettgewebe der 'T2DM'-Gruppe signifikant geringer exprimiert war als in der 'kein T2DM'-Gruppe.

Ebenso konnten wir signifikant erhöhte Werte von IL1 $\beta$  (Untereinheit des IL1), das bekanntermaßen im subkutanen und viszeralen Fettgewebe sezerniert wird, im viszeralen Fettgewebe der 'T2DM'- Gruppe gegenüber der 'kein T2DM'-Gruppe feststellen. IL1 inhibiert die Funktion der pankreatischen  $\beta$ -Zellen und fördert deren Apoptose (Larsen et al. 2009). Larsen et al. konnten in ihrer (doppel-blinden, kontrollierten, randomisierten) klinischen Studie mit 70 T2DM-Patienten zeigen, dass die Blockade von IL1 mit einem humanen rekombinanten IL1-Rezeptor-Antagonisten (Anakinra) eine Verbesserung des Blutzuckerspiegels und der pankreatischen  $\beta$ -Zell-Funktion, sowie eine Reduktion der Marker für eine systemische Inflammation mit sich zieht (Larsen et al. 2009). Insofern könnte ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Konzentration an IL1 und der Entstehung von T2DM bestehen.

Bei dem signifikant größeren Verlust an Übergewicht nach 12 Monaten in der Diabetiker-Gruppe im Vergleich zur 'kein T2DM'-Gruppe sollte man bedenken, dass die 'T2DM'-Gruppe mit einem signifikant höher präoperativen Gewicht gestartet ist (171,6 kg vs. 141,4 kg). Der prozentuale Übergewichtsverlust sowie der BMI nach 12 Monaten unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Daten nicht abgebildet).

Es ist immer noch nicht bekannt, wie die glykämische Regulierung nach der bariatrisch-chirurgischen Intervention genau funktioniert. Der Gewichtsverlust und die damit verbundene veränderte Expression der fettgewebsspezifischen Adipokine scheint einer der stärksten Faktoren zu sein, da sich die glykämische Kontrolle parallel zum Verlust des Übergewichts (EWL) verbessert (Lee, Lee, and Liew 2013). Unsere Daten stützen diese Annahme: wir konnten starke

positive Korrelationen zwischen HbA<sub>1c</sub> und dem Bauchumfang, WHtR, BMI, Übergewicht und Gewicht ( $r = 0,52 - 0,67$ ), sowie dem Bauchumfang und dem Übergewichtsverlust nach 12 Monaten ( $r = 0,80$  und  $r = 0,79$ ) feststellen (Abb. 22).

In den vergangenen Jahren ist man auf eine Gruppe von Patienten aufmerksam geworden, die einen BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  aufweisen und somit den Grenzwert zur Adipositas überschreiten, aber kein typisches hochrisikoreiches metabolisches Profil aufweisen (Mathew, Farr, and Mantzoros 2016; Stefan et al. 2013). Rund 30 % der Adipösen haben trotz Übergewichts (BMI  $\geq 30$ ) eine ähnliche Insulinempfindlichkeit wie Normalgewichtige und werden als metabolisch gesund angesehen, weil keine weiteren kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren feststellbar sind. Die Einteilung unserer Studienteilnehmer in **metabolisch gesunde Adipöse** (MHO, Tab. 30) und **metabolisch ungesunde Adipöse** (MUHO) erfolgte nach den etablierten Kriterien von Shaharyar et al. (Kriterien für MUHO: Triglyzeride  $\geq 150 \text{ mg/dl}$ , HDL-Cholesterin  $\leq 40 \text{ mg/dl}$  bei Männern bzw.  $\leq 50 \text{ mg/dl}$  bei Frauen, Blutdruck  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$  oder Einnahme von Antihypertensiva und Nüchternblutzucker  $\geq 100 \text{ mg/dl}$  oder Einnahme antidiabetischer Medikamente) (Shaharyar et al. 2015). Die Patienten, die als MHO eingestuft wurden, wiesen präoperativ ein geringeres Gewicht, Übergewicht, WHtR und Bauchumfang auf und hatten auch 12 Monate nach dem Eingriff einen signifikant geringeren Bauchumfang als die Gruppe, die als MUHO eingestuft wurde. Die Harnsäurekonzentration sowie der HbA<sub>1c</sub>-Wert waren bei den MHO präoperativ ebenso geringer und das HDL-Cholesterin höher als bei den MUHO. Auch die TC/HDL-Ratio wies vor dem Eingriff bei den MHO ein günstigeres Verhältnis auf. Allerdings konnten weder präoperativ noch über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten signifikante Unterschiede bei den Adipokinen im Serum oder im Fettgewebe, sowie der Genexpressionsstärke zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Auch wenn die MHO eine Subgruppe zu repräsentieren scheint, bei denen die exzessive Fettgewebsansammlung nicht zu negativen metabolischen Effekten wie Insulinresistenz, abnehmende Glukosetoleranz, Dyslipidämie und Bluthochdruck führt, heißt „metabolisch gesund“ nicht zwingend, dass diese Gruppe von Adipösen als „gesund“ gelten (WHO-Definition: „Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen.“; (WHO 1946-2014)). Die Lebensqualität der Adipösen, auch jene, die die Kriterien für metabolisch gesund erfüllen, ist durch eine Reihe von psychologischen und sozialen Faktoren, sowie körperlichen Beschwerden (z.B. Osteoarthritis, chronische Schmerzen), Organdysfunktionen (z.B. Lungenerkrankungen) und Krebs beeinträchtigt (Blucher 2014b). Zudem wurde innerhalb verschiedener Studien festgestellt, dass MHO ihr Adipositas-bedingtes kardiovaskuläres und metabolisches Risiko durch Adipositas-reduzierende Behandlungsmaßnahmen nicht signifikant senken konnten. Diese Ergebnisse

bestärken den Bedarf an personalisierten Behandlungsstrategien zur Bekämpfung der Adipositas, vor allem vor dem Hintergrund, das MUHO mehr von frühzeitigen Interventionen profitieren als MHO (Bluher 2014b).

## 4.2 Zirkulierende Adipokine und Inflammationsmarker

**Leptin** ist als prototypisches Adipokin unter anderem für die Regulation von Appetit und Sättigung, die Nahrungsaufnahme, den Energiehaushalt, die Fruchtbarkeit, die Atherogenese, sowie das Wachstum verantwortlich und im Blut Adipöser in hohen Konzentrationen nachweisbar (Ahima and Flier 2000). Es korreliert mit der Fettgewebsmasse. Die normalerweise appetithemmende Wirkung des Leptins kann bei stark Übergewichtigen nicht beobachtet werden, da sich bei den meisten Adipösen eine Leptinresistenz entwickelt hat, so dass trotz erhöhter Leptinkonzentration im Blut und intakter Leptinrezeptoren keine Gewichtsreduktion erfolgt (Rabe 2008). Obwohl infolge von Gewichtsverlust die Leptinkonzentration sinkt, wirkt sich dieser Effekt positiv auf den Gewichtsverlauf aus, da der fallende Leptinspiegel die Leptinresistenz zu durchbrechen scheint (Laimer et al. 2002). Auch in unserer Studie konnten wir ein signifikantes Absinken der Leptin-Konzentration im Serum über den Zeitraum von 12 Monaten beobachten. **Adiponektin** mit seiner insulin-sensitivierenden, gefäßprotektiven und antiinflammatorischen Wirkung ist dagegen nur in stark verminderten Konzentration im Blut Adipöser nachweisbar (Abb. 23-25) (Turer and Scherer 2012). Mit zunehmendem Gewichtsverlust kommt es, wie bei unseren Studienteilnehmern (Steigerung um 75 %,  $p = 0,069$ ), jedoch zum Wiederanstieg der Adiponektinkonzentration (Hotta et al. 2000). Die Entwicklung der über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten gemessenen Leptin- (sinkt) und Adiponektin- (steigt) Konzentrationen im Plasma entsprechen den bisherigen Literaturangaben (Kelly et al. 2016; Buzga et al. 2014; Mallipedhi et al. 2014; Forsythe, Wallace, and Livingstone 2008). Im subkutanen Fettgewebe stieg die Adiponektinkonzentration ebenfalls an, die Leptinkonzentration fiel ab.

Die **Leukozytenzahl** war entgegen der Literaturangaben von Womack et al. und Yoshimura et al. bei unseren Studienteilnehmern nicht erhöht und lag innerhalb der physiologischen Grenze von 4 – 11 G/L (Abb. 26) (Womack et al. 2007; Yoshimura et al. 2015) . Allerdings konnten wir, wie von Cunha et al. beschrieben, ein signifikantes Absinken der Leukozytenzahl von präoperativen 8,96 G/L auf 6,96 G/L nach 6 Monaten und auf 7,01 G/L nach 12 Monaten beobachten (Cunha et al. 2016). Einen Zusammenhang zwischen der absoluten Leukozytenzahl, der Insulinresistenz und der Dicke des viszeralen und subkutanen Fettgewebes vermuten Yoshimura et al. aufgrund der Ergebnisse aus ihrer vergleichenden (Adipöse versus Normalgewichtige) Humanstudie (Yoshimura et al. 2015). Überraschenderweise konnten wir in unserer Studienpopulation ebenfalls präoperativ positive Korrelationen zwischen der Leukozytenkonzentration, dem BMI, der WHtR

und dem HbA<sub>1c</sub>-Wert ( $r = 0,45 - 0,48$ ), sowie dem BMI 12 Monate nach der Operation ( $r = 0,56$ ) beobachten (Abb. 30). Ob eine Kausalität vorhanden ist oder ob es sich um ein durch die Methodik des multiplen Testens entstandenes falsch positives Ergebnis handelt, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden (Victor 2010).

Das Insulinsensitivität-vermindernde **IL6** ist eines der wichtigsten Adipokine, da 30 % des zirkulierenden IL6 im Fettgewebe produziert werden (Mohamed-Ali et al. 1997).

Die von Fried et al. in vitro beobachtete 2- bis 3-fache höhere Sekretion von IL6 in viszeralem im Vergleich zu subkutanem Fettgewebe bei adipösen Probanden (Fried, Bunkin, and Greenberg 1998) konnten wir mit unserer Studie nicht bestätigen. Vielmehr wiesen unsere Studienteilnehmer eine 5- bis 6-fach höhere IL6 Expression ( $p = 0,60$ ) im subkutanen im Vergleich zum viszeralen Fettgewebe auf (Tab. 36). Eine systemische Auswirkung dieser Werte konnten wir allerdings nicht nachweisen, die IL6-Serumkonzentrationen unserer Studienteilnehmer lagen präoperativ im physiologischen Bereich ( $< 5,9$  pg/ml, Abb. 27). Dennoch haben wir bei der Differenzierung der präoperativen IL6-Konzentrationen feststellen können, dass Studienteilnehmer mit IL6 Konzentrationen größer 5,9 pg/ml nach 12 Monaten einen signifikant höheren BMI und einen signifikant größeren Bauchumfang aufwiesen als Studienteilnehmer mit einem präoperativen IL6 kleiner 5,9 pg/ml (Tab. 31). Außerdem konnten wir wie bereits in der von Pradhan et al. veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2001 (die allerdings ausschließlich an Frauen durchgeführt wurde), eine positive Korrelation zwischen präoperativem BMI und der präoperativen IL6-Konzentration feststellen (Abb. 30) (Pradhan et al. 2001). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte jedoch die geringe Fallzahl und die große Streuung der individuellen Werte berücksichtigt werden.

Dass eine enge Verbindung zwischen dem Mikrobiom des Darms, der Biologie des Fettgewebes und der Entwicklung von Adipositas und Stoffwechselerkrankungen besteht, ist schon länger bekannt (Le Chatelier et al. 2013; Ley et al. 2006). Inzwischen wird das Darmmikrobiom als ein eigenständiges Organ betrachtet, das den Energiehaushalt reguliert und ursächlich an Stoffwechselerkrankungen beteiligt ist (Turnbaugh et al. 2006; Gill et al. 2006; Burcelin et al. 2011). Bei fettleibigen Mäusen und Menschen, sowie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes findet man eine veränderte Darmflora vor (Karlsson et al. 2013; Qin et al. 2012). Man nimmt an, dass hierfür u.a. eine Veränderung der Balance der natürlichen Darmflora zu Gunsten Gram-negativer Bakterien aufgrund von stark fettreicher Nahrungszufuhr verantwortlich ist. Dies führt zu einer erhöhten Translokation von **Endotoxin** (wird als Bestandteil der äußeren Membran Gram-negativer Bakterien beim Zerfall dieser freigesetzt) aus dem Darm in den Blutkreislauf. Nach einer

fetteichen Mahlzeit kann es außerdem zu einer vorübergehenden Erhöhung der Endotoxinkonzentration im Blut kommen, weil Lipopolysaccharide (deren Lipid A-Teil als Endotoxin wirkt) adsorbiert an Chylomikronen (entstehen bei der Fettverdauung) über die Enterozyten aufgenommen und ins Blut abtransportiert werden. Endotoxin ist nicht nur ein potenter Aktivator des angeborenen Immunsystems, es ist außerdem in der Lage Adipozyten des Fettgewebes zu aktivieren. Die daraufhin freigesetzten Adipokine induzieren die Infiltration des Fettgewebes mit proinflammatorischen Immunzellen (Sudowe 2015). Endotoxin kann ebenso über die Stimulierung des TLR4-Rezeptor mit anschließender Aktivierung von NFκB, welcher viele proinflammatorische Gene reguliert, systemische und lokale Entzündung auslösen und zur Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führen (Lu, Yeh, and Ohashi 2008; Ryan et al. 2004). Aufgrund dessen haben wir die präoperative Endotoxin Aktivität (EA) unserer Studienteilnehmer bestimmt, konnten durchschnittlich aber keine erhöhten Werten feststellen (Mittelwert EA = 0,37, erst EA-Werte > 0,39 gelten als erhöht, Abb. 28). Daraufhin haben wir eine Einteilung in 2 Gruppen (präoperativ erhöhte EA versus präoperativ niedrige EA) vorgenommen und haben bei denjenigen Studienteilnehmern, die eine erhöhte präoperative EA (durchschnittlich 45 % höhere EA als die Gruppe mit der niedrigen EA) aufwiesen, eine um durchschnittlich 60 % signifikant erhöhte subkutane TLR4 Aktivität feststellen können. Jedoch konnten wir keinen signifikanten Einfluss auf die NFκB Genexpressionsstärke im subkutanen und viszeralen Fettgewebe feststellen. Allerdings ist die Genexpressionsstärke von NFκB und TLR4 im subkutanen Fettgewebe innerhalb des Beobachtungszeitraums tendenziell um durchschnittlich 28 % bzw. 33 % gesunken, wenn auch nicht signifikant.

Welche Rolle das Adipokin **Resistin**, das zum größten Teil von den peripheren mononukleären Zellen (PBMC) sezerniert wird, bei der Pathophysiologie der Adipositas und des Typ-2-Diabetes spielt, wird in Studien kontrovers diskutiert und wirft bis heute noch Fragen auf (Smitka and Maresova 2015; Savage et al. 2001). Manche Autoren haben bei Adipösen erhöhte Konzentrationen im Blut gefunden, andere konnten in insulin-sensitiven Athleten höhere Plasmakonzentrationen im Vergleich zu Adipösen nachweisen (Piestrzeniewicz et al. 2008; Perseghin et al. 2006). Aufgrund dieser Daten wurde ein Einfluss von Testosteron auf die Resistinkonzentration vermutet. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte aber nicht festgestellt werden (Yannakoulia et al. 2003), was wir in unserer Studie ebenfalls bestätigen konnten. In unserer Studienpopulation konnten wir einen tendenziellen Anstieg der Resistin Plasmakonzentration nach der Sleeve-Gastrektomie um durchschnittlich 17 % beobachten, die erst 12 Monate postoperativ (durchschnittlich um 17 %) unter den präoperativen Ausgangswert sank (Tab. 33). Außerdem haben wir festgestellt, dass Studienteilnehmer, die länger als 8 Tage

stationär behandelt wurden, erhöhte präoperative Resistinwerte im Plasma ( $33,6 \pm 17,8$  versus  $50,8 \pm 28,2$  ng/ml;  $p = 0,044$ ) aufwiesen (Daten nicht abgebildet). Die erhöhten Konzentrationen könnten also im Zusammenhang mit dem anschließenden Genesungsverlauf stehen. Zudem ist bekannt, dass proinflammatorische Zytokine wie IL6 und TNF $\alpha$  die Expression von Resistin in PBMCs steigern (Kaser et al. 2003). Im subkutanen Fettgewebe war die Resistinkonzentration ebenfalls nach 6 Monaten signifikant gesunken. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied bei der Gewebekonzentration von Resistin zwischen subkutanen und viszeralen Fettgewebe finden (Tab. 36).

**Fractalkine** wird von humanen Adipozyten und stromal-vaskulären-Zellen sezerniert und fördert zusammen mit **MCP-1** und IL8 die Chemotaxis und Einwanderung von Leukozyten und gilt als relevanter pathogenetischer Faktor in der frühen Adipozyten-Dysfunktion (Devaraj, Dasu, and Jialal 2010; Shah et al. 2011; Cefalu 2011). Während bei unseren Studienteilnehmern die MCP-1-Plasma- und Gewebekonzentration kontinuierlich (jedoch nicht signifikant) sank, stieg die Fractalkine-Plasmakonzentration interessanterweise in den ersten 6 Monaten nach der Operation kontinuierlich auf 124 % des Ausgangswert an und erreicht erst nach 12 Monaten wieder das präoperative Niveau. Die Fractalkine-Gewebekonzentration wies währenddessen keinen postoperativen Anstieg auf und nahm kontinuierlich ab. 12 Monate nach dem Eingriff war sie gegenüber dem präoperativen Wert durchschnittlich um 28,6 % gesunken (Tab. 33, Abb. 41). Es scheint so, dass das im Fettgewebe produzierte Fractalkine nur einen geringen Einfluss auf die systemische Konzentration hat. Hier spielen wohl andere Fractalkine-sezernierende Zellen wie Neuronen, Epithelzellen, Endothelzellen und glatte Muskelzellen eine größere Rolle (Kim et al. 2011). Im Gegensatz zu Shah et al. konnten wir keinen signifikanten Unterschied bei der Gewebekonzentration von Fractalkine zwischen subkutanen und viszeralen Fettgewebe finden (Shah et al. 2011).

Nach der neuesten Studie von White et al. könnte sich eine erhöhte Fractalkine Plasmakonzentration sogar positiv auf das Immunsystem auswirken, da Fractalkine, über einen Mechanismus, der zur Verringerung von oxidativem Stress führt, eine anti-apoptotische Wirkung auf die menschlichen Monozyten ausübt (White et al. 2014). Dieser Effekt wäre vor allem bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen von Bedeutung, da die periphere Leukozytenzahl hier ein Prädiktor für die Mortalität darstellt (Palmerini et al. 2011; Barron et al. 2000).

**HMGB-1** ist ein DNA-bindendes Protein, das aktiv durch Zytokinstimulation (z.B. als Reaktion auf eine Verletzung, eine Infektion oder andere entzündliche Stimuli) sowie passiv während des Zelluntergangs freigesetzt wird und als proinflammatorischer Mediator fungiert (Sims et al. 2010;

Yang et al. 2005). Derzeit sind drei Signalwege, die die entzündungsfördernde Wirkung von Plasma HMGB-1 regulieren, bekannt. Der erste Weg wird durch die Bindung von HMGB-1 auf dem Advanced Glycation endproduct Rezeptor (RAGE) aktiviert (Wang, Qu, and Deng 2015). Die Kombination von HMGB-1 und RAGE aktiviert bei Stoffwechselerkrankungen hauptsächlich den klassischen Entzündungsmediator NF $\kappa$ B (van Beijnum, Buurman, and Griffioen 2008). Der zweite und dritte Weg ist die Bindung an den TLR2 bzw. TLR4. Die primäre Rolle dieser beiden letzten Wege ist das Triggern von NF $\kappa$ B zur Regulation der systemischen Entzündungsreaktionen durch die Stimulation der zellulären Biosynthese von verschiedenen proinflammatorischen Mediatoren, wie TNF $\alpha$ , IL6 und IL1 $\beta$ . Diese sind maßgeblich an der pathologischen Entzündungsantwort beteiligt (Yang et al. 2005; Park et al. 2003). Wang et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2015 signifikant niedrigere HMGB-1 Plasmakonzentrationen bei Normalgewichtigen im Vergleich zu Adipösen feststellen (Wang, Qu, and Deng 2015). Diese Ergebnisse lassen die Hypothese zu, dass das Körpergewicht (eventuell auch die Fettmasse) dabei eine entscheidende Rolle spielt. Diese Hypothese wird durch die Daten unserer Studie gestützt, bei der wir beobachten konnten, dass die Plasmakonzentration von HMGB-1 unserer Studienteilnehmer mit zunehmendem Gewichtsverlust nach 12 Monaten um durchschnittlich 24 %, jedoch nicht signifikant, sank (Tab. 34). Die Zellen im subkutanen Fettgewebe scheinen unter hohem Stress zu stehen, der zu einem Anstieg der HMGB-1 Konzentration führt. Die Frage ob HMGB-1 bei unseren Studienteilnehmern passiv durch z.B. Zelluntergang oder aktiv ausgeschüttet wird, können wir leider mit unseren Untersuchungen nicht beantworten. Da wir aber bei unseren Studienteilnehmern keinen Anstieg der SAA Plasmakonzentration (sensibler Biomarker bei Gewebeschäden sowie akuten und chronischen Entzündungen) innerhalb des Beobachtungszeitraum von 12 Monaten beobachten konnten, rührt die erhöhte HMGB-1 Konzentration im subkutanen Fettgewebe höchstwahrscheinlich nicht von einem vermehrten Zelluntergang im Fettgewebe her.

Danesh et al. fanden bereits 1999, dass die **SAA** Konzentration stark mit Adipositas korrelierte, seitdem wurden viele Studien durchgeführt, die den Effekt von Gewichtsverlust auf die SAA-Konzentration untersucht haben (Danesh et al. 1999; Zhao et al. 2010). Die Meta-Analyse mit 27 Studien von Zhao et al. ergab, dass die SAA-Konzentration positiv mit dem BMI korreliert und Gewichtsverlust zu sinkenden SAA-Spiegeln führt. Wir konnten in unserer Studie zwar ein tendenzielles Absinken der SAA-Serumkonzentration um 50 % nach 6 Wochen beobachten, allerdings erreichte dies nach 12 Monaten wieder präoperatives Niveau (Tab. 34).

Studien an Mäusen zeigen, dass in Folge von ernährungsbedingter Fettleibigkeit, proinflammatorische TH1- und CD8-Lymphozyten ins viszerale Fettgewebe infiltrieren, wo sie die entzündungshemmende Wirkung von TH2- und Treg-Zellen durchbrechen und die klassische



Aktivierung von Makrophagen begünstigen, ebenso wie die Entwicklung einer systemischen Insulinresistenz und einer Glukoseintoleranz (Harford et al. 2011; McLaughlin et al. 2014). Man geht davon aus, dass die numerische Dominanz von proinflammatorischen CD8- und TH1-Zellen über die antiinflammatorischen TH2- und Treg-Zellen für die Entwicklung einer systemischen Entzündung und der Insulinresistenz bei Adipösen eine wesentliche Rolle spielt. Dass sich im viszeralen und subkutanen Fettgewebe von gesunden Übergewichtigen und Adipösen TH1- und TH2-CD4-Zellen, sowie IFN $\gamma$ <sup>+</sup>-CD8-T-Zellen und TH17-Zellen nachweisen lassen, ist inzwischen bekannt (McLaughlin et al. 2014). Aber wie verhält sich die Balance zwischen den exprimierten TH1 und TH2 Zytokinen? Deshalb haben wir in unserer Studie im subkutanen und viszeralen Fettgewebe eine Auswahl an Zytokinen untersucht, die die jeweilige T-Helferzell-Subpopulation vertreten: das Markerzytokin der TH1-Zellen IFN $\gamma$  (hemmt u.a. TH2-Antwort), IL4 (hemmt u.a. TH1-Antwort) als stellvertretendes Leitzytokin der antiinflammatorischen TH2 Antwort, das von Treg-Zellen sezernierte IL10, sowie das von den TH17 -Zellen produzierte IL17 und IL22 (**T-Zell Zytokinmuster**). Dabei konnten wir bei allen anti- und proinflammatorischen Zytokinen einen tendenziellen Rückgang der Konzentration über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten im subkutanen Fettgewebe beobachten (Abb. 34-39, Tab. 45-46 im Anhang).

Lediglich beim Verhältnis der TH1 (IFN $\gamma$  proinflammatorisch)-Antwort zur TH2 (IL4 antiinflammatorisch)-Antwort (IFN $\gamma$ /IL4-Ratio) konnten wir 12 Monate postoperativ eine leichte aber nicht signifikante Verschiebung zu Gunsten der antiinflammatorischen TH2 Antwort beobachten.

Es scheint postoperativ also einen generellen Rückgang der Zytokinaktivität auf der anti- sowie der proinflammatorischen Ebene im Fettgewebe zu geben. Die Balance zwischen den TH1 und TH2 Zytokinen scheint sich wenig zu ändern. Einen Erklärungsansatz könnte die von Wernstedt Asterholm et al. aufgestellte Hypothese liefern, dass eine **moderate Entzündung** der Fettgewebszellen **wichtig für die gesunde Expansion und das Remodeling** (= reaktive gewebliche Umbauvorgänge als Reaktion auf erhöhte physiologische oder pathologische Belastungen, Läsionen oder entzündliche Prozesse) des Fettgewebes ist. Die Gruppe um Wernstedt Asterholm et al. hält die Theorie, dass die Entzündung des Fettgewebes die treibende Kraft für die systemische Entzündung und die metabolischen Dysfunktion ist, für eine zu grobe Vereinfachung der komplexen Abläufe innerhalb des Fettgewebes. Vielmehr postulieren sie, dass eine potente akute Reaktion auf eine Entzündung von wesentlicher Bedeutung für den Schutz des Fettgewebes, sowie für dessen Umbau und Erweiterung ist. Diese erleichtert die Rückkehr zu einem gesunden Gleichgewicht mit metabolischer Homöostase, die es anschließend der Entzündung ermöglicht abzuklingen statt zu chronifizieren (Wernstedt Asterholm et al. 2014). Grund für diese Annahme liefern die Ergebnisse aus Studien an 3 unterschiedlichen Mausstämmen

mit dem Ergebnis, dass eine Beeinträchtigung der lokalen proinflammatorischen Reaktion in den Adipozyten zu einer erhöhten ektopischen Lipidakkumulation, einer Glukoseintoleranz und einer systemischer Entzündung führt.

Bei ihren Untersuchungen an den verschiedenen Mausmodellen haben sie herausgefunden, dass eine Unterdrückung der Inflammation im Fettgewebe eine Reduktion des Fettgewebswachstums zur Folge hat. Die Mäuse wurden dünner, obwohl sie eine fettreiche Diät verabreicht bekamen. Weitere Untersuchungen zeigten, dass der reduzierte Körperfettanteil zu keiner Verbesserung des metabolischen Syndroms führte, sondern die Mäuse sogar eine Glukoseintoleranz entwickelten. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Ergebnisse könnte darin liegen, dass die Fettgewebsexpansion durch Aufnahme von überschüssigem Fett verhindert, dass es in andere Organe wie z.B. die Leber eingelagert wird, wo es zu Organdysfunktionen führt. Bestätigt sahen die Forscher die Theorie durch den Nachweis einer tatsächlich vermehrten Fetteinlagerung in die Leberzellen (hepatische Steatose) der Mäuse (Wernstedt Asterholm, Tao et al. 2014).

Diese sogenannte ektopische Fetteinlagerung (Speicherung von Triglyzeriden in/an nicht physiologischen Orten/Organen) betrifft neben der Leber die Muskulatur, Pankreas, Niere und Herz. In diesen Organsystemen kommt es dann zu strukturellen und funktionellen Schäden, was unter dem Begriff **Lipotoxizität** zusammengefasst wird (Wirth and Hauner 2013).

Die Entzündung des Fettgewebes, scheint daher eine adaptive Antwort zu sein, die eine sichere Lagerung von überschüssigen Nährstoffen ermöglicht (die entzündungsbedingte Expansion des Fettgewebes erhöht dessen Speicherkapazität) und zu einer wirksamen intestinalen Barriere beiträgt, die vom Darm stammendes Endotoxin filtert (vor allem mesenterisches Fettgewebe, das zum viszeralen Fettgewebe gehört und ebenfalls entzündungsbedingt expandiert, fängt intestinal transloziertes Endotoxin ab) (Wernstedt Asterholm et al. 2014).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass Menschen mit beträchtlich minimierten Fettreserven, wie man sie bei Anorexia nervosa vorfindet, ebenfalls erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Adipokinen zeigen (Dolezalova et al. 2007), was vermuten lässt, dass schnelle oder extreme Änderungen beim Fettgehalt eine Immunantwort hervorgerufen, unabhängig ob nach oben oder nach unten (Mraz and Haluzik 2014).

**Könnte es also eine gesunde Inflammation geben**, eine Entzündung, die es dem Gewebe erlaubt zu wachsen und sogar einen positiven Effekt auf das Gewebe selbst und den gesamten Körper hat? Dieses Prinzip ist eigentlich schon in der Muskulatur in Form des sogenannten Muskelkaters bekannt. Ungewohnt hohe Belastungen verursachen Mikroentzündungen im Gewebe, führen aber zu einem stärkeren Muskel und einem gesünderen Organismus (Wernstedt Asterholm et al. 2014).

Anhand von lichtmikroskopischen Aufnahmen konnte gezeigt werden, dass winzige Verletzungen in den Mikrostrukturen der Muskeln für den Muskelkater verantwortlich sind. Dabei handelt es sich um feinste Risse, sogenannte Mikrotraumen, in den bindegewebigen Z-Scheiben (Z-Scheiben begrenzen ein Sarkomer, die kleinste Einheit einer Muskelfaser), die zu einer lokalen Entzündung mit entsprechender Schwellung führen (Niethard, Pfeil, and Biberthaler 2014). Infolge der Entzündung in der Muskulatur kommt es zu Reparaturmechanismen. Der Körper repariert die Muskeln so, dass sie danach ein höheres Niveau erreichen (Klose 2011). Analog könnte diese Hypothese auch im Fettgewebe Anwendung finden.

Bei der Betrachtung unserer Ergebnisse bezüglich der Adipokinkonzentrationen im Serum und im Gewebe fällt auf, dass die Adipokinkonzentration im Gewebe nicht unbedingt systemisch wiederzufinden ist. Eine Erklärung für die erhöhte Adipokinkonzentrationen im Fettgewebe, aber keine Erhöhung der Adipokinkonzentration im Serum, wie am Beispiel von HMGB-1 (Tab. 34, Abb. 43), könnte sein, dass die vom subkutanen und viszeralen Fettgewebe sezernierte Menge (trotz des großen Volumens des viszeralen und subkutanen Fettgewebes) zu gering ist um messbare Auswirkungen auf die Serumkonzentration zu haben. Im umgekehrten Fall, dass trotz tendenziell abnehmender Konzentration im Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum, wie am Beispiel von Fractalkine (Tab. 33, Abb. 41), die systemische Konzentration ansteigt, liegt die Erklärung nahe, dass Zellen außerhalb des subkutanen und viszeralen Fettgewebes größere Mengen sezernieren und so zur erhöhten Serumkonzentration beitragen. Im Fall von Fractalkine sind dies mit hoher Wahrscheinlichkeit Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen und dendritische Zellen, da sie bekanntermaßen ebenfalls Fractalkine sezernieren (Jones, Beamer, and Ahmed 2010). Hier scheint das Fettgewebe als Quelle von Adipokinen eher eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Als eine weitere mögliche **Quelle für anti- und proinflammatorische Adipokine** muss auch das **periadventitielle Fettgewebe (PAAT)** in Betracht gezogen werden. Das PAAT bildet sich um mittlere und große Arterien, in denen sich atherosklerotische Plaques entwickeln. Das PAAT stellt ein einzigartiges Fettdepot dar, dessen Rolle in der Gefäßphysiologie und -pathologie aufgrund seiner Fähigkeit, Adipokine zu sezernieren, inzwischen gut etabliert ist (Chaldakov et al. 2012; Ouwend et al. 2010). Es ist in der Lage, chemische Botenstoffe und vasoaktive Mediatoren in den Blutstrom abzugeben und als parakrines Organ zu fungieren (Chaldakov et al. 2014; Mattu and Randeva 2013). Es kann somit als eine wichtige Quelle von pro- und antiinflammatorischen Adipokinen in Betracht gezogen werden (Freitas Lima et al. 2015). Da Übergewicht ein wichtiger Risikofaktor für arteriosklerotische Gefäßerkrankungen ist (Lovren, Teoh, and Verma 2015) und

daher Arteriosklerose als eine häufige Begleiterscheinung bei Adipositas bekannt ist, könnte auch das PAAT durch Sezernierung diverser Adipokine und Zytokine zu der systemischen Inflammation der Adipositas beitragen. Darin könnte auch ein möglicher Erklärungsansatz für die auch in unserer Studie beobachteten Differenzen zwischen den systemischen Adipokinkonzentrationen und den Adipokinkonzentrationen im subkutanen und viszeralen Fettgewebe liegen.

Hier ergibt sich die Möglichkeit für weiterführende Untersuchungen, das PAAT zukünftig auch mit in die Analysen bezüglich der Fettgewebsinflammation einzubeziehen.

### 4.3 Genexpressionsprofil im Fettgewebe

Wir konnten ausnahmslos bei allen untersuchten Fettgewebsinflammations-relevanten Genen (TNF $\alpha$ , IL6, IL8, PPAR $\gamma$ , HSPA5, EIF2AK3, ATF6, ERN1, TLR4, NF $\kappa$ B, HIF1A, VEGFA; Tab. 35) im subkutanen Fettgewebe einen Rückgang der Expressionsstärke beobachten (wenn auch nicht immer signifikant), was in unseren Augen ein stimmiges Bild mit unseren Ergebnissen bezüglich der Zytokin- und Adipokinproteinkonzentration in den subkutanen Fettgewebsextrakten ergibt (Abb. 46-57), die ebenfalls über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten sanken. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen Studien, die eine Abnahme der mRNA-Expression von TNF $\alpha$ , IL6, IL8, TLR4, NF $\kappa$ B und HIF1A nach Sleeve-Gastrektomie beobachten konnten (Trachta et al. 2014; Canello et al. 2005). Dieser Effekt verstärkt sich bei den Ergebnissen von Trachta, Dostalova et al. 24 Monate postoperativ noch.

#### 4.3.1 Trigger der Fettgewebsinflammation

Wie kommt es zur Initiierung der Inflammation im viszeralen Fettgewebe? Auch wenn die Ansammlung von Immunzellen im betroffenen Gewebe für die Entstehung einer Entzündung prädisponieren kann, reicht diese lokale Akkumulation nicht aus, eine Aktivierung des Immunsystems hervorzurufen. Der entscheidende Auslöser der Adipositas-bedingten Inflammation im viszeralen Fettgewebe scheint nach heutigem Kenntnisstand die **Verschiebung des Makrophagen-Profiles vom antiinflammatorischen M2- zum proinflammatorischen M1-Status** zu sein. Zudem rekrutieren Makrophagen T-Zellen in das betroffene Gewebe. Damit tragen Makrophagen direkt und indirekt zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen bei (Wensveen, Valentic, et al. 2015).

Für das Priming der M1-Makrophagen konnten verschiedene Stimuli identifiziert werden. Zu den systemischen Quellen zählen freie Fettsäuren (FFA) und mikrobielle Elemente, die natürliche Bestandteile unserer Nahrung darstellen. FFAs sind in der Lage **TLR4** auf Makrophagen zu stimulieren (Shi et al. 2006). Bei unseren Studienpatienten konnten 6 Wochen nach der Operation eine Verminderung der TLR4 Genexpression um fast 35 % (aber nicht signifikant) im subkutanen

Fettgewebe festgestellt werden (Tab. 35, Abb. 54). Hier spielt sicherlich die verminderte Nahrungsaufnahme (und damit auch die verringerte Aufnahme von FFAs) durch die mechanische Verkleinerung des Magens eine Rolle.

Auch die von uns beobachtete Abnahme der **IFN $\gamma$**  Konzentration (Abb. 34) im subkutanen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten könnte im Zusammenhang mit der Operations-bedingten Verringerung der Aufnahme von Nahrungsfetten (respektive FFAs) stehen. IFN $\gamma$  gilt als lokale Auslöser für die Verschiebung vom M2- zum M1-Phänotyp von Makrophagen (Goldszmid et al. 2012). In Mäusen konnte man bereits nachweisen, dass ein Defizit von IFN $\gamma$  die Akkumulation der M1-Makrophagen reduziert. Deshalb nimmt man an, dass die Adipositas-induzierte IFN $\gamma$  Produktion eine wichtige Rolle bei der Initiierung der Fettgewebsinflammation spielt (O'Rourke et al. 2012). Im Mausmodell konnten Wensveen et al. nachweisen, dass bei Fütterung einer fettreichen Diät die Zahl der IFN $\gamma$ -produzierenden Zellen anstieg (Wensveen, Jelencic, et al. 2015). Dies könnte den Umkehrschluss einer Verminderung der IFN $\gamma$ -produzierenden Zellen bei verringerter fettreicher Nahrungszufuhr zulassen.

Die verringerte Nahrungsaufnahme hat weitere positive Auswirkungen auf die Hyperthrophieeigung der Adipozyten bei Adipösen. Durch sie kommt es zu einer verringerten Einlagerung von Fetten in die Adipozyten, wodurch sich die **hypoxischen Bedingungen im Gewebe** verbessern und sich auch der **Stress am Endoplasmatischen Retikulum (ER)** verringert (Ye et al. 2007).

Hypoxie tritt immer dann auf, wenn die Sauerstoffversorgung die Nachfrage des umgebenden Gewebes nicht mehr erfüllen kann. Im Fall von Adipositas erhöht sich die Adipozytengröße auf einen Durchmesser von bis zu 180  $\mu\text{m}$ , während die Diffusionsstrecke für Sauerstoff höchstens 100  $\mu\text{m}$  beträgt (Hosogai et al. 2007; Wagner 2014). Aufgrund dessen kommt es zu einer erhöhten Expression von HIF1 $\alpha$ , der zur Verbesserung der Hypoxie proangiogenetische Faktoren induziert. Bei starker Expansion des Fettgewebes wie im Fall von Adipositas ist dieser Mechanismus nicht mehr in der Lage, die hypoxischen Bedingungen zu verbessern (Halberg et al. 2009). Bei den von uns untersuchten, im Hypoxie-Signalweg relevanten Genen VEGFA und HIF1A konnten wir dementsprechend eine tendenzielle Verringerung der Expressionsstärke über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten im subkutanen Fettgewebe beobachten (Tab. 35).

Auch das ER, das für die Faltung und Zusammensetzung von Proteinen (z.B. für den Einbau in die Zellmembranen oder zur Sekretion bestimmt) und für die Lipid- und Sterol-Biosynthese verantwortlich ist, spielt im Adipositas-bedingten Entzündungsgeschehen eine wichtige Rolle (Back and Kaufman 2012).

Das empfindliche ER-Gleichgewicht kann durch zahlreiche extrazelluläre Einflüsse, einschließlich Nährstoffmangel, Hypoxie, Fettüberschuss, Mutation in den Chaperonen oder deren beteiligten

Proteinen, erhöhte Synthese von sekretorischen Proteinen, DNA-Schäden, bakterielle und virale Infektionen sowie Entzündungen, essentiell gestört werden (Walter and Ron 2011).

Hotamisligil et al. nennen Adipositas einen Zustand, der sich aus der Notwendigkeit ergibt, sich an die chronische Exposition von hohen Energie- und Nährstoffaufnahmen anpassen zu müssen (Hotamisligil 2010). Die Folge dieser Anpassung ist eine erhöhte Nachfrage nach Herstellungs- und Lagerkapazitäten an die verantwortlichen Stellen der Stoffwechsellhomöostase, einschließlich der Leber, des Fettgewebes und der Bauchspeicheldrüse. Um dies zu bewerkstelligen, verfügen u.a. Hepatozyten über eine der höchsten Proteinsyntheserate im Körper und sind in der Lage Millionen von Proteinen pro Minute zu synthetisieren. Die überwiegende Mehrheit dieser Peptide werden im ER verarbeitet (Ricca et al. 1978). Adipozyten und exokrinen Pankreaszellen haben ähnlich hohe Proteinsyntheseraten.

Da Fettzellen nicht nur in der Lage sind, Lipide im molaren Bereich zu speichern, sondern diese (wie Peptide) auch aktiv zu sezernieren, arbeiten Adipozyten selbst unter normalen physiologischen Bedingungen schwer. Besonders wenn man bedenkt, dass nur ein kleiner Prozentsatz des Gesamtvolumens der Zelle für Organellen und Zytoplasma zur Verfügung steht (Hotamisligil 2007). Im Zuge des bei Adipositas zu beobachteten Nährstoff- und Energieüberschusses, vergrößern sich die Fettzellen immer weiter, passen ihre endokrine Kapazität an, speichern vermehrt Lipide, unterziehen sich schwerwiegenden strukturellen Veränderungen und leiden fortschreitend wie oben beschrieben an Hypoxie.

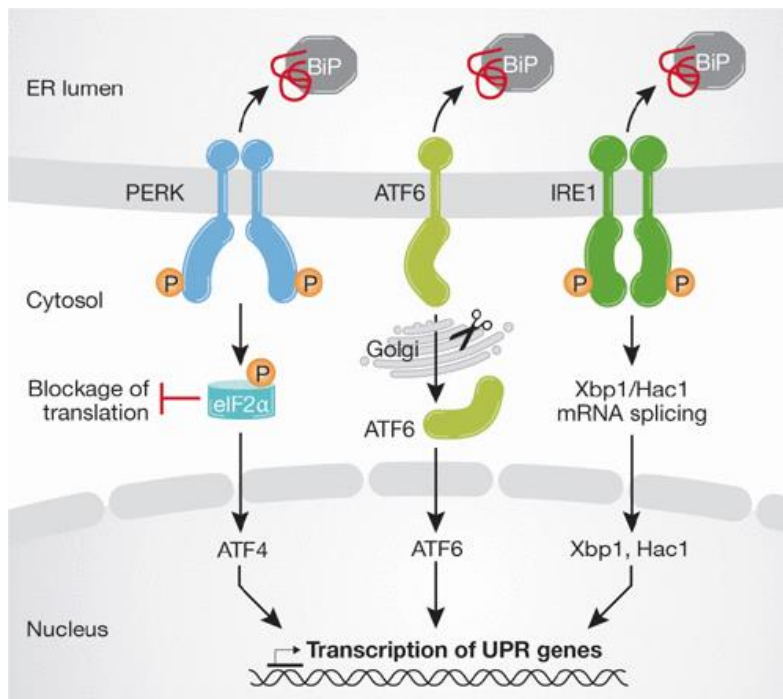
Unter diesen Umständen ist es für das ER eine Herausforderung, seine regulären Funktionen zu erfüllen und darüber hinaus die Proteinfaltungskapazität zu erhöhen. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass das gestresste ER fehleranfällig ist. Unter diesen Bedingungen reichern sich falsch gefaltete oder ungefaltete Proteine im ER-Lumen an. Es kommt zudem zu Fehlfaltungen oder Verzögerungen in der Proteinsynthese von Proteinen mit kritischen Funktionen. So führen selbst milde ER-Stress Levels zu empfindlichen Störungen des Stoffwechsel (Hotamisligil 2010).

Um ER-Stress entgegen zu wirken, aktiviert die Zelle einen Komplex von Signalwegen der unter dem Namen „**Antwort auf ungefaltete Proteine**“ (**Unfold Protein Response - UPR**) bekannt ist.

Die UPR wird durch die Dissoziation des Chaperons BiP / GRP78 von den drei UPR Sensoren (Abb. 67), doppelsträngige RNA-abhängige Proteinkinase-ähnlichen ER-Kinase (double-stranded RNA-dependent protein kinase-like ER kinase - PERK), Inositol-erforderndes Enzym 1a (inositol-requiring enzyme - IRE1a) und die Aktivierung des Transkriptionsfaktoren ATF6 (Activating Transcription Factor 6 - ATF6) eingeleitet (Walter and Ron 2011; Wang and Kaufman 2012).

Unter physiologischen Bedingungen bindet BiP (Hsp70) im ER-Lumen an PERK, ATF6 und IRE1 um ihre Aktivität zu unterdrücken (Abb. 67). Wenn sich aber die Konzentration an ungefalteten Proteinen erhöht, löst sich BiP von PERK, ATF6 und IRE1 und verbessert dadurch die PERK-

abhängige Phosphorylierung des Translationsinitiationsfaktors eIF2 $\alpha$ , wodurch es zur Unterdrückung der Proteinsynthese und zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors ATF4 kommt. Begleitend wird IRE1 aktiviert, um die Expression von XBP1 / HAC1 herbeizuführen, was eine umfassende Transkriptionsinduktion von Chaperonen und Faktoren der Qualitätskontrolle (welche die ungefalteten Proteine auf einem niedrigem Level halten) auslöst. Wenn der UPR-auslösende Stress chronisch oder extrem schwerwiegend wird, löst die PERK vermittelte ATF4-abhängige Expression des Transkriptionsfaktors CHOP und seine Folgeprodukte den apoptotischen Zelltod aus (Cyr and Hebert 2009) (Abb. 67).



**Abbildung 67: Der UPR-Signalwegs (PERK, ATF6, IRE1) (Cyr and Hebert 2009)**

ATF: Activating transcription factor, BiP: Immunoglobulin heavy-chain-binding protein, CHOP: CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) homologous protein, eIF2 $\alpha$ : Eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ , Hac1: Homologous to ATF6/Creb1, Hsp70: Heat-shock protein 70, IRE1: Inositol-requiring enzyme, PERK: Double-stranded RNA-dependent protein kinase-like ER, UPR: Unfolded protein response, Xbp1: X-box binding protein 1, ER lumen: Lumen des Endoplasmatischen Retikulum, Cytosol: Zytosol, Nucleus: Zellkern, Blockage of translation: Blockierung der Translation, Transcription: Transkription, Splicing: Spleißen, Golgi: Golgi Apparat

Bei der Untersuchung der 3 Haupt-UPR-Signalwege (Abb. 67) im subkutanen Fettgewebe auf Änderungen in der Genexpression über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten konnten wir eine tendenzielle Abnahme der Genexpression des BiP kodierenden Gens HSPA5 feststellen (Tab. 35).

BiP (GRP87 oder HSP70) bindet an das „misgefaltete“ oder ungefaltete Protein und ermöglicht dadurch die Herstellung der korrekten Proteinkonformation mit Hilfe der Protein-Disulfid-Isomerase. Ist die korrekte Proteinstruktur erreicht, ist keine weitere Bindung an GRP78 mehr nötig. Sollte dies nicht möglich sein wird das Protein degradiert (Hendershot 2004). Die

Verringerung der Genexpression von HSAP5 sowie der ebenfalls in den UPR-Mechanismus involvierten Gene ERN1 (kodiert das Enzym IRE1), EIF2AK3 (kodiert das Enzym PERK) sowie ATF6 (kodiert den Transkriptionsfaktor ATF6) könnte also darauf hindeuten, dass weniger „miss“- oder ungefaltete Proteine in den Zellen des subkutanen und viszeralen Fettgewebes akkumulieren.

Der von uns beobachtete Rückgang der Genexpressionsstärke der Hypoxie-relevanten Gene HIF1 $\alpha$  und VEGFA, sowie der UPR-relevanten Gene HSAP5, ATF6, ERN1 und EIF2AK3 deutet darauf hin, dass die mit der Schlauchmagenoperation einhergehenden positiven Auswirkungen auf das Gewicht und das Entzündungsgeschehen im Fettgewebe zur Verbesserung der hypoxischen Bedingungen und zur Verringerung des ER-Stress im subkutanen Fettgewebe beitragen.

Der tendenzielle Rückgang der **PPAR $\gamma$  Expression** im subkutanen Fettgewebe unterstützt ebenfalls die bisherigen Beobachtungen unserer Studie, dass die Expression bzw. Sezernierung fast aller untersuchten inflammationsbeteiligten Adipokine und Regulatoren im Laufe der 12 Monate nach der magenverkleinernden Operation sinken (Abb. 49). Auch PPAR $\gamma$ , als zentraler Regulator für die Adipozytengenexpression und -differenzierung, der nachweislich stark im Fettgewebe von vaskulären glatten Muskelzellen, Endothelzellen, Makrophagen und T-Zellen exprimiert wird, spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Entzündungsreaktionen (Blaschke et al. 2006).

### 4.3.2 Unterschiede Genexpression im viszeralen und subkutanen Fettgewebe

In unserer Studie haben wir in einer weiteren Untersuchungsreihe die Expression von verschiedenen in die Adipositas-bedingte Inflammation des Fettgewebes involvierten Genen im subkutanen (sFG) und viszeralen Fettgewebe (vFG) quantifiziert. Tendenziell ist der Großteil der untersuchten Gene vermehrt im sFG exprimiert, auch wenn der Unterschied in der Genexpression nur bei den Genen IL8 und HIF1A signifikant war (Tab. 37). Wie auch schon von Spoto et al. vermutet, scheint dem subkutanen Fettgewebe eine bedeutende Rolle bei der Adipositas-bedingten Inflammation im Fettgewebe zuzukommen (Spoto et al. 2014). Wir konnten zeigen, dass die Genexpression im sFG von IL8 fast 8-fach ( $p = 0,034$ ) und die von IL6 50-fach ( $p = 0,060$ ) erhöht ist im Vergleich zum vFG. Die vermehrte subkutane Expression von IL8 und IL6 konnte auch schon in vorherigen Studien nachgewiesen werden (Fain 2010; Spoto et al. 2014; Samaras et al. 2010).

Obwohl in unserer Studie die Expression fast aller Gene (Ausnahme: ERN1, VEGFA, Tab. 37) im sFG im Vergleich zum vFG tendenziell hochreguliert war, konnten wir für die meisten Gene eine starke positive Korrelation zwischen dem sFG und dem vFG (IL8, PPAR $\gamma$ , EIF2AK3, ATF6, ERN1, NF $\kappa$ B, HIF1A, VEGFA) feststellen (Abb. 61). Es scheint also, dass beide Fettkompartimente (vFG und sFG)



qualitativ ähnliche Änderungen im Expressionsprofil dieser an der Adipositas-bedingten Fettgewebsinflammation beteiligten Gene durchleben.

Wir konnten zeigen, dass das Expressionsprofil von sFG und vFG unterschiedlich ist und unterstützen die Hypothese, dass das sFG zu einem größeren Anteil an der Ausprägung des Inflammationsgeschehens bei Adipositas beiträgt als das vFG.

Zu bedenken sind allerdings die Ergebnisse einer kürzlich von Ortega et al. publizierten Studie, bei der viszerale und subkutane Fettgewebsproben zu Beginn und am Ende von laparoskopischen Roux-en-Y-Magenbypass- und Schlauchmagen-Operationen untersucht wurden. Das Team um Ortega stellte fest, dass die Expression einer Reihe von Genen, unter anderem IL6, IL8, TNF $\alpha$  und PPAR $\gamma$ , die auch Gegenstand unserer Untersuchungen waren, bereits während der OP hochreguliert wurden (Ortega et al. 2016). Der Autor gibt zu bedenken, dass der chirurgische Eingriff akut eine Änderung der Expression von inflammatorischen und lipogenen Genen im Fettgewebe verursacht, so dass der Zeitpunkt der Entnahme der Fettgewebeproben scheinbar einen erheblichen Einfluss auf die Expression nimmt. Dies könnte unter Umständen bedeuten, dass die erhöhten Expressionen, die wir in unserer Studie als Ausgangswert gemessen haben, dem operativen Eingriff geschuldet sind und nicht der tatsächlichen Expression entsprechen. Insbesondere wenn man bedenkt, dass unsere viszerale Fettgewebsprobe aus organisatorischen Gründen im OP-Ablauf zu Beginn der Operation und die subkutanen Fettgewebsproben erst am Ende der Operation entnommen wurden. Diese Daten wurden aber, unserem aktuellen Wissen nach, bisher von noch keiner weiteren Arbeitsgruppe bestätigt. Sollte sich in weiteren Studien herausstellen, dass dies keine Einzelbeobachtung war, ist die Vergleichbarkeit bisheriger Studien in Frage gestellt.

### **4.3.3 Clusteranalyse**

Zur Beantwortung der Frage, in wie fern die bestehenden metabolischen und genetischen Voraussetzungen eines Patienten vor dem gewichtsreduzierenden Eingriffs eine prädiktive Relevanz hinsichtlich des Erfolgs der Gewichtsreduktion haben können, haben wir das statistische Modell der Clusteranalyse herangezogen. Ziel war es eine Gruppe von Studienteilnehmern zu identifizieren, die ein ähnliches Adipokinsekretions- bzw. Genexpressionsprofil aufwiesen, welches sich signifikant von anderen Studienteilnehmern unterscheidet und dann diese Gruppe hinsichtlich der Ergebnisse der anthropometrischen Merkmale (Fokus vor allem auf dem Verlust des Übergewichtes) nach 12 Monaten zu untersuchen. Im Idealfall kann man mit Hilfe dieses Clusters eine Aussage über die Entwicklung der anthropometrischen, biochemischen und klinischen Parameter innerhalb der 12 Monate nach Schlauchmagenoperation ermöglichen.

Eine Identifizierung von pathogenetischen Faktoren bei adipösen Patienten, die eine Voraussage bezüglich des Erfolgs der gewichtsreduzierenden Maßnahme vor dessen Durchführung erlaubt, könnte die Möglichkeit eröffnen, maßgeschneiderte Therapiekonzepte zu erarbeiten, die für jeden Patienten so zusammengestellt werden, dass die individuell bestmögliche Gewichtsreduktion erreicht werden kann. Aufgrund der enormen medizinischen und sozioökonomischen Herausforderung, vor der unser Gesundheitssystem aufgrund der zunehmenden adipösen Bevölkerung steht, wäre es eine Chance zur Entlastung, wenn man im Vorhinein bestimmen könnte, durch welche Therapie der größte Benefit hinsichtlich Gewichtsverlust und Verbesserung des Gesundheitszustands für den Patienten zu erreichen ist. Welche der Therapiemöglichkeiten zum größtmöglichen Erfolg führt, wie z.B. Änderung des Lebensstils, pharmakologische Therapie oder die bariatrische Chirurgie, ist in starkem Maße von den individuellen Voraussetzungen des einzelnen Patienten abhängig.

Innerhalb unserer Studienpopulation konnten wir lediglich anhand des Expressionsmuster der Gene IL6, PPAR $\gamma$ , VEGFA und IL8 im subkutanen und im viszeralen Fettgewebe Clustergruppen identifizieren, deren prognostische Bedeutung wir für die Änderungen des Gewichts und des BMI betreffend untersucht haben. Die Clustergruppenanalyse der Adipokinsekretion im Serum und in den Fettgewebslysaten ergaben keine verwertbaren Ergebnisse.

Beim Verlust des Übergewichts konnten wir nach 6 und 12 Monaten signifikante Unterschiede innerhalb der subkutanen Clustergruppen identifizieren, wobei die Gruppe mit einer erhöhten IL6, einer stark erhöhten PPAR $\gamma$ - und einer erhöhten VEGFA-Expression sowie keiner nachweisbaren Genexpression von IL8 (IL6<sup>+</sup>, PPAR $\gamma$ <sup>++</sup>, VEGFA<sup>+</sup>, IL8<sup>0</sup>) am meisten Übergewicht verloren haben (Abb. 63, Tab. 38).

PPAR $\gamma$  wird als wichtiger Transkriptionsfaktor im Fettgewebe stark exprimiert. Hier spielt er eine zentrale Rolle für die Funktion des Fettgewebes, indem er unter anderem die Funktion der Adipozyten und Makrophagen reguliert (Sharma and Staels 2007).

Aufgrund ihrer insulin-sensibilisierenden Eigenschaften, werden PPAR $\gamma$  Aktivatoren (z.B. Thiazolidindione) für die Behandlung von Typ-2-Diabetes verwendet. Die Aktivierung von PPAR $\gamma$  scheint zwar eine Verschiebung hin zu mehr Fettgewebe zu bewirken, aber zu einem Fettgewebe mit "besserer Qualität", so dass es trotz einer Gewichtszunahme zu einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit und der glykämischen Kontrolle kommt (Smith et al. 2005). Außerdem hat die PPAR $\gamma$ -Aktivierung eine potenziell positive Auswirkung auf die Expression und Sekretion von einer ganzen Reihe von Adipokinen einschließlich Adiponektin, Resistin, Leptin, IL6, TNF $\alpha$ , PAI-1, MCP-1 und Angiotensinogen (Sharma and Staels 2007), indem es z.B. die Expression von entzündungsfördernden Genen in Makrophagen hemmt, unter anderem auch IL6 (Weisberg et al. 2003; Xu et al. 2003).

Daraus ergibt sich durchaus ein stimmiges Bild bezüglich unserer identifizierten Clustergruppen. So weist die Gruppe mit einer stark erhöhten PPAR $\gamma$  Expression (PPAR $\gamma^{++}$ ) eine niedrigere IL6 Expression auf (IL6 $^{+}$ ), als die Gruppe mit einer „nur“ erhöhten PPAR $\gamma$  Expression (PPAR $\gamma^{+}$ ). Dass unsere dritte Clustergruppe (IL6 $^{++}$ , PPAR $\gamma^{++}$ , VEGFA $^{+}$ , IL8 $^{0}$ ) trotz stark erhöhter PPAR $\gamma$  Expression, eine stark erhöhte IL6 Expression aufweist, könnte möglicherweise daran liegen, dass die stark erhöhte PPAR $\gamma$  Expression bei dieser Patientengruppe nicht mehr ausreicht, um die IL6 Expression herunter zu regulieren. Der bei unseren Studienteilnehmern ebenfalls erhöht exprimierte VEGFA (VEGFA $^{+}$ ) ist als zentraler Faktor an der Angiogenese und dem Gewebeumbau beteiligt und wird bekanntermaßen im Fettgewebe von Adipösen vermehrt exprimiert. Er scheint laut neuesten Studien den Energiestoffwechsel und die Fettgewebefunktion zu steuern (Elias, Franckhauser, and Bosch 2013). Vor allem die bei Adipositas häufig vorkommenden hypoxischen Bedingungen im Fettgewebe führen zur vermehrten Ausschüttung von inflammatorischen Adipokinen wie z.B. VEGFA und IL6 (Trayhurn 2014).

Um eine tatsächliche klinische Relevanz anhand einer Clusteranalyse, die präoperativ durchgeführt wird, ableiten zu können, bedarf es umfassenderer Untersuchungen mit einer größeren Auswahl an Adipositas-relevanten Genen als dies im Umfang unserer Studie möglich war. Eine Kombination mit Adipokinen im Serum wäre ebenfalls denkbar. Wir haben uns in unserer Studie auf eine kleine Auswahl beschränkt.

Die Suche nach Mustern, die eine aussagekräftige Vorhersage über den Erfolg der gewichtsreduzierenden Maßnahme ermöglichen, ist gesundheitsökonomisch sehr sinnvoll, weil es die Chance auf eine große finanzielle Entlastung des Gesundheitssystems birgt. Eine Aussage über den möglichen Verlauf der Gewichtsentwicklung anhand der Analyse der Adipokinkonzentrationen im Serum vor dem operativen Eingriff könnte für Arzt und Patient zusätzliche wertvolle Informationen für die Abwägung der geeigneten Therapieform geben. Denn trotz der einfachen technische Durchführung und der zufriedenstellenden restriktiven Ergebnisse ist die Durchführung einer Schlauchmagenoperation bei einer Gesamtkomplikationsrate von bis zu 10 % für den Patienten ein risikobehafteter Eingriff.

Allerdings ist es bei der Vielzahl an bioaktiven Substanzen, inzwischen hat man über 600 entdeckt, die vom Fettgewebe sezerniert werden, schwer eine überschaubare Auswahl an Biomarkern zu identifizieren, zumal auch die Praktikabilität (überschaubare Kosten für die Bestimmung der Biomarker und angemessener Zeit- und Personenaufwand für die Testdurchführung) im Klinikalltag berücksichtigt werden muss (Blucher 2014a).

Eine Entnahme von viszeralem Fettgewebe für Voruntersuchungen durchzuführen, ist aus ärztlicher Sicht aufgrund der risikoreichen Entnahme sicher nicht zu vertreten. In unserer Studie

haben wir das viszerale Fettgewebe entnehmen können, da es bei der Entfernung des Magenteilstücks ohne großen Aufwand und Risiko gewonnen werden konnte. Die Entnahme erfolgte somit allerdings erst intraoperativ, wodurch lediglich eine retrospektive Auswertung möglich war.

Die Gewinnung von subkutanem Fettgewebe für Voruntersuchungen wäre schon eher denkbar. Aufgrund der Narbenbildung ist jedoch eine breite Akzeptanz durch die Patienten wiederum fraglich. Im Idealfall findet man Prädiktoren, die durch nicht-invasive Verfahren (Mittel der Wahl ist zum heutigen Zeitpunkt die Serum- bzw. Plasmagewinnung) bestimmt werden können.

#### **4.4 Der Erfolg der Schlauchmagenoperation**

Ungefähr 10 Jahre nachdem die Schlauchmagenanlage (Sleeve-Gastrektomie, LSG) ausschließlich als 1. Schritt beim laproskopischen Roux-en-Y-Magen-Bypass oder der biliopankreatischen Diversion mit Duodenal Switch (BPD-DS) durchgeführt wurde, kam die Idee auf, diese auch als eigenständige Therapieform bei morbidem Adipositas anzuwenden (Regan et al. 2003; Hidalgo et al. 2012). Aufgrund der einfachen technischen Durchführung, dem zufriedenstellenden restriktiven Ergebnis, dem minimalen Follow-up Aufwand, der akzeptablen Operationszeit und der geringen Inzidenz von Komplikationen gewann die LSG in den letzten Jahren immer mehr an Popularität (Hidalgo et al. 2012).

Die Rate an schweren postoperativen Komplikationen liegt bei der LSG unter 5 % (Gesamtkomplikationsrate nach LSG: 5 - 10%) (Runkel, Colombo-Benkman, Hüttl, et al. 2011; Fuks et al. 2009; Berende et al. 2012). Dabei handelt es sich meist um Klammernaht-Insuffizienzen und Nachblutungen (< 3 %). Die postoperative Letalität liegt in Übersichtsarbeiten nach Schlauchmagenanlage bei 0,3 % (Shi et al. 2010; Runkel, Colombo-Benkman, Hüttl, et al. 2011). Bei 2 unserer Patienten traten im postoperativen Verlauf Komplikationen auf (Thrombembolie und Klammernaht-Insuffizienz), in dessen Folge sich ein Todesfall ereignete. Die postoperativ aufgetretene Thrombembolie ereignete sich trotz risikoadaptierter Antikoagulation. Die postoperative Morbidität und Mortalität hängt neben der individuellen Konstitution des Patienten, stark von der Erfahrung des Operateurs ab und kann bis um das 6-fache höher sein, wenn der Chirurg weniger als 20 Prozeduren pro Jahr durchführt (Ziegler et al. 2009).

Für die Gewichtsreduktion der Patienten nach der Schlauchmagenoperation ist an erster Stelle die verminderte Kalorienaufnahme verantwortlich. Diese resultiert aus einer Kombination der verkleinerten Magenkapazität, der geringen Dehnbarkeit des Schlauchmagens und dem daraus unmittelbar resultierenden hohen intraluminalen Druck (Abu-Jaish and Rosenthal 2010). Zahlreiche Studien haben zudem den Einfluss, der durch den operativen Eingriff veränderten

endokrinen Mechanismen untersucht (Miras and le Roux 2013; Peterli et al. 2012). In einem Review aus dem Jahre 2010 sind die Autoren zu dem Ergebnis gekommen, dass trotz der relativ großen Spanne an beobachtetem Übergewichtsverlust von 33 bis 83 %, die LSG genauso effektiv wie die traditionellen bariatrischen Operationen (z.B. Magenbypass, billiopankreatische Diversion) sein kann, die einen durchschnittlichen Übergewichtsverlust von 60 bis 85 % erzielen (Abu-Jaish and Rosenthal 2010).

Diese Erfolge konnten wir in unserer Studie ebenfalls bestätigen. Die Patienten haben eine Übergewichtsabnahme von durchschnittlich 68 % erreicht, wobei das Geschlecht keinen Einfluss auf den Erfolg hatte (Tab. 25). Zudem konnten wir vielversprechende Verbesserungen im Lipid- und Glukosemetabolismus, sowie im Inflammationsgeschehen beobachten. Dies zeigte sich zum Beispiel in einer postoperativ verminderten Konzentration von Inflammationsparametern, die sich sowohl systemisch als auch im subkutanen Fettgewebe widerspiegelte.

Aus der Studie von Forsythe et al. (welche sich ausschließlich Analysen in der Zirkulation und nicht im Gewebe gewidmet hat) ist bekannt, dass eine Gewichtsreduktion zu einer generellen Verbesserung des Inflammationsprofils mit Senkung der zirkulierenden Entzündungsmarker und gleichzeitigem Anstieg des antiinflammatorischen Adipokins Adiponektin führt. Eine signifikante Reduktion der Entzündungsmarker tritt bereits bei einem Gewichtsverlust von mehr als 10 % auf (Forsythe, Wallace, and Livingstone 2008; Hauner 2009).

Noch konkreter konnten Meydani et al. in ihrer Studie aus diesem Jahr zeigen, dass moderate Langzeit-Kalorienrestriktion (ohne Unterernährung) zu einer Reduktion der zirkulierenden Inflammationsmarker in nicht-adipösen, gesunden Erwachsenen führt (Meydani et al. 2016). Sie konnten bei den Studienteilnehmern eine reduzierte Anzahl von Leukozyten, Lymphozyten und Neutrophilen im Blut nachweisen, sowie verminderte zirkulierende CRP, Leptin, TNF $\alpha$  und ICAM-1 Konzentrationen, ohne feststellbare Auswirkungen auf die wichtigsten in vivo Indikatoren der zellvermittelten Immunität. Diese durch Kalorienrestriktion induzierten Veränderungen deuten auf eine Verschiebung in Richtung eines gesunden Phänotyps hin (Meydani et al. 2016).

## 4.5 Limitation der Studie

### **Studienteilnehmerzahl**

Das im Rahmen der vorliegenden Studie beschriebene Probandenkollektiv umfasste mit n=25 eine repräsentative Stichprobe, bei der trotz einkalkuliertem *dropout* eine statistisch relevante Aussage nach 12 Monaten zu erwarten war. Für die anthropometrischen Parameter sowie die Analysen in Plasma und Serum lagen die verfügbaren n-Zahlen nach 12 Monaten noch bei 56 % (Abb. 21). Leider konnten aufgrund des hohen Aufwandes für die Studienteilnehmer, sich postoperativ regelmäßig einer subkutanen Fettgewebsentnahme in Lokalanästhesie zu

unterziehen, zu den Zeitpunkten 3, 6 und 12 Monate von deutlich weniger Probanden Biopsien gewonnen werden, als erwartet ( $n=3$ ). Dennoch geben diese Proben und die daraus gewonnenen Daten aufgrund der generellen Seltenheit ihrer Verfügbarkeit im Rahmen von operativen Eingriffen einen wertvollen Einblick in die Veränderungen im Organismus.

Zudem ist kritisch zu berücksichtigen, dass die Aussage aus der in dieser Studie eingeschlossenen Patientenpopulation verzerrt sein kann, da die BMI-Verteilung der Patienten zwischen 40 und  $>70$  variierte und somit das Ausmaß an Adipositas und der zugrundeliegenden metabolischen Dysfunktion zum Teil sehr verschieden war. Dieser Umstand ist unter anderem der Gegebenheit geschuldet, dass ein Uniklinikum tendenziell mehr 'Hoch-Risiko' Patienten behandelt, aufgrund besserer personeller und struktureller Ressourcen in Bezug auf die intensivmedizinische Betreuung, als dies oft bei kleineren Krankenhäusern oder Privatkliniken der Fall ist.

### **Methodische Aspekte**

Die in dieser Studie verwendete Methode zur Ermittlung der quantitativen Genexpression (Real-time PCR) ist anderen Methoden, die Gensequenzen erfassen, wie der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography, HPLC) oder der Gelelektrophorese, vorzuziehen, da sie sensitiv, reproduzierbar und schnell durchführbar ist (Dam, Sikder, and Santosa 2016). Trotz alledem weist die Methode verschiedene Limitationen auf, wie z.B. die hohe Sensitivität gegenüber Unreinheiten und Kontaminationen bei der Probengewinnung und -bearbeitung. Außerdem können Schwankungen in Bezug auf die Ergebnisse entstehen, je nachdem welche Primer, Enzyme oder Referenzgene verwendet werden (Valasek and Repa 2005). Dem haben wir versucht Rechnung zu tragen, indem wir etablierte Produkte verwendet haben und die Analysen unter höchstmöglichen Reinheitsbedingungen durchgeführt haben.

Zudem ist zu beachten, dass die Untersuchung der mRNA Expression nicht immer die reale Proteinsekretionsdynamik repräsentiert, da größere mRNA Konzentrationen nicht zwangsläufig mit höheren Proteinkonzentrationen korrelieren müssen. Eventuelle posttranslationelle Änderungen, die mitunter zu funktionellen Modifikationen am Protein beitragen können, sind damit nicht erfassbar (Roca-Rivada et al. 2015).

Insgesamt würde eine gesunde Kontrollgruppe möglicherweise bestimmte Ergebnisse besser interpretieren und untermauern lassen. Jene wurde aber in unser Studiendesign nicht aufgenommen, da die Studienleiter die Compliance gesunder Probanden, sich einem operativen Eingriff in Lokalanästhesie zu unterziehen, als sehr gering eingeschätzt haben.

### ***Durchführung der Gewebeentnahme und Lokalisation der Entnahmestelle***

In murinen Studien konnten mitunter unterschiedliche Ergebnisse bei der Untersuchung des Fettgewebes festgestellt werden, je nach dem an welcher Stelle (mesenterial, omental, retroperitoneal, perigonadal) das Fettgewebe entnommen wurde. Die Zusammensetzung der stromal-vaskulären Fraktion (SVF) scheint von der Lokalisation des viszeralen Fettgewebes abhängig zu sein (Cohen et al. 2013). Curat et al. konnten im humanen subkutanen Fettgewebe unterschiedliche Ergebnisse nachweisen, wenn es in der oberen bzw. unteren Körperregion abgenommen wurde (Curat et al. 2004). In der hier vorgestellten Studie wurde das subkutane Fettgewebe aus ästhetischen Gründen bevorzugt an den Inzisionsstellen zur Einbringung der Trokare entnommen (da hier die verheilte OP-Narbe wieder eröffnet werden konnte und somit keine neue Narbe entstand). Die Entnahmestellen befanden sich bei allen Patienten am Unterbauch. Andere Studien nutzten zum Teil andere Entnahmestellen wie z.B. Oberschenkel (Wang et al. 2011). Dennoch war die Entnahmestelle zur Gewinnung von subkutanem Fettgewebe in der Mehrheit der Studien, die auf unserem Forschungsgebiet durchgeführt wurden, analog der unseren (Campbell et al. 2009; Mutch et al. 2009; Armstrong et al. 2014; Alderete et al. 2015).

Bei der intraoperativen Gewinnung des viszeralen Fettgewebes gibt es zwischen unserer und anderen Humanstudien kaum Abweichungen, da die Entnahme eines vom Magen abhängenden Gewebestückes bisher am praktikabelsten ist.

Mutch et al konnten außerdem zeigen, dass die schnellere und leichter zugängliche Nadel-Biopsie keinen vergleichbaren Überblick über die biologischen Veränderungen bei entzündlichen und extrazellulären Signalwegen liefern kann, wie die aufwändigere chirurgisch gewonnene Biopsie. Dies liegt vor allem daran, dass bei der Aspiration des Fettgewebes mit der Nadel die fibrotische Fraktion des subkutanen Fettgewebes schlechter aufgesaugt wird, was zu einer Unterrepräsentation dieser Fraktion führt. Dadurch kommt es je nach Biopsie-Technik zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Genexpression.

Die von uns gewählte Methode der chirurgischen Fettgewebsgewinnung ist aufwendiger, aber in unseren Augen für die zugrundeliegende Fragestellung weitaus besser geeignet (Mutch et al. 2009).

### ***Reporting des Gewichtsverlusts***

In der hier beschriebenen Studie wurden die Angaben über den Gewichts- und BMI-Verlust nach den Empfehlungen von Deitel et al. aus dem Jahr 2003 vorgenommen, das heißt es werden %EWL und %EBMIL genutzt. Diese Methode ist gängig und valide und wird in unserer Arbeitsgruppe sowie in vielen Publikationen weitreichend genutzt (Deitel and Greenstein 2003).

Nach neuesten Empfehlungen aus einer Studie von Sczepaniak et al. aus dem Jahr 2015 kann der postoperative Gewichts- und BMI-Verlust auch als Prozentsatz des ursprünglichen Körpergewichts oder als Prozentsatz der Gesamtgewichtsverlust angegeben werden, um einen einfachen und genauen Vergleich mit anderen publizierten Studien ermöglichen zu können (Sczepaniak et al. 2015).

Sczepaniak's Analysen zeigten, dass der absolute Gewichtsverlust (%TWL, Total Weight Loss) und das prozentuale Ausgangsgewicht (%IBW, Initial Body Weight,) als gleichwertige Angaben die niedrigsten Variationskoeffizienten haben und Veränderungen des Gewichtsverlustes im zeitlichen Verlauf sehr gut beschreiben. Die erhöhte Variationen der von uns verwendeten % EWL und %EBMIL ergeben sich durch die zusätzlichen Variablen Idealgewicht und BMI 25, die in die Berechnung einfließen (für die Berechnung siehe Kapitel 3.2.2). Dennoch wurde für die konsistente Darstellung innerhalb unserer Arbeitsgruppe und zur Vergleichbarkeit mit parallelen Analysen und Untersuchungen am Institut die Methode nach Deitel verwendet.

### 4.6 Fazit

*„Adipositas ist eine chronische, rezidivierende, multifaktorielle, neurobehaviorale<sup>1</sup> Erkrankung, bei der eine Zunahme des Körperfettes zu einer Dysfunktion des Fettgewebes und zu abnormen Krafteinwirkungen der Fettmassen führt, wodurch sich unerwünschte metabolische, biomechanische und psychosoziale Konsequenzen ergeben.“* (Seger et al. 2015-2016)

Wie man sehr eindrücklich an der oben aufgeführten Definition der American Society of Bariatric Physicians sehen kann, ist Adipositas ein komplexes Zusammenspiel von genetischen, epigenetischen und extragenetischen Einflüssen in Verbindung mit neurobehavioralen<sup>1</sup>, medizinischen, umweltbedingten, endokrinen und immunologischen Faktoren (Seger et al. 2015-2016). Eine Reihe von auslösenden und beteiligten Mechanismen sind bisher gefunden worden, viele Zusammenhänge scheinen jedoch noch unentdeckt. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten wir dazu neue Teilaspekte in der Adipositaspathologie bzw. -therapie näher charakterisieren, insbesondere im Hinblick auf metabolische Veränderungen im Fettgewebe.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass die magenverkleinernde Sleeve-Gastrektomie und in Konsequenz eine verminderter Kalorienaufnahme zu einer geschlechtsunabhängigen Übergewichtsabnahme von durchschnittlich 68 % führt. Dabei konnten wir vielversprechende Verbesserungen im Lipid- und Glukosemetabolismus, sowie im Inflammationsgeschehen beobachten. Dies zeigte sich zum Beispiel in einer postoperativ verminderten Konzentration von Inflammationsparametern, die sich sowohl systemisch als auch im subkutanen Fettgewebe widerspiegelte, außerdem in der Reduktion der Expressionsstärke

---

<sup>1</sup> Das neurologische Verhalten betreffend



von Genen des TLR4- und Hypoxie-Signalweges und der UPR, welche nachweislich am Inflammationsgeschehen beteiligt sind.

In unserer und einer Vielzahl weiterer Studien konnte beobachtet werden, dass die Gewichtsabnahme definitiv zur Verbesserung der Adipositas-bedingten Begleitscheinungen und des Adipositas-bedingten Entzündungsreaktion beitragen kann (Meydani et al. 2016; Forsythe, Wallace, and Livingstone 2008; Hauner 2009). Deshalb wird die Gewichtsabnahme trotz aller zukünftigen medizinischen Errungenschaften mit hoher Wahrscheinlichkeit auch in Zukunft bei der Behandlung einer massiven Adipositas und ihren Begleitscheinungen die zentrale Rolle spielen. Dennoch gibt Blüher in seinem Review aus dem Jahr 2014 zu bedenken, dass die Gewichtsreduktion nicht der beste Ansatz zur Verbesserung der Adipositas-bedingten Begleitscheinungen sein muss. Er sieht vielversprechende Chancen in neuartigen Therapiekonzepten, die durch Normalisierung des proinflammatorischen, atherogenen und diabetogenen Zytokin/Adipokin-Profiles einen Switch vom metabolisch ungesunden in einen metabolisch gesunden Phänotyp bewirken können (Blüher 2014a).

Wie die Gewichtsreduktion bei massiver Adipositas dauerhaft und ressourcenschonend zu erreichen ist, wird immer von der individuellen Konstitution und Entscheidung des Patienten sowie des behandelten Arztes abhängen.

Um dabei im Vorfeld zu erwägen, welche Methode zur Gewichtsreduktion am vielversprechendsten sein kann, bzw. ob im speziellen eine Sleeve-Gastrektomie gute Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Verbesserung des metabolischen Inflamationsprofils mit sich bringen kann, sollte im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht werden. Potenziell aufgedeckte Marker zur Prädiktion der Erfolgsaussichten sollen dann bei Voraussage nicht optimaler Erfolge den Patienten bzw. Arzt zur Verwendung alternativer chirurgischer Verfahren leiten, z.B. der biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch. Diese Methode ist zwar in Bezug auf die chirurgische Technik wesentlich aufwendiger, tiefgreifender und damit risikobehafteter, führt aber neben der Konsequenz der verminderten Nahrungsaufnahme auch zu sofortiger Malabsorption und damit modifiziertem, für den Einzelnen möglicherweise effektiverem, Eingreifen in die Reduktion der Adipositas.

Leider konnten wir aus den untersuchten Parametern keine für sich allein stehenden Marker identifizieren, welche präoperativ abgenommen eine zuverlässige Prognose für den Erfolg der Gewichtsreduktion im Rahmen einer Sleeve-Gastrektomie geben können. Anhand unserer Clusteranalysen sehen wir für zukünftige Untersuchungen dennoch eine Chance in der Kombination verschiedener Marker, eventuell auch auf verschiedenen Ebenen gemessen (z.B. auf Protein- bzw. Genebene). Dennoch spielt die Praktikabilität (überschaubare Kosten für die

Bestimmung der Biomarker und angemessener Zeit- und Personenaufwand für die Testdurchführung) im Klinikalltag eine große Rolle. Zudem scheint eine präoperative Gewebeentnahme bei den Betroffenen möglicherweise nicht auf breite Akzeptanz zu stoßen. Nicht-invasive Verfahren, welche prädiktive Marker für die Erfolgsaussichten liefern könnten, haben in dieser Hinsicht eine vielversprechendere Perspektive.

## 5 Zusammenfassung / Summary

Adipositas ist eine chronische, multifaktorielle Erkrankung, die sich in den Industriestaaten besorgniserregend verbreitet und für die Betroffenen erhebliche medizinische, soziale und psychologische Folgen hat. Neben den Begleiterkrankungen wie Typ-2-Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen und dem erhöhten Krebsrisiko führt Adipositas zu einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung (Adams et al. 2006).

Die chronisch überhöhte Aufnahme von Nährstoffen, die bei den meisten Adipositas-Fällen ursächlich ist, führt zu einer Expansion des viszeralen und subkutanen Fettgewebes. Da das Fettgewebe als endokrines Organ mehr als 600 verschiedene Moleküle, mit einem auffällig hohen Anteil an proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, produziert und sezerniert, kommt es zu entzündlichen Veränderungen im Fettgewebe ('Low Grade Inflammation'), die maßgeblich zur Entwicklung Adipositas-assoziiierter Folgeerkrankungen beitragen (Spoto et al. 2014).

Adipositas und seine Folgeerkrankungen verursachen laut Angaben des Robert Koch-Instituts jährliche Behandlungskosten zwischen 8 und 14 Milliarden Euro (2009). Trendrechnungen gehen sogar davon aus, dass im Jahr 2020 Ausgaben in Höhe von mindestens 25,7 Milliarden Euro zu erwarten sind (Knoll and Hauner 2008). Neben Präventionsmaßnahmen ist eine adäquate Therapie der krankhaften Fettleibigkeit mit besonderem Fokus auf den Langzeiterfolg daher von außerordentlicher Bedeutung.

Wir wissen, dass massive Adipositas durch konservative Methoden (ärztlich begleitete Diät und physikalische Therapie) nicht dauerhaft erfolgreich zu therapieren ist (Huttl and Jauch 2010; Colquitt et al. 2003). Daher hat in jüngster Zeit die chirurgische Intervention bei extremer Adipositas zunehmend an Bedeutung gewonnen. Hierbei kann das Körpergewicht effektiv reduziert und eine deutliche Remission der Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen erreicht werden (Powell and Khera 2010). Aufgrund der einfachen technischen Durchführung, dem zufriedenstellenden restriktiven Ergebnis, dem minimalen Follow-up Aufwand, der akzeptablen Operationszeit und der geringen Inzidenz von Komplikationen gewann die Schlauchmagenanlage, die ursprünglich als 2-Phasen-Operation (Endergebnis: BDP-DS) bei super-adipösen Patienten ( $\text{BMI} > 50 \text{ kg/m}^2$ ) zum Senken des perioperativen Risikos durchgeführt wurde, in den letzten Jahren immer mehr an Popularität (Hidalgo, Roy et al. 2012). Genaue Analysen zur Langzeitauswirkung der Schlauchmagenoperation auf das Ausmaß der metabolischen Inflammation im peripheren Blut, sowie auf die Entzündungsaktivität im viszeralen und subkutanen Fettgewebe über einen engmaschigen Beobachtungszeitraum sind selten und wurden daher mit besonderem Fokus auf die postoperativ gewonnenen subkutanen Fettgewebeproben im Rahmen der vorliegenden Arbeit adressiert. Ziel war es damit im Vorfeld zu erwägen, ob eine Sleeve-Gastrektomie als angestrebte Methode zur Gewichtsreduktion

vielversprechend sein kann, bzw. gute Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Verbesserung des metabolischen Inflammationsprofils mit sich bringen kann. Potenziell aufgedeckte Marker zur Prädiktion der Erfolgsaussichten sollen dann bei Voraussage nicht optimaler Erfolge den Patienten bzw. Arzt zum Beispiel zur Verwendung alternativer chirurgischer Verfahren leiten.

Dazu wurde ein adipöses Studienkollektiv rekrutiert, das sich zur Durchführung einer Schlauchmagenoperation in stationärer Behandlung befand. Die 25 Frauen und Männer mit einem durchschnittlichen präoperativen BMI von 52,8 kg/m<sup>2</sup> wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet. Der Beobachtungszeitraum begann einen Tag vor der Operation mit einer Nüchternblutabnahme, die im weiteren Verlauf postoperativ nach einer Woche, 6 Wochen, 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten wiederholt wurde. Zudem wurde zu jeder Studienvisite Gewicht und Bauchumfang dokumentiert. So konnten wir zeigen, dass die Verkleinerung des Magens auf rund ein Drittel seines Ausgangsvolumens effektiv zur signifikanten Reduktion des Übergewichts um durchschnittlich 68,7 % nach 12 Monaten geführt hat.

Die bei der Nüchternblutabnahme erfassten Parameter des Glukose- (Glukose, HbA<sub>1c</sub> und C-Peptid) und Fettstoffwechsels (Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, sowie LP(a)), sowie die Konzentrationen von Harnsäure, PAI-1, GOT, GPT und  $\gamma$ GT sanken kontinuierlich innerhalb des 1. Jahres nach Operation. Mit Ausnahme von Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und LP(a) waren alle Ergebnisse statistisch signifikant.

Mit Ausnahme von Hypertonie hatten keine der von uns präoperativ erfassten Begleiterkrankungen (arterielle Hypertonie, Schlaf-Apnoe-Syndrom, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Typ-2-Diabetes mellitus, Hypothyreose) einen signifikanten Einfluss auf den Erfolg der Gewichtsabnahme. Hypertonie scheint prognostisch mit einem geringeren Gewichtsverlust assoziiert zu sein.

Zur Evaluierung der Auswirkungen des gewichtsreduzierenden Eingriffs auf die metabolische Ganzkörperinflammation der operierten Patienten wurden zu allen Zeitpunkten die mutmaßlich beteiligten Adipokine Adiponektin, Leptin, Resistin, Fractalkine, MCP-1, HMGB-1 und SAA im Serum bestimmt. Erwartungsgemäß sank im Serum die Leptinkonzentration nach 12 Monaten signifikant, während die Adiponektin signifikant anstieg. Bei keinem der proinflammatorischen Adipokine Resistin, Fractalkine, MCP-1, HMGB-1 und SAA konnte ein signifikanter Rückgang der Konzentration im Serum beobachtet werden.

In einer weiteren Untersuchungsreihe zur Auswirkung der Sleeve-Gastrektomie auf die Inflammationsaktivität im Fettgewebe wurde zu den postoperativen Zeitpunkten 6 Wochen, 3

Monate, 6 Monate und 12 Monate subkutanes Fettgewebe in Lokalanästhesie entnommen. Zur Gewinnung eines Ausgangswerts mit dem die postoperativen Veränderungen verglichen werden konnten, entnahmen wir auch während des operativen Eingriffs subkutanes Fettgewebe. Die während der Operation ebenfalls entnommene Probe von viszeralem Fettgewebe diente dem Vergleich der beiden Fettkompartimente.

Ein Teil der Fettgewebeproben wurden mit Hilfe von Lysepuffer zu Gewebelysaten aufgearbeitet, mit anschließender Analyse der pro- und antiinflammatorischen Adipokine Adiponektin, Leptin, Resistin, Fractalkine, MCP-1, HMGB-1, SAA, TNF $\alpha$  und IL1 $\beta$ , sowie des T-Zell Zytokinmusters (IFN $\gamma$ , IL4, IL10, IL17 und IL22) auf Proteinebene. Aus der verbleibenden Fettgewebeprobe wurde RNA zur anschließenden Untersuchung der Expressionsstärke der inflammationsbeteiligten Parameter TNF $\alpha$ , IL6, IL8, PPAR $\gamma$ , HSPA5, EIF2AK3, ATF6, ERN1, TLR4, NF $\kappa$ B, HIF1A, VEGFA auf Genebene isoliert.

In den subkutanen Gewebelysaten konnte ähnlich wie in den Serumproben ein tendenzielles Absinken der Leptinkonzentration, sowie ein tendenzieller Anstieg der Adiponektinkonzentration nach 12 Monaten beobachtet werden. Mit Ausnahme von HMGB-1 sind alle in den Gewebelysaten untersuchten Parameter innerhalb des Beobachtungszeitraums tendenziell, aber nicht signifikant gesunken. 6 Monate nach der Operation hatte die Resistinkonzentration mit nur noch 10 % des präoperativen Ausgangswerts ihr signifikantes Minimum erreicht, verzeichnete allerdings nach 12 Monaten wieder einen Anstieg auf 90 % des präoperativen Ausgangswerts. Nach einem anfänglichen signifikanten Anstieg der HMGB-1-Konzentration in den ersten 6 Wochen postoperativ auf das 4-fache des Ausgangswerts, sank diese nach 12 Monaten aber wieder auf das 2-fache des Ausgangswerts.

Bei der molekularbiologischen Analyse der Entzündungsaktivität im subkutanen Fettgewebe ergab sich ein ähnliches Bild. Die Expressionsstärke aller untersuchten anti- und proinflammatorischen Gene war nach 12 Monaten tendenziell geringer als präoperativ.

Tendenziell wurden alle untersuchten Gene, bis auf ERN1 und VEGFA, im Vergleich zum viszeralen Fettgewebe vermehrt im subkutanen Fettgewebe exprimiert, auch wenn der Unterschied in der Genexpression nur bei den Genen IL8 und HIF1A signifikant war. Wir unterstützen daher die Hypothese, dass das subkutane Fettgewebe zu einem größeren Anteil an der Ausprägung des Inflammationsgeschehen bei Adipositas beiträgt als das viszerale.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass die Magen-verkleinernde Sleeve-Gastrektomie und in Konsequenz eine verminderter Kalorienaufnahme zu einer geschlechtsunabhängigen Übergewichtsabnahme von durchschnittlich 68 % führt. Dabei konnten wir vielversprechenden Verbesserungen im Lipid- und Glukosemetabolismus, sowie im

Inflammationsgeschehen beobachten. Dies zeigte sich zum Beispiel in einer postoperativ verminderten Konzentration von Inflammationsparametern, die sich sowohl systemisch als auch im subkutanen Fettgewebe widerspiegelte, außerdem in der Reduktion der Expressionsstärke von Genen des TLR4- und Hypoxie-Signalweges und der UPR, welche nachweislich am Inflammationsgeschehen beteiligt sind. Die vermehrte Expression der pro- und antiinflammatorischen Gene im subkutanen Fettgewebe gegenüber dem viszeralen Fettgewebe bestärkt die Annahme, dass das Adipositas-assoziierte Inflammationsgeschehen zu einem deutlich größeren Teil vom subkutanen Fettgewebe gesteuert wird als bisher angenommen.

Aus den untersuchten Parametern konnten zwar keine für sich allein stehenden Marker identifiziert werden, welche präoperativ abgenommen eine zuverlässige Prognose für den Erfolg der Gewichtsreduktion im Rahmen einer Sleeve-Gastrektomie geben können. Wir konnten aber mit Hilfe einer Clusteranalyse im subkutanen Fettgewebe eine Gruppe von Genen identifizieren (IL6, PPAR $\gamma$ , VEGFA, IL8), die aufgrund ihres spezifischen Expressionsprofils halfen, den postoperativen Gewichtsverlust vorherzusagen. Diese Ergebnisse bedürfen Verifizierung in einem größeren Probandenkollektiv, belegen aber die potenzielle Möglichkeit für eine präoperative Bewertung der Erfolgsaussichten zur Reduktion einer massiven Adipositas und des damit verbundenen metabolischen Inflammationsprofils.

### Summary

Obesity is a chronic, multifactorial disease that has spread progressively in industrialized countries. For affected patients, obesity results in significant medical, social and psychological consequences, as it is also linked with severe comorbidities, such as type 2 diabetes, dyslipidemia, cardiovascular and respiratory diseases, as well as an increased cancer risk, eventually leading to a significantly reduced life expectancy (Adams et al. 2006). According to the Robert Koch Institute, obesity and its complications cause annual treatment costs of 8 to 14 billion Euros (as of 2009). Predictions forecast that by the year 2020, these costs will increase to at least € 25.7 billion Euros (Knoll and Hauner 2008). While preventive measures are a key factor, adequate and sustainable treatment options for morbid obesity that put a focus on long-term success are just as essential. Chronic excess calorie intake, the most common cause of obesity, leads to visceral and subcutaneous adipose tissue expansion. Adipose tissue functions as an endocrine organ that releases more than 600 different molecules, with a noticeable high percentage of pro-inflammatory cytokines and chemokines. This induces inflammatory changes in adipose tissue ('Low Grade Inflammation'), which are significantly involved in the development of the above mentioned obesity-associated comorbidities (Spoto et al. 2014).

The classic treatment of obesity (decreased energy intake and physical therapy under a medical supervision) has not been successful as a long term strategy (Huttl and Jauch 2010; Colquitt et al. 2003). In recent years surgical intervention has become an increasingly important alternative for treatment of extreme morbid obesity cases. Surgery has proven to effectively reduce both body weight and the obesity-related comorbidities (Powell and Khera 2010). In particular, sleeve gastrectomy – initially carried out as a 2-phase operation (final result: BDP-DS) in super-obese patients to lower the perioperative risk – has become a common surgical measure in managing morbid obesity. The simple technical implementation, satisfactory restrictive result, a minimum follow-up effort, acceptable operation time, and a low number of incidences of complications, has made it the method of choice for surgeons (Hidalgo, Roy et al. 2012). However, detailed and narrowly timed examinations of the long-term effects of sleeve gastrectomy on the extent of metabolic inflammation in the peripheral blood and on the inflammatory activity in visceral and subcutaneous adipose tissue have rarely been conducted and are currently lacking. Therefore we chose to address this gap in our present study with particular focus on the analysis of the postoperative subcutaneous adipose tissue. The aim was to evaluate prior to surgery the potential benefit of a sleeve gastrectomy in regard to substantial weight loss and an improvement in the metabolic inflammation profile. For example, if these potential markers were to predict poor weight loss results, patient and doctor should consider alternative surgical procedures.

Our study included 25 morbidly obese men and women with a BMI of 52.8 kg / m<sup>2</sup> scheduled to undergo gastric sleeve resection. Observation and blood sampling took place over a period of 12 months beginning 24 hours prior to surgery. Blood samples were also taken one week postoperatively, at 6 weeks, 3 months, 6 months and 12 months. In addition, weight and waist circumference was documented for each study visit.

The results show that a stomach reduction to about one third of its initial volume effectively led to a significant reduction of excess weight of mean 68.7 % within 12 months.

All analysed parameters for glucose (glucose, HbA1c and C-peptide) and fat metabolism (triglycerides, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol and Lp (a)), as well as the concentrations of uric acid, PAI-1, GOT, GPT and GGT decreased continuously within the 1st year after surgery. With the exception of total cholesterol, LDL cholesterol and Lp (a), all results were statistically significant.

Apart from hypertension, none of the preoperative registered comorbidities (hypertension, sleep apnea syndrome, hyperlipidemia, hyperuricemia, diabetes mellitus type II, hypothyroidism) had a significant impact on the successful weight loss. Hypertension appears to be associated with a lower weight loss.

Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, fractalkine, MCP-1, HMGB-1, and SAA were measured at every examination to assess the impact of the weight-reducing intervention on the overall metabolic inflammation of the patient. As expected, the leptin concentration decreased significantly after 12 months while the adiponectin was significantly increased. None of the pro-inflammatory adipokines (resistin, fractalkine, MCP-1, HMGB-1 and SAA) showed a significantly reduced concentration in the serum.

We further examined the impact of the sleeve gastrectomy on inflammatory activity in subcutaneous adipose tissue samples collected under local anaesthesia at 6 weeks, 3, 6 and 12 months following surgery.

In order to identify postoperative changes and differences between the two types of fat compartments these samples were compared to subcutaneous and visceral adipose tissue obtained during the initial surgery.

One part of the adipose tissue was processed to tissue lysates using lysis buffer to analyse the pro- and anti-inflammatory adipokines adiponectin, leptin, resistin, fractalkine, MCP-1, HMGB-1, SAA, TNF and IL1 $\beta$ , and the T-cell cytokine pattern (IFN $\gamma$ , IL4, IL10, IL17 and IL22) at protein level. The remaining samples were used for RNA analysis to examine the gene expression level of IL6,



IL8, PPAR, HSPA5, EIF2AK3, ATF6, ERN1, TLR4, NFκB, HIF1A, VEGFA and TNF, all of which are involved in inflammation.

Within 12 months after surgery the leptin concentrations tend to be reduced in the subcutaneous tissue lysates while the adiponectin concentrations are increased. The same tendency was observed in the serum samples of this study. All parameters examined in the lysates tend to have decreased within the observation period (but not statistically significant), with exception of HMGB-1. The resistin concentration reached its statistically significant minimum six months after surgery with only 10 % of the preoperative value, but it then increased again to 90 % of the preoperative value after 12 months. After a statistically significant 4-fold increase within the first 6 weeks after surgery, the HMGB-1 concentration decreased back to 2-fold of his initial value after 12 months.

The molecular analysis of the inflammatory activity in subcutaneous adipose tissue showed a similar pattern: The expression level of all examined anti- and pro-inflammatory genes tended to be lower after 12 months than before surgery.

The expression of all genes was upregulated in subcutaneous adipose tissue compared to visceral adipose tissue, with exception of ERN1 and VEGFA. However, this difference in gene expression was only statistically significant for the genes IL8 and HIF1A. In conclusion, we therefore support the hypothesis that subcutaneous adipose tissue contributes more to the pro-inflammatory milieu associated with severe obesity than visceral adipose tissue.

In summary, our results indicate that sleeve gastrectomy leads to an average and gender-independent weight loss of 68 % with promising improvements in lipid and glucose metabolism, as well as inflammation. This is reflected in a postoperatively decreased concentration of inflammation marker, both in blood and in subcutaneous adipose tissue. This conclusion was also supported by the reduction of the expression level of genes of the TLR4 and hypoxia pathways, and the UPR, all of which were found to be involved in inflammation. The vast majority of pro- and anti-inflammatory genes were highly expressed in subcutaneous adipose tissue compared to visceral adipose tissue, suggesting a stronger contribution by subcutaneous adipose tissue to low-grade obesity-related inflammation.

No single marker was identified which may be easily obtained preoperatively and reliably predict the potential weight loss success after sleeve gastrectomy., However, a cluster analysis identified a group of genes (IL6, PPAR, VEGFA, IL8) and their specific expression profile in subcutaneous adipose tissue, which predicted a postoperative weight loss.

## Summary

---

While these results require further validation in a larger cohort, our results demonstrate the potential of a preoperative assessment of the prospects in reducing morbid obesity and the related metabolic inflammation profile.

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Adipositas .....	1
Tabelle 2: Folgeerkrankungen der Adipositas <sup>(Biermann 2011)</sup> .....	7
Tabelle 3: Kriterien Metabolisches Syndrom nach International Diabetes Federation (IDF) .....	8
Tabelle 4: Kriterien für Metabolisch Gesunde Adipöse (MHO) .....	9
Tabelle 5: Übersicht über die erhobenen Parameter inklusive Abnahmezeitpunkt und -medium..	26
Tabelle 6: verwendete Materialien zur Blutentnahme und -aufbereitung .....	30
Tabelle 7: verwendete Geräte zur Blutaufbereitung.....	30
Tabelle 8: verwendete Materialien zur subkutanen Fettgewebsentnahme.....	32
Tabelle 9: verwendete Geräte für die Proteinisolierung.....	34
Tabelle 10: verwendete Materialien für die Proteinisolierung.....	35
Tabelle 11: verwendete Geräte für die Untersuchung von Gewebelysaten mittels ELISA .....	37
Tabelle 12: verwendete Materialien für die Untersuchung von Gewebelysaten mittels ELISA .....	37
Tabelle 13: verwendete Geräte für die Untersuchung von Gewebelysaten mittels Luminex Analyse .....	39
Tabelle 14: verwendetes Material für die Untersuchung von Gewebelysaten mittels Luminex Analyse.....	39
Tabelle 15: verwendete Geräte für die Durchführung des EAA .....	41
Tabelle 16: verwendete Materialien für die Durchführung des EAA .....	42
Tabelle 17: Programmierung des StepOnePlus™ Real-Time PCR Systems .....	45
Tabelle 18: Auflistung der untersuchten Gene.....	47
Tabelle 19: verwendete Geräte für die Untersuchung der Genexpression.....	48
Tabelle 20: verwendete Materialien für die Untersuchung der Genexpression.....	49
Tabelle 21: Anthropometrische und klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	53
Tabelle 22: Verteilung der individuellen Adipositas-Klassifikation der Studienteilnehmer .....	53
Tabelle 23: Spezifische klinische Parameter der Studienteilnehmer .....	54
Tabelle 24: Verteilung der Komorbiditäten im Gesamtkollektiv zu Beginn der Studie .....	55
Tabelle 25: Entwicklung der anthropometrischen und metabolischen Parameter über den Beobachtungszeitraum präoperativ bis 12 Monate .....	58
Tabelle 26: Einfluss des präoperativen BMI auf die Veränderung der anthropometrischen Merkmale nach 12 Monaten.....	63
Tabelle 27: Positive Auswirkungen der Gewichtsreduktion.....	66
Tabelle 28: Einfluss der Komorbidität Hypertonie auf anthropometrischen Merkmale, Zytokine und Genexpression zum präoperativen Zeitpunkt und nach 12 Monaten .....	68
Tabelle 29: Einfluss der Komorbidität Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) auf anthropometrischen Merkmale, Zytokine und Genexpression zum präoperativen Zeitpunkt und nach 12 Monaten.....	70
Tabelle 30: Vergleich der Gruppen nach metabolischer Gesundheit (MHO vs MUHO) nach Shaharyar et al. [2015] präoperativ und nach 12 Monaten.....	72
Tabelle 31: Einfluss der präoperativen IL6-Konzentration auf die anthropometrischen und inflammatorischen Parameter.....	79
Tabelle 32: Einfluss der präoperativen Endotoxin Aktivität auf die anthropometrischen und inflammatorischen Parameter.....	81
Tabelle 33: Verlauf der Serumkonzentrationen der inflammatorischen Parameter über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	83
Tabelle 34: Verlauf der Serumkonzentrationen bei den Akute Phase Proteinen über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	83
Tabelle 35: Darstellung der Genexpression als $2^{-(\Delta CT)} (x10^{-3})$ im subkutanen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	110
Tabelle 36: Vergleich des Ausgangswerts mit dem postoperativ 6 Wochen Wert der Genexpressionsstärke $(2^{-(\Delta CT)} (x10^{-3}))$ im subkutanen Fettgewebe.....	115
Tabelle 37: Vergleich der Genexpression zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe.....	118

Tabelle 38: Definition der subkutanen Clustergruppen 1 bis 3 ..... 122

Tabelle 39: Ergebnisse aus der Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmuster im subkutanen Fettgewebe ..... 124

Tabelle 40: Definition der viszeralen Clustergruppen 1 bis 3 ..... 126

Tabelle 41: Ergebnisse aus der Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmuster im viszeralen Fettgewebe ..... 127

Tabelle 42: Kriterien des Metabolischen Syndroms nach National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) .....190

Tabelle 43: Kriterien des metabolischen Syndroms nach World Health Organisation (WHO) .....190

Tabelle 44: Metabolische Risikofaktoren (MRF) zur Gruppeneinteilung der metabolischen Gesundheit nach Shaharyar et al. (Shaharyar et al. 2015) ..... 191

Tabelle 45: Adipokinkonzentrationen im subkutanen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....192

Tabelle 46: Adipokinkonzentrationen im subkutanen und viszeralen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt.....193

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ursachen für die Entstehung von Adipositas (Liste nicht vollständig).....	2
Abbildung 2: Prävalenz der Adipositas weltweit (Angaben der WHO).....	6
Abbildung 3: Verteilung des Körperfetts bei Metabolisch gesunden (Metabolically healthy, linke Seite) und Metabolisch gefährdeten adipösen Individuen (Metabolically at-risk, rechte Seite) <sup>(Stefan et al. 2013)</sup> .....	9
Abbildung 4: Die 4 wichtigsten Adipositasverfahren (Hüttl 2014).....	11
Abbildung 5: Die Entwicklung der bariatrischen Eingriffe von 2006 bis 2013 in Deutschland.....	12
Abbildung 6: Lokalisation von subkutanem und viszeralem Fettgewebe (Ouchi et al. 2011).....	15
Abbildung 7: Funktionseinheit Fettgewebe – Darstellung der verschiedenen Zelltypen (Ouchi et al. 2011).....	15
Abbildung 8: Strukturelle und funktionelle Klassifikation von Fettgewebe (Ouchi et al. 2011).....	18
Abbildung 9: Schematischer Ablauf der Studie.....	23
Abbildung 10: Übersicht über die untersuchten Parameter und ihre Einordnung in die verschiedenen Untersuchungsebenen.....	28
Abbildung 11 a: Operationssitus Abdomen mit Anordnung der Trokare bei 5-Trokar-Technik (angelehnt an Hellinger, Maria, Dissertation, 2012); b: Bergung des Schlauchmagens (Quelle: <a href="https://de.wikipedia.org/wiki/Schlauchmagen">https://de.wikipedia.org/wiki/Schlauchmagen</a> ).....	31
Abbildung 12: Tissue Lyser LT (Firma: Qiagen, Quelle: <a href="http://www.interlabservice.ru">http://www.interlabservice.ru</a> ).....	33
Abbildung 13: Fraktionierung des Gewebelysates nach Zentrifugation.....	34
Abbildung 14: Funktionsprinzip des Sandwich-ELISA.....	36
Abbildung 15: Funktionsprinzip Luminex Assay (Quelle: <a href="http://cdn.panomics.com/">http://cdn.panomics.com/</a> ).....	38
Abbildung 16: Pipettierschema EAA, modifiziert nach <sup>(Spectral 04.10.2014)</sup> .....	41
Abbildung 17: Schema der Polymerasekettenreaktion (Denaturierung, Primerhybridisierung, Elongation).....	43
Abbildung 18: MaXtract Prinzip.....	44
Abbildung 19: Plattenbelegungsplan für RT <sup>2</sup> Profiler™ PCR Array.....	46
Abbildung 20: Delta-Delta-Ct-Methode zur relativen Quantifizierung.....	46
Abbildung 21: Teilnahmebereitschaft der Patienten zu den Nachbeobachtungsterminen.....	51
Abbildung 22: Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) der anthropometrischen und metabolischen Parameter zum präoperativen Zeitpunkt und 12 Monate postoperativ (hellblau hinterlegt).....	65
Abbildung 23: Verlauf der Leptinplasmakonzentration über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.....	74
Abbildung 24: Verlauf der Adiponektinkonzentration über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.....	74
Abbildung 25: Verlauf der Leptin/Adiponektin-Ratio über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.....	75
Abbildung 26: Entwicklung der Leukozytenkonzentration prä- und postoperativ als Differentialdiagnostischer Parameter zum Ausschluss einer Infektion.....	76
Abbildung 27: Präoperativer Wert des Interleukin 6.....	77
Abbildung 28: Präoperativer Wert der Endotoxin Aktivität (EA).....	78
Abbildung 29: Korrelation zwischen der präoperativen IL6-Konzentration und dem BMI 12 Monate postoperativ.....	80
Abbildung 30: Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) der anthropometrischen und inflammatorischen Parameter zum präoperativen Zeitpunkt und 12 Monate postoperativ (hellblau hinterlegt).....	85
Abbildung 31: Verlauf der Leptinkonzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.....	87
Abbildung 32: Verlauf der Adiponektinkonzentration (FI) im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.....	87

Abbildung 33: Verlauf der IL1 $\beta$ -Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	88
Abbildung 34: Verlauf der IFN $\gamma$ -Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	90
Abbildung 35: Verlauf der IL4-Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	90
Abbildung 36: Verlauf der IFN $\gamma$ /IL4-Ratio im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	91
Abbildung 37: Verlauf der IL10-Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	92
Abbildung 38: Verlauf der IL17-Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	93
Abbildung 39: Verlauf der IL22-Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	94
Abbildung 40: Verlauf der Resistinkonzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	95
Abbildung 41: Verlauf der Fractalkinekonzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	96
Abbildung 42: Verlauf der MCP-1-Konzentration im subkutanen und viszeralen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	97
Abbildung 43: Verlauf der HMGB-1-Konzentration im subkutanen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	98
Abbildung 44: Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) der systemischen Adipokinkonzentration mit der Konzentration im subkutanen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt.....	99
Abbildung 45: Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) der systemischen Adipokinkonzentration mit der Konzentration im viszeralen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt.....	99
Abbildung 46: Relative Änderung der Genexpression von IL6 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten .....	101
Abbildung 47: Relative Änderung der Genexpression von IL8 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten .....	101
Abbildung 48: Relative Änderung der Genexpression von TNF im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten.....	102
Abbildung 49: Relative Änderung der Genexpression von PPAR $\gamma$ im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten.....	103
Abbildung 50: Relative Änderung der Genexpression von HSPA5 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten.....	104
Abbildung 51: Relative Änderung der Genexpression von EIF2AK3 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten.....	104
Abbildung 52: Relative Änderung der Genexpression von ATF6 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten.....	105
Abbildung 53: Relative Änderung der Genexpression von ERN1 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten.....	105
Abbildung 54: Relative Änderung der Genexpression von TLR4 im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten.....	106
Abbildung 55: Relative Änderung der Genexpression von NF $\kappa$ B im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten.....	107
Abbildung 56: Relative Änderung der Genexpression von HIF1A im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten.....	108
Abbildung 57: Relative Änderung der Genexpression von VEGFA im Fettgewebe über den Verlauf des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten.....	109

Abbildung 58: Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) im subkutanen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt und 12 Monate postoperativ (hellblau hinterlegt). .....	112
Abbildung 59 Darstellung der Korrelationskoeffizienten (r) im viszeralen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt und 12 Monate postoperativ (hellblau hinterlegt). .....	113
Abbildung 60: Visualisierung der Unterschiede in der Genexpression (Foldchange = $2^{(-\Delta\Delta CT)}$ ) im viszeralen Fettgewebe ausgehend vom subkutanen Fettgewebe (= Kontrollgruppe).....	117
Abbildung 61: Korrelation der Genexpressionsstärke im viszeralen und subkutanen Fettgewebe	119
Abbildung 62: Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmusters des intraoperativ entnommenen subkutanen Fettgewebe mit anschließender Gruppeneinteilung.....	121
Abbildung 63: Übergewichtsverlust [%] im postoperativen Verlauf innerhalb der subkutanen Clustergruppen 1 bis 3 .....	122
Abbildung 64: Übergewichtsverlust [kg] im postoperativen Verlauf innerhalb der subkutanen Clustergruppen 1 bis 3 .....	123
Abbildung 65: Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmusters des intraoperativ entnommenen viszeralen Fettgewebe .....	125
Abbildung 66 a: Clusteranalyse anhand des Genexpressionsmusters des intraoperativ entnommenen viszeralen und subkutanen Fettgewebe; b: Abhängigkeitsbaum der Gene untereinander .....	128
Abbildung 67: Der UPR-Signalwegs (PERK, ATF6, IRE1) (Cyr and Hebert 2009) .....	146

## 8 Literaturverzeichnis

- Abu-Jaish, W., and R. J. Rosenthal. 2010. 'Sleeve gastrectomy: a new surgical approach for morbid obesity', *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 4: 101-19.
- Adams, K. F., A. Schatzkin, T. B. Harris, V. Kipnis, T. Mouw, R. Ballard-Barbash, A. Hollenbeck, and M. F. Leitzmann. 2006. 'Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old', *N Engl J Med*, 355: 763-78.
- Adamski, J. 2006. 'Molekularmedizinische Grundlagen von para- und autokrinen Regulationsstörungen', Springer Science & Business Media.
- Ahima, R. S., and J. S. Flier. 2000. 'Leptin', *Annu Rev Physiol*, 62: 413-37.
- Alberti, K. G., and P. Z. Zimmet. 1998. 'Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation', *Diabet Med*, 15: 539-53.
- Alderete, T. L., F. R. Sattler, X. Sheng, J. Tucci, S. D. Mittelman, E. G. Grant, and M. I. Goran. 2015. 'A novel biopsy method to increase yield of subcutaneous abdominal adipose tissue', *Int J Obes (Lond)*, 39: 183-6.
- Angrisani, L., P. P. Cutolo, J. N. Buchwald, T. W. McGlennon, G. Noso, F. Persico, B. Capaldo, and S. Savastano. 2011. 'Laparoscopic reinforced sleeve gastrectomy: early results and complications', *Obes Surg*, 21: 783-93.
- Armstrong, M. J., J. M. Hazlehurst, D. Hull, K. Guo, S. Borrows, J. Yu, S. C. Gough, P. N. Newsome, and J. W. Tomlinson. 2014. 'Abdominal subcutaneous adipose tissue insulin resistance and lipolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis', *Diabetes Obes Metab*, 16: 651-60.
- Asarian, L., and N. Geary. 2006. 'Modulation of appetite by gonadal steroid hormones', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361: 1251-63.
- Back, S. H., and R. J. Kaufman. 2012. 'Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes', *Annu Rev Biochem*, 81: 767-93.
- Barron, H. V., C. P. Cannon, S. A. Murphy, E. Braunwald, and C. M. Gibson. 2000. 'Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy', *Circulation*, 102: 2329-34.
- Berende, C. A., J. P. de Zoete, J. F. Smulders, and S. W. Nienhuijs. 2012. 'Laparoscopic sleeve gastrectomy feasible for bariatric revision surgery', *Obes Surg*, 22: 330-4.
- Biermann, Claudia Maria. 2011. 'Machbarkeitsstudie über ein neues Magenband (INAUGURAL-Dissertation)', Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.
- Blaschke, F., Y. Takata, E. Caglayan, R. E. Law, and W. A. Hsueh. 2006. 'Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: 28-40.
- Bluher, M. 2009. 'Adipose tissue dysfunction in obesity', *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117: 241-50.
- . 2013. 'Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases', *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 27: 163-77.
- . 2014a. 'Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy', *Mol Metab*, 3: 230-40.
- . 2014b. 'Are metabolically healthy obese individuals really healthy?', *Eur J Endocrinol*, 171: R209-19.
- Bluher, S., and P. Schwarz. 2014. 'Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - Does weight status alone matter?', *Metabolism*, 63: 1084-92.
- Bo, S., and P. Cavallo-Perin. 2010. 'Hypertension: shall we focus on adipose tissue?', *J Am Soc Nephrol*, 21: 1067-8.
- Bockelbrink, A., Y. Stober, S. Roll, C. Vauth, S. N. Willich, and J. M. von der Schulenburg. 2008. 'Evaluation of medical and health economic effectiveness of bariatric surgery (obesity



- surgery) versus conservative strategies in adult patients with morbid obesity', *GMS Health Technol Assess*, 4: Doc06.
- Bouchard, C, Pérusse, L, Rice T, Rao DC. 2004. 'Genetics of human obesity, in: Bray GA, Bouchard C, James WPT (Hrsg): *Handbook of obesity: Etiology and pathophysiology*', Dekker M. Inc., New York, 2nd edition: 157-200.
- Boza, C., J. Salinas, N. Salgado, G. Perez, A. Raddatz, R. Funke, F. Pimentel, and L. Ibanez. 2012. 'Laparoscopic sleeve gastrectomy as a stand-alone procedure for morbid obesity: report of 1,000 cases and 3-year follow-up', *Obes Surg*, 22: 866-71.
- Buchwald, H., Y. Avidor, E. Braunwald, M. D. Jensen, W. Pories, K. Fahrbach, and K. Schoelles. 2004. 'Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis', *JAMA*, 292: 1724-37.
- Burcelin, R., M. Serino, C. Chabo, V. Blasco-Baque, and J. Amar. 2011. 'Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective', *Acta Diabetol*, 48: 257-73.
- Buzga, M., V. Zavadilova, P. Holeczy, Z. Svagera, P. Svorc, A. Foltys, and P. Zonca. 2014. 'Dietary intake and ghrelin and leptin changes after sleeve gastrectomy', *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 9: 554-61.
- Campbell, K. L., K. W. Makar, M. Kratz, K. E. Foster-Schubert, A. McTiernan, and C. M. Ulrich. 2009. 'A pilot study of sampling subcutaneous adipose tissue to examine biomarkers of cancer risk', *Cancer Prev Res (Phila)*, 2: 37-42.
- Cancello, R., C. Henegar, N. Viguerie, S. Taleb, C. Poitou, C. Rouault, M. Coupaye, V. Pelloux, D. Hugol, J. L. Bouillot, A. Bouloumie, G. Barbatelli, S. Cinti, P. A. Svensson, G. S. Barsh, J. D. Zucker, A. Basdevant, D. Langin, and K. Clement. 2005. 'Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss', *Diabetes*, 54: 2277-86.
- Carlsson, L. M., M. Peltonen, S. Ahlin, A. Anveden, C. Bouchard, B. Carlsson, P. Jacobson, H. Lonroth, C. Maglio, I. Naslund, C. Pirazzi, S. Romeo, K. Sjoholm, E. Sjostrom, H. Wedel, P. A. Svensson, and L. Sjostrom. 2012. 'Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects', *N Engl J Med*, 367: 695-704.
- Castoldi, A., C. Naffah de Souza, N. O. Camara, and P. M. Moraes-Vieira. 2015. 'The Macrophage Switch in Obesity Development', *Front Immunol*, 6: 637.
- Cefalu, W. T. 2011. 'Fractalkine: a cellular link between adipose tissue inflammation and vascular pathologies', *Diabetes*, 60: 1380-2.
- Chaldakov, G. N., J. Beltowsky, P. I. Ghenev, M. Fiore, P. Panayotov, G. Rancic, and L. Aloe. 2012. 'Adipoparacrinology--vascular periadventitial adipose tissue (tunica adiposa) as an example', *Cell Biol Int*, 36: 327-30.
- Chaldakov, G. N., M. Fiore, P. I. Ghenev, J. Beltowski, G. Rancic, N. Tuncel, and L. Aloe. 2014. 'Triactome: neuro-immune-adipose interactions. Implication in vascular biology', *Front Immunol*, 5: 130.
- Choi, J. H., A. S. Banks, J. L. Estall, S. Kajimura, P. Bostrom, D. Laznik, J. L. Ruas, M. J. Chalmers, T. M. Kamenecka, M. Bluher, P. R. Griffin, and B. M. Spiegelman. 2010. 'Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPARGgamma by Cdk5', *Nature*, 466: 451-6.
- Cizmecioglu, F. M., N. Etiler, A. Ergen, U. Gormus, A. Keser, N. Hekim, O. Hamzaoglu, and S. Hatun. 2009. 'Association of adiponectin, resistin and high sensitive CRP level with the metabolic syndrome in childhood and adolescence', *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117: 622-7.
- Cohen, C. A., A. A. Shea, C. L. Heffron, E. M. Schmelz, and P. C. Roberts. 2013. 'Intra-abdominal fat depots represent distinct immunomodulatory microenvironments: a murine model', *PLoS One*, 8: e66477.
- Colquitt, J., A. Clegg, M. Sidhu, and P. Royle. 2003. 'Surgery for morbid obesity', *Cochrane Database Syst Rev*: CD003641.
- Corteville, C., M. Fassnacht, and M. Bueter. 2014. '[Surgery as pluripotent instrument for metabolic disease. What are the mechanisms?]', *Chirurg*, 85: 963-8.
- Cunha, F. M., A. Saavedra, J. Barbosa, P. Freitas, D. Carvalho, and A. Varela. 2016. 'Effect of different bariatric surgery type on the leukocyte formula', *Surg Obes Relat Dis*.

- Curat, C. A., A. Miranville, C. Sengenès, M. Diehl, C. Tonus, R. Busse, and A. Bouloumie. 2004. 'From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes', *Diabetes*, 53: 1285-92.
- Cyr, D. M., and D. N. Hebert. 2009. 'Protein quality control—linking the unfolded protein response to disease. Conference on 'From Unfolded Proteins in the Endoplasmic Reticulum to Disease'', *EMBO Rep*, 10: 1206-10.
- Dalmas, E., N. Venteclef, C. Caer, C. Poitou, I. Cremer, J. Aron-Wisnewsky, S. Lacroix-Desmazes, J. Bayry, S. V. Kaveri, K. Clement, S. Andre, and M. Guerre-Millo. 2014. 'T cell-derived IL-22 amplifies IL-1 $\beta$ -driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes', *Diabetes*, 63: 1966-77.
- Dam, V., T. Sikder, and S. Santosa. 2016. 'From neutrophils to macrophages: differences in regional adipose tissue depots', *Obes Rev*, 17: 1-17.
- Danesh, J., J. Muir, Y. K. Wong, M. Ward, J. R. Gallimore, and M. B. Pepys. 1999. 'Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study', *Eur Heart J*, 20: 954-9.
- Deitel, M., M. Gagner, A. L. Erickson, and R. D. Crosby. 2011. 'Third International Summit: Current status of sleeve gastrectomy', *Surg Obes Relat Dis*, 7: 749-59.
- Deitel, M., and R. J. Greenstein. 2003. 'Recommendations for reporting weight loss', *Obes Surg*, 13: 159-60.
- Destatis. 2013. 'Statistisches Bundesamt', [www.destatis.de](http://www.destatis.de).
- Deutsches Ärzteblatt. 20.09.2010. 'Adenovirus als Adipositas-Ursache?', <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/42790/Adenovirus-als-Adipositas-Ursache>.
- Devaraj, S., M. R. Dasu, and I. Jialal. 2010. 'Diabetes is a proinflammatory state: a translational perspective', *Expert Rev Endocrinol Metab*, 5: 19-28.
- Dhurandhar, N. V., L. D. Whigham, D. H. Abbott, N. J. Schultz-Darken, B. A. Israel, S. M. Bradley, J. W. Kemnitz, D. B. Allison, and R. L. Atkinson. 2002. 'Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys', *J Nutr*, 132: 3155-60.
- Doebis, Cornelia 2015. 'T-Helferzellstatus – TH1/TH2/TH17/Treg-Profil', [http://www.imd-berlin.de/fileadmin/user\\_upload/Diag\\_Info/238\\_TH1217\\_Profil.pdf](http://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/Diag_Info/238_TH1217_Profil.pdf).
- Dolezalova, R., Z. Lacinova, M. Dolinkova, P. Kleiblova, D. Haluzikova, D. Housa, H. Papezova, and M. Haluzik. 2007. 'Changes of endocrine function of adipose tissue in anorexia nervosa: comparison of circulating levels versus subcutaneous mRNA expression', *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67: 674-8.
- Dullaart, R. P., R. de Vries, W. J. Sluiter, and H. A. Voorbij. 2009. 'High plasma C-reactive protein (CRP) is related to low paraoxonase-I (PON-I) activity independently of high leptin and low adiponectin in type 2 diabetes mellitus', *Clin Endocrinol (Oxf)*, 70: 221-6.
- Elias, I., S. Franckhauser, and F. Bosch. 2013. 'New insights into adipose tissue VEGF-A actions in the control of obesity and insulin resistance', *Adipocyte*, 2: 109-12.
- Exley, M. A., L. Hand, D. O'Shea, and L. Lynch. 2014. 'Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity', *J Endocrinol*, 223: R41-8.
- Fabbrini, E., M. Cella, S. A. McCartney, A. Fuchs, N. A. Abumrad, T. A. Pietka, Z. Chen, B. N. Finck, D. H. Han, F. Magkos, C. Conte, D. Bradley, G. Fraterrigo, J. C. Eagon, B. W. Patterson, M. Colonna, and S. Klein. 2013. 'Association between specific adipose tissue CD4<sup>+</sup> T-cell populations and insulin resistance in obese individuals', *Gastroenterology*, 145: 366-74 e1-3.
- Fain, J. N. 2010. 'Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review', *Mediators Inflamm*, 2010: 513948.
- FAOSTAT. 2009/10. 'FAO statistical database of the FAO', <http://faostat.foa.org>; FAO, Rom.
- Ferreira-Hermosillo, A., M. Molina-Ayala, C. Ramirez-Renteria, G. Vargas, B. Gonzalez, A. Isibasi, I. Archundia-Riveros, and V. Mendoza. 2015. 'Inflammatory Cytokine Profile Associated with Metabolic Syndrome in Adult Patients with Type 1 Diabetes', *J Diabetes Res*, 2015: 972073.

- Finucane, F. M., J. Luan, N. J. Wareham, S. J. Sharp, S. O'Rahilly, B. Balkau, A. Flyvbjerg, M. Walker, K. Hojlund, J. J. Nolan, and D. B. Savage. 2009. 'Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals', *Diabetologia*, 52: 2345-9.
- Flehmig, G., M. Scholz, N. Kloting, M. Fasshauer, A. Tonjes, M. Stumvoll, B. S. Youn, and M. Bluher. 2014. 'Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation', *PLoS One*, 9: e99785.
- Flum, D. R., S. H. Belle, W. C. King, A. S. Wahed, P. Berk, W. Chapman, W. Pories, A. Courcoulas, C. McCloskey, J. Mitchell, E. Patterson, A. Pomp, M. A. Staten, S. Z. Yanovski, R. Thirlby, and B. Wolfe. 2009. 'Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery', *N Engl J Med*, 361: 445-54.
- Forsythe, L. K., J. M. Wallace, and M. B. Livingstone. 2008. 'Obesity and inflammation: the effects of weight loss', *Nutr Res Rev*, 21: 117-33.
- Freitas Lima, L. C., A. Braga Vde, M. do Socorro de Franca Silva, C. Cruz Jde, S. H. Sousa Santos, M. M. de Oliveira Monteiro, and M. Balarini Cde. 2015. 'Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association', *Front Physiol*, 6: 304.
- Fried, S. K., D. A. Bunkin, and A. S. Greenberg. 1998. 'Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid', *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 847-50.
- Fuks, D., P. Verhaeghe, O. Brehant, C. Sabbagh, F. Dumont, M. Riboulot, R. Delcenserie, and J. M. Regimbeau. 2009. 'Results of laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective study in 135 patients with morbid obesity', *Surgery*, 145: 106-13.
- Gill, R. S., S. R. Majumdar, C. F. Rueda-Clausen, S. Apte, D. W. Birch, S. Karmali, A. M. Sharma, S. Klarenbach, and R. S. Padwal. 2016. 'Comparative effectiveness and safety of gastric bypass, sleeve gastrectomy and adjustable gastric banding in a population-based bariatric program: prospective cohort study', *Can J Surg*, 59: 13315.
- Gill, S. R., M. Pop, R. T. Deboy, P. B. Eckburg, P. J. Turnbaugh, B. S. Samuel, J. I. Gordon, D. A. Relman, C. M. Fraser-Liggett, and K. E. Nelson. 2006. 'Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome', *Science*, 312: 1355-9.
- Goldszmid, R. S., P. Caspar, A. Rivollier, S. White, A. Dzutsev, S. Hieny, B. Kelsall, G. Trinchieri, and A. Sher. 2012. 'NK cell-derived interferon-gamma orchestrates cellular dynamics and the differentiation of monocytes into dendritic cells at the site of infection', *Immunity*, 36: 1047-59.
- Gui, Y., J. V. Silha, and L. J. Murphy. 2004. 'Sexual dimorphism and regulation of resistin, adiponectin, and leptin expression in the mouse', *Obes Res*, 12: 1481-91.
- Haase, J., U. Weyer, K. Immig, N. Kloting, M. Bluher, J. Eilers, I. Bechmann, and M. Gericke. 2014. 'Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation', *Diabetologia*, 57: 562-71.
- Hajer, G. R., T. W. van Haeften, and F. L. Visseren. 2008. 'Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases', *Eur Heart J*, 29: 2959-71.
- Halberg, N., T. Khan, M. E. Trujillo, I. Wernstedt-Asterholm, A. D. Attie, S. Sherwani, Z. V. Wang, S. Landskroner-Eiger, S. Dineen, U. J. Magalang, R. A. Brekken, and P. E. Scherer. 2009. 'Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue', *Mol Cell Biol*, 29: 4467-83.
- Hales, C. N., and D. J. Barker. 2001. 'The thrifty phenotype hypothesis', *Br Med Bull*, 60: 5-20.
- Hall, T. C., M. G. Pellen, P. C. Sedman, and P. K. Jain. 2010. 'Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity', *Obes Surg*, 20: 1245-50.
- Harford, K. A., C. M. Reynolds, F. C. McGillicuddy, and H. M. Roche. 2011. 'Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue', *Proc Nutr Soc*, 70: 408-17.
- Hauner, H. 2007. '[Obesity]', *MMW Fortschr Med*, 149: 38-41; quiz 43.
- . 2009. 'Is there an Antiinflammatory Treatment of Obesity?', *Aktuel Ernahrungsmed* 2010; 35(1): 13-17 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York.

- Hendershot, L. M. 2004. 'The ER function BiP is a master regulator of ER function', *Mt Sinai J Med*, 71: 289-97.
- Hidalgo, J. E., M. Roy, A. Ramirez, S. Szomstein, and R. J. Rosenthal. 2012. 'Laparoscopic sleeve gastrectomy: a first step for rapid weight loss in morbidly obese patients requiring a second non-bariatric procedure', *Obes Surg*, 22: 555-9.
- Hill, A. A., W. Reid Bolus, and A. H. Hasty. 2014. 'A decade of progress in adipose tissue macrophage biology', *Immunol Rev*, 262: 134-52.
- Hooper, M. M., T. A. Stellato, P. T. Hallowell, B. A. Seitz, and R. W. Moskowitz. 2007. 'Musculoskeletal findings in obese subjects before and after weight loss following bariatric surgery', *Int J Obes (Lond)*, 31: 114-20.
- Hosogai, N., A. Fukuhara, K. Oshima, Y. Miyata, S. Tanaka, K. Segawa, S. Furukawa, Y. Tochino, R. Komuro, M. Matsuda, and I. Shimomura. 2007. 'Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation', *Diabetes*, 56: 901-11.
- Hotamisligil, G. S. 2006. 'Inflammation and metabolic disorders', *Nature*, 444: 860-7.
- . 2007. 'Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and type 2 diabetes', *Novartis Found Symp*, 286: 86-94; discussion 94-8, 162-3, 96-203.
- . 2010. 'Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease', *Cell*, 140: 900-17.
- Hotta, K., T. Funahashi, Y. Arita, M. Takahashi, M. Matsuda, Y. Okamoto, H. Iwahashi, H. Kuriyama, N. Ouchi, K. Maeda, M. Nishida, S. Kihara, N. Sakai, T. Nakajima, K. Hasegawa, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Hanafusa, and Y. Matsuzawa. 2000. 'Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20: 1595-9.
- Huttl, T. P., and K. W. Jauch. 2010. '[Surgical therapy of morbid obesity]', *MMW Fortschr Med*, 152: 32-5.
- Hüttl, T. P.; Stauch, P.; Wood, H. 2015. 'Bariatrische Chirurgie', Thieme Verlag, *Aktuel Ernährungsmed* 2015; 40: 256-274.
- Hüttl, T.P. 2014. 'Aktueller Stand der Adipositas- und metabolischen Chirurgie: Adipositaschirurgie Indikation, Operationsverfahren und Erfolgsaussichten', *Kliniker*, 43 (4).
- Iannelli, A., R. Anty, A. S. Schneck, A. Tran, X. Hebuterne, and J. Gugenheim. 2013. 'Evolution of low-grade systemic inflammation, insulin resistance, anthropometrics, resting energy expenditure and metabolic syndrome after bariatric surgery: a comparative study between gastric bypass and sleeve gastrectomy', *J Visc Surg*, 150: 269-75.
- International Diabetes Federation, IFD. 2005. 'IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome', [http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic\\_syndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf).
- Jones, B. A., M. Beamer, and S. Ahmed. 2010. 'Fractalkine/CX3CL1: a potential new target for inflammatory diseases', *Mol Interv*, 10: 263-70.
- Karlsson, F. H., V. Tremaroli, I. Nookaew, G. Bergstrom, C. J. Behre, B. Fagerberg, J. Nielsen, and F. Backhed. 2013. 'Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control', *Nature*, 498: 99-103.
- Kaser, S., A. Kaser, A. Sandhofer, C. F. Ebenbichler, H. Tilg, and J. R. Patsch. 2003. 'Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro', *Biochem Biophys Res Commun*, 309: 286-90.
- Kelly, A. S., J. R. Ryder, K. L. Marlatt, K. D. Rudser, T. Jenkins, and T. H. Inge. 2016. 'Changes in inflammation, oxidative stress and adipokines following bariatric surgery among adolescents with severe obesity', *Int J Obes (Lond)*, 40: 275-80.
- Kim, K. W., A. Vallon-Eberhard, E. Zigmund, J. Farache, E. Shezen, G. Shakhar, A. Ludwig, S. A. Lira, and S. Jung. 2011. 'In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine', *Blood*, 118: e156-67.
- Klose, A. 2011. '<http://www.zeit.de/sport/2011-09/interview-klose-muskelkater>', Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

- Klune, J. R., R. Dhupar, J. Cardinal, T. R. Billiar, and A. Tsung. 2008. 'HMGB1: endogenous danger signaling', *Mol Med*, 14: 476-84.
- Knoll, K.P., and H. Hauner. 2008. 'Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland - Eine aktuelle Krankheitskostenstudie Adipositas 2008', *Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*, 2: 204-10.
- Kopp, H. P., C. W. Kopp, A. Festa, K. Krzyzanowska, S. Kriwanek, E. Minar, R. Roka, and G. Schernthaner. 2003. 'Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23: 1042-7.
- Koutroumanidou, E., and O. Pagonopoulou. 2014. 'Combination of very low energy diets and pharmacotherapy in the treatment of obesity: meta-analysis of published data', *Diabetes Metab Res Rev*, 30: 165-74.
- Laimer, M., C. F. Ebenbichler, S. Kaser, A. Sandhofer, H. Weiss, H. Nehoda, F. Aigner, and J. R. Patsch. 2002. 'Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention', *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26: 659-62.
- Larsen, C. M., M. Faulenbach, A. Vaag, J. A. Ehnes, M. Y. Donath, and T. Mandrup-Poulsen. 2009. 'Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes', *Diabetes Care*, 32: 1663-8.
- Le Chatelier, E., T. Nielsen, J. Qin, E. Prifti, F. Hildebrand, G. Falony, M. Almeida, M. Arumugam, J. M. Batto, S. Kennedy, P. Leonard, J. Li, K. Burgdorf, N. Gararup, T. Jorgensen, I. Brandslund, H. B. Nielsen, A. S. Juncker, M. Bertalan, F. Levenez, N. Pons, S. Rasmussen, S. Sunagawa, J. Tap, S. Tims, E. G. Zoetendal, S. Brunak, K. Clement, J. Dore, M. Kleerebezem, K. Kristiansen, P. Renault, T. Sicheritz-Ponten, W. M. de Vos, J. D. Zucker, J. Raes, T. Hansen, P. Bork, J. Wang, S. D. Ehrlich, and O. Pedersen. 2013. 'Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers', *Nature*, 500: 541-6.
- Lee, Y. C., W. J. Lee, and P. L. Liew. 2013. 'Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus in obese patients after gastrointestinal surgery', *Obes Res Clin Pract*, 7: e494-500.
- Lee, Y. S., H. Morinaga, J. J. Kim, W. Lagakos, S. Taylor, M. Keshwani, G. Perkins, H. Dong, A. G. Kayali, I. R. Sweet, and J. Olefsky. 2013. 'The fractalkine/CX3CR1 system regulates beta cell function and insulin secretion', *Cell*, 153: 413-25.
- Lehnert, H. 2015. 'Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel', Thieme Verlag KG, 4. Auflage.
- Ley, R. E., P. J. Turnbaugh, S. Klein, and J. I. Gordon. 2006. 'Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity', *Nature*, 444: 1022-3.
- Lifshitz, F., and J. Z. Lifshitz. 2014. 'Globesity: the root causes of the obesity epidemic in the USA and now worldwide', *Pediatr Endocrinol Rev*, 12: 17-34.
- Lopes, H. F., M. L. Correa-Giannella, F. M. Consolim-Colombo, and B. M. Egan. 2016. 'Visceral adiposity syndrome', *Diabetol Metab Syndr*, 8: 40.
- Lovren, F., H. Teoh, and S. Verma. 2015. 'Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights', *Can J Cardiol*, 31: 177-83.
- Lu, Y. C., W. C. Yeh, and P. S. Ohashi. 2008. 'LPS/TLR4 signal transduction pathway', *Cytokine*, 42: 145-51.
- Lumeng, C. N., S. M. Deyoung, J. L. Bodzin, and A. R. Saltiel. 2007. 'Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity', *Diabetes*, 56: 16-23.
- Lutz, T. A., and M. Bueter. 2014. 'The physiology underlying Roux-en-Y gastric bypass: a status report', *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 307: R1275-91.
- Maggard, M. A., L. R. Shugarman, M. Suttorp, M. Maglione, H. J. Sugerman, E. H. Livingston, N. T. Nguyen, Z. Li, W. A. Mojica, L. Hilton, S. Rhodes, S. C. Morton, and P. G. Shekelle. 2005. 'Meta-analysis: surgical treatment of obesity', *Ann Intern Med*, 142: 547-59.

- Mallipedhi, A., S. L. Prior, J. D. Barry, S. Caplin, J. N. Baxter, and J. W. Stephens. 2014. 'Changes in inflammatory markers after sleeve gastrectomy in patients with impaired glucose homeostasis and type 2 diabetes', *Surg Obes Relat Dis*, 10: 1123-8.
- Marshall, J. C., D. Foster, J. L. Vincent, D. J. Cook, J. Cohen, R. P. Dellinger, S. Opal, E. Abraham, S. J. Brett, T. Smith, S. Mehta, A. Derzko, and A. Romaschin. 2004. 'Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study', *J Infect Dis*, 190: 527-34.
- Mathew, H., O. M. Farr, and C. S. Mantzoros. 2016. 'Metabolic health and weight: Understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients', *Metabolism*, 65: 73-80.
- Mattu, H. S., and H. S. Randeve. 2013. 'Role of adipokines in cardiovascular disease', *J Endocrinol*, 216: T17-36.
- McCloskey, C. A., G. V. Ramani, M. A. Mathier, P. R. Schauer, G. M. Eid, S. G. Mattar, A. P. Courcoulas, and R. Ramanathan. 2007. 'Bariatric surgery improves cardiac function in morbidly obese patients with severe cardiomyopathy', *Surg Obes Relat Dis*, 3: 503-7.
- McLaughlin, T., L. F. Liu, C. Lamendola, L. Shen, J. Morton, H. Rivas, D. Winer, L. Tolentino, O. Choi, H. Zhang, M. Hui Yen Chng, and E. Engleman. 2014. 'T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34: 2637-43.
- Meydani, S. N., S. K. Das, C. F. Pieper, M. R. Lewis, S. Klein, V. D. Dixit, A. K. Gupta, D. T. Villareal, M. Bhapkar, M. Huang, P. J. Fuss, S. B. Roberts, J. O. Holloszy, and L. Fontana. 2016. 'Long-term moderate calorie restriction inhibits inflammation without impairing cell-mediated immunity: a randomized controlled trial in non-obese humans', *Aging (Albany NY)*.
- Mingrone, G., S. Panunzi, A. De Gaetano, C. Guidone, A. Iaconelli, L. Leccesi, G. Nanni, A. Pomp, M. Castagneto, G. Ghirlanda, and F. Rubino. 2012. 'Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes', *N Engl J Med*, 366: 1577-85.
- Miras, A. D., and C. W. le Roux. 2013. 'Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10: 575-84.
- . 2014. 'Can medical therapy mimic the clinical efficacy or physiological effects of bariatric surgery?', *Int J Obes (Lond)*, 38: 325-33.
- Mohamed-Ali, V., S. Goodrick, A. Rawesh, D. R. Katz, J. M. Miles, J. S. Yudkin, S. Klein, and S. W. Coppack. 1997. 'Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo', *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 4196-200.
- Mraz, M., and M. Haluzik. 2014. 'The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation', *J Endocrinol*, 222: R113-27.
- Mutch, D. M., J. Tordjman, V. Pelloux, B. Hanczar, C. Henegar, C. Poitou, N. Veyrie, J. D. Zucker, and K. Clement. 2009. 'Needle and surgical biopsy techniques differentially affect adipose tissue gene expression profiles', *Am J Clin Nutr*, 89: 51-7.
- NCEP. 2001. 'Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)', *JAMA*, 285: 2486-97.
- Neves, A. L., J. Coelho, L. Couto, A. Leite-Moreira, and R. Roncon-Albuquerque, Jr. 2013. 'Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk', *J Mol Endocrinol*, 51: R51-64.
- Niethard, F.U., J. Pfeil, and P. Biberthaler. 2014. 'Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie', Georg Thieme Verlag.
- Nosso, G., L. Angrisani, G. Saldamacchia, P. P. Cutolo, M. Cotugno, R. Lupoli, G. Vitolo, and B. Capaldo. 2011. 'Impact of sleeve gastrectomy on weight loss, glucose homeostasis, and comorbidities in severely obese type 2 diabetic subjects', *J Obes*, 2011: 340867.
- O'Rourke, R. W., A. E. White, M. D. Metcalf, B. R. Winters, B. S. Diggs, X. Zhu, and D. L. Marks. 2012. 'Systemic inflammation and insulin sensitivity in obese IFN-gamma knockout mice', *Metabolism*, 61: 1152-61.

- Oberbach, A. 2015. 'Proteom-Analysen komplexer Erkrankungen in der experimentellen Chirurgie: Beiträge zur translationalen Adipositasforschung', <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:15-qucosa-174854>.
- Ortega, F. J., R. Vilallonga, G. Xifra, M. Sabater, W. Ricart, and J. M. Fernandez-Real. 2016. 'Bariatric surgery acutely changes the expression of inflammatory and lipogenic genes in obese adipose tissue', *Surg Obes Relat Dis*, 12: 357-62.
- Ouchi, N., J. L. Parker, J. J. Lugus, and K. Walsh. 2011. 'Adipokines in inflammation and metabolic disease', *Nat Rev Immunol*, 11: 85-97.
- Ouwens, D. M., H. Sell, S. Greulich, and J. Eckel. 2010. 'The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease', *J Cell Mol Med*, 14: 2223-34.
- Palmerini, T., R. Mehran, G. Dangas, E. Nikolsky, B. Witzensbichler, G. Guagliumi, D. Dudek, P. Genereux, A. Caixeta, L. Rabbani, G. Weisz, H. Parise, M. Fahy, K. Xu, B. Brodie, A. Lansky, and G. W. Stone. 2011. 'Impact of leukocyte count on mortality and bleeding in patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions: analysis from the Harmonizing Outcome with Revascularization and Stent in Acute Myocardial Infarction trial', *Circulation*, 123: 2829-37, 7 p following 37.
- Panee, J. 2012. 'Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes', *Cytokine*, 60: 1-12.
- Park, J. S., J. Arcaroli, H. K. Yum, H. Yang, H. Wang, K. Y. Yang, K. H. Choe, D. Strassheim, T. M. Pitts, K. J. Tracey, and E. Abraham. 2003. 'Activation of gene expression in human neutrophils by high mobility group box 1 protein', *Am J Physiol Cell Physiol*, 284: C870-9.
- Parvizi, J., R. T. Trousdale, and M. G. Sarr. 2000. 'Total joint arthroplasty in patients surgically treated for morbid obesity', *J Arthroplasty*, 15: 1003-8.
- Perseghin, G., A. Burska, G. Lattuada, G. Alberti, F. Costantino, F. Ragogna, S. Oggioni, A. Scollo, I. Terruzzi, and L. Luzi. 2006. 'Increased serum resistin in elite endurance athletes with high insulin sensitivity', *Diabetologia*, 49: 1893-900.
- Peterli, R., R. E. Steinert, B. Woelnerhanssen, T. Peters, C. Christoffel-Courtin, M. Gass, B. Kern, M. von Fluee, and C. Beglinger. 2012. 'Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial', *Obes Surg*, 22: 740-8.
- Peters, A. 2011. 'The selfish brain: Competition for energy resources', *Am J Hum Biol*, 23: 29-34.
- Peters, A., B. Kubera, C. Hubold, and D. Langemann. 2011. 'The selfish brain: stress and eating behavior', *Front Neurosci*, 5: 74.
- Pfaffl, M. W., G. W. Horgan, and L. Dempfle. 2002. 'Relative expression software tool (REST) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR', *Nucleic Acids Res*, 30: e36.
- Pfaffl, M.W. 2004. 'Real-time RT-PCR: Neue Ansätze zur exakten mRNA Quantifizierung', *BIOspektrum*, 1/04 · 10. Jahrgang.
- Picot, J., J. Jones, J. L. Colquitt, E. Gospodarevskaya, E. Loveman, L. Baxter, and A. J. Clegg. 2009. 'The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation', *Health Technol Assess*, 13: 1-190, 215-357, iii-iv.
- Piestrzeniewicz, K., K. Luczak, J. Komorowski, M. Maciejewski, J. Jankiewicz Wika, and J. H. Goch. 2008. 'Resistin increases with obesity and atherosclerotic risk factors in patients with myocardial infarction', *Metabolism*, 57: 488-93.
- Powell, T. M., and A. Khera. 2010. 'Therapeutic approaches to obesity', *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 12: 381-95.
- Pradhan, A. D., J. E. Manson, N. Rifai, J. E. Buring, and P. M. Ridker. 2001. 'C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus', *JAMA*, 286: 327-34.
- Qin, J., Y. Li, Z. Cai, S. Li, J. Zhu, F. Zhang, S. Liang, W. Zhang, Y. Guan, D. Shen, Y. Peng, D. Zhang, Z. Jie, W. Wu, Y. Qin, W. Xue, J. Li, L. Han, D. Lu, P. Wu, Y. Dai, X. Sun, Z. Li, A. Tang, S. Zhong, X. Li, W. Chen, R. Xu, M. Wang, Q. Feng, M. Gong, J. Yu, Y. Zhang, M. Zhang, T.

- Hansen, G. Sanchez, J. Raes, G. Falony, S. Okuda, M. Almeida, E. LeChatelier, P. Renault, N. Pons, J. M. Batto, Z. Zhang, H. Chen, R. Yang, W. Zheng, H. Yang, J. Wang, S. D. Ehrlich, R. Nielsen, O. Pedersen, and K. Kristiansen. 2012. 'A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes', *Nature*, 490: 55-60.
- Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K. G., Broedl, U. C. 2008. 'Adipokines and insulin resistance', *Mol Med*, 14: 741-51.
- Regan, J. P., W. B. Inabnet, M. Gagner, and A. Pomp. 2003. 'Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient', *Obes Surg*, 13: 861-4.
- Reinhold, R. B. 1982. 'Critical analysis of long term weight loss following gastric bypass', *Surg Gynecol Obstet*, 155: 385-94.
- Ricca, G. A., D. S. Liu, J. J. Coniglio, and A. Richardson. 1978. 'Rates of protein synthesis by hepatocytes isolated from rats of various ages', *J Cell Physiol*, 97: 137-46.
- Robledo, C., J. D. Peck, J. A. Stoner, H. Carabin, L. Cowan, H. M. Koch, and J. R. Goodman. 2013. 'Is bisphenol-A exposure during pregnancy associated with blood glucose levels or diagnosis of gestational diabetes?', *J Toxicol Environ Health A*, 76: 865-73.
- Roca-Rivada, A., S. Belen Bravo, D. Perez-Sotelo, J. Alonso, A. I. Castro, I. Baamonde, J. Baltar, F. F. Casanueva, and M. Pardo. 2015. 'CILAIR-Based Secretome Analysis of Obese Visceral and Subcutaneous Adipose Tissues Reveals Distinctive ECM Remodeling and Inflammation Mediators', *Sci Rep*, 5: 12214.
- Romaschin, A. D., D. M. Harris, M. B. Ribeiro, J. Paice, D. M. Foster, P. M. Walker, and J. C. Marshall. 1998. 'A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence', *J Immunol Methods*, 212: 169-85.
- Romaschin, A. D., D. J. Klein, and J. C. Marshall. 2012. 'Bench-to bedside review: Clinical experience with the endotoxin activity assay', *Crit Care*, 16: 248.
- Runkel, N., M. Colombo-Benkmann, T. P. Huttel, H. Tigges, O. Mann, and S. Sauerland. 2011. 'Clinical practice guideline: Bariatric surgery', *Dtsch Arztebl Int*, 108: 341-6.
- Runkel, Norbert, Mario Colombo-Benkmann, Thomas P. Hüttel, Harald Tigges, Oliver Mann, and Stephan Sauerland. 2011. 'Chirurgie der Adipositas - Clinical Practice Guideline: Bariatric Surgery', *Dtsch Arztebl International*, 10.3238/arztebl.2011.0341: 20.
- Ryan, K. A., M. F. Smith, Jr., M. K. Sanders, and P. B. Ernst. 2004. 'Reactive oxygen and nitrogen species differentially regulate Toll-like receptor 4-mediated activation of NF-kappa B and interleukin-8 expression', *Infect Immun*, 72: 2123-30.
- Samaras, K., N. K. Botelho, D. J. Chisholm, and R. V. Lord. 2010. 'Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes', *Obesity (Silver Spring)*, 18: 884-9.
- Sanchez-Santos, R., C. Masdevall, A. Baltasar, C. Martinez-Blazquez, A. Garcia Ruiz de Gordejuela, E. Ponsi, A. Sanchez-Pernaute, G. Vesperinas, D. Del Castillo, E. Bombuy, C. Duran-Escribano, L. Ortega, J. C. Ruiz de Adana, J. Baltar, I. Maruri, E. Garcia-Blazquez, and A. Torres. 2009. 'Short- and mid-term outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: the experience of the Spanish National Registry', *Obes Surg*, 19: 1203-10.
- Savage, D. B., C. P. Sewter, E. S. Klenk, D. G. Segal, A. Vidal-Puig, R. V. Considine, and S. O'Rahilly. 2001. 'Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans', *Diabetes*, 50: 2199-202.
- Scheller, J., A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, and S. Rose-John. 2011. 'The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6', *Biochim Biophys Acta*, 1813: 878-88.
- Schneider, H. J., N. Friedrich, J. Klotsche, L. Pieper, M. Nauck, U. John, M. Dorr, S. Felix, H. Lehnert, D. Pittrow, S. Silber, H. Volzke, G. K. Stalla, H. Wallaschofski, and H. U. Wittchen. 2010. 'The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality', *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 1777-85.
- Sczepaniak, J. P., M. L. Owens, H. Shukla, J. Perlegos, and W. Garner. 2015. 'Comparability of weight loss reporting after gastric bypass and sleeve gastrectomy using BOLD data 2008-2011', *Obes Surg*, 25: 788-95.



- Seger, JC, DB Horn, EC Westman, C Primack, J Long, T Clark, W McCarthy, and HE Bays. 2015-2016. ' Obesity Algorithm, presented by the Obesity Medicine Association', [www.obesityalgorithm.org](http://www.obesityalgorithm.org).
- Seravalle, G., M. Colombo, P. Perego, V. Giardini, M. Volpe, R. Dell'Oro, G. Mancia, and G. Grassi. 2014. 'Long-term sympathoinhibitory effects of surgically induced weight loss in severe obese patients', *Hypertension*, 64: 431-7.
- Serrano, M., M. Moreno, J. Bassols, J. M. Moreno-Navarrete, F. Ortega, W. Ricart, and J. M. Fernandez-Real. 2015. 'Coxsackie and adenovirus receptor is increased in adipose tissue of obese subjects: a role for adenovirus infection?', *J Clin Endocrinol Metab*, 100: 1156-63.
- Shah, R., C. C. Hinkle, J. F. Ferguson, N. N. Mehta, M. Li, L. Qu, Y. Lu, M. E. Putt, R. S. Ahima, and M. P. Reilly. 2011. 'Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes', *Diabetes*, 60: 1512-8.
- Shaharyar, S., L. L. Roberson, O. Jamal, A. Younus, M. J. Blaha, S. S. Ali, K. Zide, A. A. Agatston, R. S. Blumenthal, R. D. Conceicao, R. D. Santos, and K. Nasir. 2015. 'Obesity and metabolic phenotypes (metabolically healthy and unhealthy variants) are significantly associated with prevalence of elevated C-reactive protein and hepatic steatosis in a large healthy Brazilian population', *J Obes*, 2015: 178526.
- Sharma, A. M., and B. Staels. 2007. 'Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue—understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism', *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 386-95.
- Shi, H., M. V. Kokoeva, K. Inouye, I. Tzameli, H. Yin, and J. S. Flier. 2006. 'TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance', *J Clin Invest*, 116: 3015-25.
- Shi, X., S. Karmali, A. M. Sharma, and D. W. Birch. 2010. 'A review of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity', *Obes Surg*, 20: 1171-7.
- SIGN. 1996. 'Obesity in Scotland - Integrating prevention with weight management', Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- Sims, G. P., D. C. Rowe, S. T. Rietdijk, R. Herbst, and A. J. Coyle. 2010. 'HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer', *Annu Rev Immunol*, 28: 367-88.
- Singh, M. V., and F. M. Abboud. 2014. 'Toll-like receptors and hypertension', *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 307: R501-4.
- Sjostrom, L., K. Narbro, C. D. Sjostrom, K. Karason, B. Larsson, H. Wedel, T. Lystig, M. Sullivan, C. Bouchard, B. Carlsson, C. Bengtsson, S. Dahlgren, A. Gummesson, P. Jacobson, J. Karlsson, A. K. Lindroos, H. Lonroth, I. Naslund, T. Olbers, K. Stenlof, J. Torgerson, G. Agren, and L. M. Carlsson. 2007. 'Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects', *N Engl J Med*, 357: 741-52.
- Sjostrom, L., M. Peltonen, P. Jacobson, C. D. Sjostrom, K. Karason, H. Wedel, S. Ahlin, A. Anveden, C. Bengtsson, G. Bergmark, C. Bouchard, B. Carlsson, S. Dahlgren, J. Karlsson, A. K. Lindroos, H. Lonroth, K. Narbro, I. Naslund, T. Olbers, P. A. Svensson, and L. M. Carlsson. 2012. 'Bariatric surgery and long-term cardiovascular events', *JAMA*, 307: 56-65.
- Slawik, M., and F. Beuschlein. 2011. '[Obesity - clinical impact and therapeutic strategies]', *Radiologe*, 51: 346, 48-51.
- Smith, C. J., and K. K. Ryckman. 2015. 'Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome', *Diabetes Metab Syndr Obes*, 8: 295-302.
- Smith, S. R., L. De Jonge, J. Volaufova, Y. Li, H. Xie, and G. A. Bray. 2005. 'Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial', *Metabolism*, 54: 24-32.
- Smitka, K., and D. Maresova. 2015. 'Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment', *Prague Med Rep*, 116: 87-111.
- Spectral. 04.10.2014. 'Instructional Poster EAA Spectral Diagnostics Inc. ', <http://www.spectraldx.com/assets/eaainstructionalposter.pdf>.
- Spiegel, H. U., and S. Skawran. 2010. 'From Longitudinal Gastric Resection to Sleeve Gastrectomy-Revival of a Previously Established Surgical Procedure', *J Gastrointest Surg*.

- Spoto, B., E. Di Betta, F. Mattace-Raso, E. Sijbrands, A. Vilardi, R. M. Parlongo, P. Pizzini, A. Pisano, W. Vermi, A. Testa, S. Cutrupi, G. D'Arrigo, S. Lonardi, G. Tripepi, G. Cancarini, and C. Zoccali. 2014. 'Pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression in subcutaneous and visceral fat in severe obesity', *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24: 1137-43.
- Stefan, N., H. U. Haring, F. B. Hu, and M. B. Schulze. 2013. 'Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications', *Lancet Diabetes Endocrinol*, 1: 152-62.
- Sudowe, S. 2015. 'Endotoxinämie-LPS im Serum als Marker für Silent Inflammation', GANZIMMUN DIAGNOSTICS AG, [www.ganzimmun.de/seiten/download\\_file.php?download\\_id=3281](http://www.ganzimmun.de/seiten/download_file.php?download_id=3281).
- Sugerman, H. J., E. J. DeMaria, J. M. Kellum, E. L. Sugerman, J. G. Meador, and L. G. Wolfe. 2004. 'Effects of bariatric surgery in older patients', *Ann Surg*, 240: 243-7.
- Sugerman, H. J., W. L. Felton, 3rd, A. Sismanis, J. M. Kellum, E. J. DeMaria, and E. L. Sugerman. 1999. 'Gastric surgery for pseudotumor cerebri associated with severe obesity', *Ann Surg*, 229: 634-40; discussion 40-2.
- Sweeney, T. E., and J. M. Morton. 2014. 'Metabolic surgery: action via hormonal milieu changes, changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature', *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 28: 727-40.
- Thomas, Lothar. 2005. 'Labor und Diagnose', TH-Books, 6. Auflage.
- To, V. T., T. P. Huttli, R. Lang, K. Piotrowski, and K. G. Parhofer. 2012. 'Changes in body weight, glucose homeostasis, lipid profiles, and metabolic syndrome after restrictive bariatric surgery', *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 120: 547-52.
- Toplak, H. 2005. 'Das Metabolische Syndrom – Beginn des „Tödlichen Quartetts“?', *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*, 12 (Supplementum C) 6-7.
- Trachta, P., I. Dostalova, D. Haluzikova, M. Kasalicky, P. Kavalkova, J. Drapalova, M. Urbanova, Z. Lacinova, M. Mraz, and M. Haluzik. 2014. 'Laparoscopic sleeve gastrectomy ameliorates mRNA expression of inflammation-related genes in subcutaneous adipose tissue but not in peripheral monocytes of obese patients', *Mol Cell Endocrinol*, 383: 96-102.
- Trayhurn, P. 2014. 'Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity', *Annu Rev Nutr*, 34: 207-36.
- Trayhurn, P., C. Bing, and I. S. Wood. 2006. 'Adipose tissue and adipokines--energy regulation from the human perspective', *J Nutr*, 136: 1935S-39S.
- Tsukumo, D. M., M. A. Carvalho-Filho, J. B. Carvalheira, P. O. Prada, S. M. Hirabara, A. A. Schenka, E. P. Araujo, J. Vassallo, R. Curi, L. A. Velloso, and M. J. Saad. 2007. 'Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance', *Diabetes*, 56: 1986-98.
- Turer, A. T., and P. E. Scherer. 2012. 'Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications', *Diabetologia*, 55: 2319-26.
- Turnbaugh, P. J., R. E. Ley, M. A. Mahowald, V. Magrini, E. R. Mardis, and J. I. Gordon. 2006. 'An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest', *Nature*, 444: 1027-31.
- Uglicioni, B., B. Wolnerhanssen, T. Peters, C. Christoffel-Courtin, B. Kern, and R. Peterli. 2009. 'Midterm results of primary vs. secondary laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) as an isolated operation', *Obes Surg*, 19: 401-6.
- Unger, R. H., and P. E. Scherer. 2010. 'Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity', *Trends Endocrinol Metab*, 21: 345-52.
- Valasek, M. A., and J. J. Repa. 2005. 'The power of real-time PCR', *Adv Physiol Educ*, 29: 151-9.
- van Beijnum, J. R., W. A. Buurman, and A. W. Griffioen. 2008. 'Convergence and amplification of toll-like receptor (TLR) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathways via high mobility group B1 (HMGB1)', *Angiogenesis*, 11: 91-9.
- van Rutte, P. W., J. F. Smulders, J. P. de Zoete, and S. W. Nienhuijs. 2014. 'Outcome of sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure', *Br J Surg*, 101: 661-8.
- Vangipuram, S. D., J. Sheele, R. L. Atkinson, T. C. Holland, and N. V. Dhurandhar. 2004. 'A human adenovirus enhances preadipocyte differentiation', *Obes Res*, 12: 770-7.

- Verspohl, E., and F. Weiland. 2006. 'Fettgewebe - Größtes endokrines Organ des Körpers', Pharmazeutische Zeitung online, 29/2006.
- Victor, A. 2010. 'Wie bewertet man die p-Wert Flut?', Deutsches Ärzteblatt, 107: 50-6.
- Vojarova, B., C. Weyer, K. Hanson, P. A. Tataranni, C. Bogardus, and R. E. Pratley. 2001. 'Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion', *Obes Res*, 9: 414-7.
- Wagner, M. 2014. 'A dangerous duo in adipose tissue: high-mobility group box 1 protein and macrophages', *Yale J Biol Med*, 87: 127-33.
- Waldmann, E., T. P. Huttli, B. Goke, R. Lang, and K. G. Parhofer. 2013. 'Effect of sleeve gastrectomy on postprandial lipoprotein metabolism in morbidly obese patients', *Lipids Health Dis*, 12: 82.
- Walter, P., and D. Ron. 2011. 'The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation', *Science*, 334: 1081-6.
- Wang, H., H. Qu, and H. Deng. 2015. 'Plasma HMGB-1 Levels in Subjects with Obesity and Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study in China', *PLoS One*, 10: e0136564.
- Wang, S., and R. J. Kaufman. 2012. 'The impact of the unfolded protein response on human disease', *J Cell Biol*, 197: 857-67.
- Wang, Y., D. Simar, K. Anderberg, Y. Mavros, S. Kay, R. Zhao, B. Baune, A. O'Sullivan, N. Singh, and M. Singh. 2011. 'Muscle and adipose tissue biopsy in older adults with type 2 diabetes', *Journal of Diabetes Mellitus*, 1.
- Weisberg, S. P., D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R. L. Leibel, and A. W. Ferrante, Jr. 2003. 'Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue', *J Clin Invest*, 112: 1796-808.
- Wensveen, F. M., V. Jelencic, S. Valentic, M. Sestan, T. T. Wensveen, S. Theurich, A. Glasner, D. Mendrila, D. Stimac, F. T. Wunderlich, J. C. Bruning, O. Mandelboim, and B. Polic. 2015. 'NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance', *Nat Immunol*, 16: 376-85.
- Wensveen, F. M., S. Valentic, M. Sestan, T. Turk Wensveen, and B. Polic. 2015. 'The "Big Bang" in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation', *Eur J Immunol*, 45: 2446-56.
- Wernstedt Asterholm, I., C. Tao, T. S. Morley, Q. A. Wang, F. Delgado-Lopez, Z. V. Wang, and P. E. Scherer. 2014. 'Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling', *Cell Metab*, 20: 103-18.
- White, G. E., E. McNeill, K. M. Channon, and D. R. Greaves. 2014. 'Fractalkine promotes human monocyte survival via a reduction in oxidative stress', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34: 2554-62.
- WHO. 1946-2014 'Verfassung der Weltgesundheitsorganisation', <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19460131/201405080000/0.810.1.pdf>, aktueller Stand 8. Mai 2014.
- . 2000. 'Obesity: preventing and managing the global epidemic.', WHO Technical Report Series 894, Genf.
- Wikipedia. 04.08.2015. 'Polymerasekettenreaktion (PCR)', available from: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/4a/Polymerasekettenreaktion.svg/2000px-Polymerasekettenreaktion.svg.png>.
- Wirth, A., and H. Hauner. 2013. 'Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie', Springer-Verlag.
- Wolf, A. M., and U. Beisiegel. 2007. 'The effect of loss of excess weight on the metabolic risk factors after bariatric surgery in morbidly and super-obese patients', *Obes Surg*, 17: 910-9.
- Womack, J., P. C. Tien, J. Feldman, J. H. Shin, K. Fennie, K. Anastos, M. H. Cohen, M. C. Bacon, and H. Minkoff. 2007. 'Obesity and immune cell counts in women', *Metabolism*, 56: 998-1004.
- World Health Organization, WHO. 1999. 'Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus ', <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.

- Xu, H., G. T. Barnes, Q. Yang, G. Tan, D. Yang, C. J. Chou, J. Sole, A. Nichols, J. S. Ross, L. A. Tartaglia, and H. Chen. 2003. 'Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance', *J Clin Invest*, 112: 1821-30.
- Yang, H., H. Wang, C. J. Czura, and K. J. Tracey. 2005. 'The cytokine activity of HMGB1', *J Leukoc Biol*, 78: 1-8.
- Yannakoulia, M., N. Yiannakouris, S. Bluher, A. L. Matalas, D. Klimis-Zacas, and C. S. Mantzoros. 2003. 'Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans', *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 1730-6.
- Ye, J., Z. Gao, J. Yin, and Q. He. 2007. 'Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293: E1118-28.
- Yoshimura, A., S. Ohnishi, C. Orito, Y. Kawahara, H. Takasaki, H. Takeda, N. Sakamoto, and S. Hashino. 2015. 'Association of peripheral total and differential leukocyte counts with obesity-related complications in young adults', *Obes Facts*, 8: 1-16.
- Zeyda, M., and T. M. Stulnig. 2009. 'Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review', *Gerontology*, 55: 379-86.
- Zha, B. S., and H. Zhou. 2012. 'ER Stress and Lipid Metabolism in Adipocytes', *Biochem Res Int*, 2012: 312943.
- Zhao, Y., X. He, X. Shi, C. Huang, J. Liu, S. Zhou, and C. K. Heng. 2010. 'Association between serum amyloid A and obesity: a meta-analysis and systematic review', *Inflamm Res*, 59: 323-34.
- Ziegler, O., M. A. Sirveaux, L. Brunaud, N. Reibel, and D. Quilliot. 2009. 'Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies', *Diabetes Metab*, 35: 544-57.
- Ziello, J. E., I. S. Jovin, and Y. Huang. 2007. 'Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia', *Yale J Biol Med*, 80: 51-60.

## 9 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
♀	Frauen
♂	Männer
ACTB	Actin, beta
AGEs	Advanced glycation end-products
ALT (auch ALAT)	Alanin-Aminotransferase (früher: GPT)
AMG	Arzneimittelgesetz
ANOVA	Analysis of Variation
APC	Allophycocyanin = Farbstoffmolekül (Fluorochrom)
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA-Score	Klassifikation der American Society of Anesthesiologists
AST (auch AspAT, ASAT, AAT)	Aspartat-Aminotransferase (früher: GOT)
ATF6	Activating transcription factor 6
Ave	Average
BCA	Bicinchoninsäure
BMI	Body-Mass-Index (Einheit: kg/m <sup>2</sup> )
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CD	Cluster of differentiation
cm	Zentimeter
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
Ct oder CP	Crossing Point
Ct-Wert	Anzahl der PCR Zyklen die nötig sind um ein konstant definiertes Fluoreszenzniveau zu erreichen
CV	Coefficient of Variation
d	Tag
d.h.	das heißt
DAMPs	Damage-associated molecular pattern
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dt.	deutsch
E	Extinktion (Einheit nm)
EAA®	Endotoxin-Activity-Assay
EBMIL	Excess BMI Loss, Verlust des überschüssigen BMI
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EIF2AK3	Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3
ERN1	Endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1
EWL	Excess Weight Loss, Verlust des überschüssigen Gewichts
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FAOSTAT	Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database
FDA	(United States) Food and Drug Administration
FI	Fluoreszenzintensität
FITC	Fluorescein Isothiocyanat =Farbstoffmolekül (Fluorochrom)
FSC	Forward Scatter
gamma GT (γGT)	γ-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (heute: AST)

GP	Glykoprotein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (heute: ALT)
h	Stunden
HbA1c	stabiles Produkt einer Kopplung von Glukose an das N-terminale Valin der Beta-Kette des Hämoglobins A1
HCL	Salzsäure
HDL	High-density lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HGDC	Human Genomic DNA Contamination
HIF1A	Hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor)
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HMGB-1	High mobility group protein B1
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment der Insulinresistenz HOMA-Index = $\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)} / 405$ HOMA-Index = $\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mmol/l)} / 22,5$
hsCRP	Hoch sensitives C-reaktives Protein
HSPA5	Heat shock 70kDa protein 5 (glucose-regulated protein, 78kDa)
Hz	Hertz (SI-Einheit für Frequenz)
IDF	International Diabetes Federation
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
kcal	Kilokalorien
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
L	Liter
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LDL	Low-density lipoprotein
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LPS	Lipopolysaccharid
m	Männlich
m	Meter
Max	Maximum
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
mg	Milligramm
MHC	Major histocompatibility complex
MHO	Metabolically Healthy Obese, metabolisch gesunder Adipöser
Min	Minimum
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MOV	Multiorganversagen
MPG	Medizinproduktegesetz
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MUHO	Metabolically Unhealthy Obese, metabolisch ungesunder Adipöser
MW	Mittelwert
n	Menge der Stichprobe

n.a.	nicht verfügbar
NCEP-ATP-III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NFkappaB (NFκB)	Nukleärer Faktor kappa B
NFKB1	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1
o.g.	oben genannt
OP	Operation
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PBS	Phosphate buffered saline
PC5	Tandem-Farbstoff aus Phycoerythrin und Cyanin
PCR	Polymerasekettenreaktion
PCT	Procalcitonin
PE	Phycoerythrin = Farbstoffmolekül (Fluorochrom)
pg	Pikogramm
PPARgamma (PPARγ)	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PRR	Pattern recognition receptor
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End-products
Refseq	NCBI's Reference Sequence collection
RLU	Relative Light Units
RNA	Ribonukleinsäure
RPLPo	Ribosomal protein, large, Po
RR	Riva-Rocci (Erfinder der Blutdruckmessmethode)
RTC	Reverse Transcription Control
SAA	Serum Amyloid A
SD	Standardabweichung
sog.	sogenannt
SSC	Side Scatter
T2DM	Typ-2-Diabetes Mellitus, Typ-2-Diabetes
TGF	Transforming growth factor
TH1	Typ1-T-Helferzelle (Th1-Lymphozyt)
TH17	Typ17-T-Helferzelle (Th17-Lymphozyt)
TH2	Typ2-T-Helferzelle (Th2-Lymphozyt)
TLR4	Toll-like Receptor 4
TNF	Tumornekrosefaktor (TNFα=TNF)
VEGFA	Vascular endothelial growth factor A
vs.	versus
w	Weiblich
well	Vertiefung in der Mikrotiterplatte
WHO	World Health Organisation
WHtR	Waist-To-Height-Ratio, Taille zu Höhe Verhältnis
ZVK	Zentraler Venenkatheter
λ	Wellenlänge ( <i>griechisch: Lambda</i> )

## 10 Danksagung

Abschließend möchte mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders herzlich danke ich meinem Doktorvater Professor Dr. Eugen Faist für die Bereitstellung der finanziellen Mittel, die Unterstützung bei der Erarbeitung des Themas, sowie das stets offene Ohr bei Fragen und Problemen und die ständige Diskussionsbereitschaft.

Mein Dank gilt ebenfalls Julia Reger für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Silvia Marth, die uns mit ihrem außergewöhnlichen Kommunikationstalent viele Wege geebnet hat und unseren Doktoranden Georgios Dimitriou, Alexander Frank, Rebecca Lutz, Julia Reger, Sven Schallhorn, Alena Sint und Dustin van Delden danke ich für die außerordentlich gute Zusammenarbeit, die exzellente Unterhaltung und den unerschütterlichen Glauben daran, dass alles gut wird.

Prof. Reinhold Lang danke ich für die Mithilfe bei der Initiierung der Studie und Prof. Wolfgang Thasler für das Engagement bei der Aufklärung der Patienten und der Probengewinnung während der Operation.

Mein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. med. Thomas P. Hüttl und Dr. Michael Kramer aus der chirurgischen Privatklinik Bogenhausen für die unkomplizierte und engagierte Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und der Probengewinnung.

Ich danke allen Mitarbeitern der chirurgischen Poliklinik A, die uns bei der Entnahme der Fettgewebsproben unterstützt haben.

Ebenso möchte ich Prof. Jens Werner und Prof. Alexandr Bazhin für das Interesse am Fortgang meiner Arbeit danken.

Bei allen Kolleginnen und Kollegen des Forschungsbereiches möchte ich mich für die kollegiale Unterstützung im Laboralltag und die gute Arbeitsatmosphäre bedanken. Sevdije Gashi danke ich besonders für die methodische Unterstützung vor allem in Ihrer Funktion als PCR-Fuchs, sowie für die nette Unterhaltung an langen Tagen im Labor.

Katrin Halfter bin ich unendlich dankbar für die Unterstützung beim nervenzehrenden Programmieren unserer viel bewunderten Darstellungen in R.

Ganz besonderer Dank gilt Dr. Kristin Junge, die mit ihrem Fachwissen, ihrer konstruktiven Kritik und ihrem Blick fürs Detail die Arbeit Korrektur gelesen hat.

Der größte Dank gilt meiner Familie für die liebevolle Unterstützung und Uwe, den Fels in der Brandung, der immer an mich und an das Gelingen dieser Arbeit geglaubt hat, egal wie winzig das Licht am Ende des Tunnels zwischenzeitlich war.

Die Studie wurde von der Firma Spectral Diagnostics Inc. unterstützt durch die kostengünstige Bereitstellung des EAA™ Endotoxin Activity Assay.



## 11 Eidesstattliche Versicherung

***Limbach, Cornelia***

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

***Untersuchungen zur metabolischen Inflammation bei Patienten nach einer Sleeve-Gastrektomie: Ergebnisse aus systemischen und fettgewebsspezifischen Analysen im Rahmen einer klinisch-experimentellen Humanstudie***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Pfungstadt, 5.12.2017

---

Ort, Datum

Cornelia Limbach

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

## 12 Lebenslauf

### beruflicher Werdegang

<b>01.08.2010 – 31.03.2015</b>	<b>Klinikum der LMU München</b> , Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
<b>Position</b>	<b>Wissenschaftliche Mitarbeiterin</b> Dissertationsthema: Untersuchungen zur metabolischen Inflammation bei Patienten nach einer Sleeve-Gastrektomie: Ergebnisse aus systemischen und fettgewebspezifischen Analysen im Rahmen einer klinisch-experimentellen Humanstudie (Elternzeit: August 2013 – Juli 2014)
<b>01.01.2010 – 31.07.2010</b>	<b>Klinikum der LMU München</b> , Diabeteszentrum
<b>Position</b>	<b>Wissenschaftliche Mitarbeiterin</b> Schwerpunkt: Untersuchung der molekularen Mechanismen der fetalen Programmierung bei Gestationsdiabetes im Mausmodell
<b>01.12.2006 – 31.12.2009</b>	<b>Universitätsklinikum Ulm</b> , Klinik für Nuklearmedizin, Forschung
<b>Position</b>	<b>Wissenschaftliche Mitarbeiterin</b> Schwerpunkt: In vivo und in vitro Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Radiotherapie und -diagnostik maligner Tumore

### Bildungsweg

<b>Okt. 2001 – Sept. 2006</b>	<b>Studium der Ernährungswissenschaften</b> Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg Abschluss: Diplom
<b>Diplomarbeit</b>	<i>Experimentelle Studien zur Wirkung von exogen zugeführten Homocystein auf die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren PPAR und SREBP im Tier- und Zellmodell</i>
<b>Okt. 2000 – Juli 2001</b>	<b>Studium der Ökotrophologie</b> Hochschule Anhalt, Bernburg
<b>bis Juli 2000</b>	<b>Allgemeine Hochschulreife / Abitur</b> Gustav-Hertz-Gymnasium, Leipzig

## 13 Anhang

Tabelle 42: Kriterien des Metabolischen Syndroms nach National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)

<b>Kriterien Metabolisches Syndrom (nach NCEP-ATP-III 2001 (NCEP 2001; Toplak 2005))</b>
Abdominellen Adipositas basierend auf den Werten des Bauchumfangs ( $\text{♂} \geq 102 \text{ cm}$ , $\text{♀} \geq 88 \text{ cm}$ )
sowie $\geq 3$ Faktoren der folgenden Parameter:
Serumtriglyceride: $\geq 1,7 \text{ mmol/l}$ (150 mg/dl)
HDL-Cholesterin: $\leq 40 \text{ mg/dl}$ ( $\text{♂}$ ), $\leq 50 \text{ mg/dl}$ ( $\text{♀}$ )
erhöhter Blutdruck: RR $\geq 135 / \geq 85$
erhöhter Nüchternblutzucker: $> 110 \text{ mg/dl}$ oder Typ-2- Diabetes mellitus

♂: Männer, ♀: Frauen, HDL: High Density Lipoprotein, RR: Riva-Rocci

Tabelle 43: Kriterien des metabolischen Syndroms nach World Health Organisation (WHO)

<b>Kriterien Metabolisches Syndrom (nach WHO 1999<sup>(Alberti and Zimmet 1998; World Health Organization 1999)</sup>)</b>
Mindestens 1 der folgenden Kriterien vorliegt
gestörte Glukosetoleranz
Typ-2-Diabetes mellitus
Insulinresistenz*
sowie zwei der folgenden Parameter:
erhöhter arterieller Blutdruck ( $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ )
<b>Fettstoffwechselstörung:</b>
Triglyzeride: $\geq 1,7 \text{ mmol/l}$ (150 mg/dl) und / oder
HDL-Cholesterin $\leq 0,9 \text{ mmol/l}$ (35 mg/dl) ( $\text{♂}$ ), $\leq 1,0 \text{ mmol/l}$ (39 mg/dl) ( $\text{♀}$ )
<b>stammbetonte Fettleibigkeit:</b>
Taillen-Hüft-Ratio $> 0,90$ ( $\text{♂}$ ) bzw. $> 0,85$ ( $\text{♀}$ ) oder BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$
<b>Mikroalbuminurie:</b>
Albuminausscheidung im Urin $\geq 20 \text{ } \mu\text{g/min}$ oder Albumin-Kreatinin-Ratio $\geq 30 \text{ mg/g}$

HDL: High Density Lipoprotein, BMI: Body-Mass-Index;

\*Änderung von 1998 zu 1999 WHO: statt dem HOMA-IR wird jetzt zur Bestimmung der Insulinresistenz der hyperinsulinämischen Clamp (Insulinsensitivitätsbestimmung) genutzt

Tabelle 44: Metabolische Risikofaktoren (MRF) zur Gruppeneinteilung der metabolischen Gesundheit nach Shaharyar et al. (Shaharyar et al. 2015)

Patienten-ID	Geschlecht	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Adipositas grad**	HDL-Cholesterin [mg/dl]	Triglyzeride [mg/dl]	Nüchternblutzucker [mg/dl]	Hypertonie	Metabolische Risikofaktoren <sup>(Shaharyar et al. 2015)</sup>	Gruppen - Metabolische Gesundheit <sup>(Shaharyar et al. 2015)</sup>
ADI 01	w	55,0	4	37	164	87	ja	≥ 2	MUHO
ADI 02	m	40,5	3	30	159	103	nein	≥ 2	MUHO
ADI 03	w	64,0	5	35	229	97*	ja	≥ 2	MUHO
ADI 04	w	73,0	5	40	113	92	ja	≥	MUHO
ADI 05	m	61,0	5	30	246	114	ja	≥ 2	MUHO
ADI 06	m	77,6	5	51	136	146	ja	≥ 2	MUHO
ADI 07	w	65,9	5	47	191	216	ja	≥ 2	MUHO
ADI 08	m	55,8	4	42	245	183	ja	≥ 2	MUHO
ADI 09	m	48,0	3	46	222	115	ja	≥ 2	MUHO
ADI 10	m	43,0	3	30	332	323	ja	≥ 2	MUHO
ADI 11	w	56,0	4	49	87	92*	ja	≥ 2	MUHO
ADI 12	w	57,8	4	34	71	90	ja	≥ 2	MUHO
<b>ADI 13</b>	<b>w</b>	<b>47,1</b>	<b>3</b>	<b>52</b>	<b>119</b>	<b>90</b>	<b>ja</b>	<b>&lt; 2</b>	<b>MHO</b>
<b>ADI 14</b>	<b>w</b>	<b>43,4</b>	<b>3</b>	<b>57</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	<b>ja</b>	<b>&lt; 2</b>	<b>MHO</b>
<b>ADI 15</b>	<b>w</b>	<b>40,8</b>	<b>3</b>	<b>n.a.</b>	<b>n.a.</b>	<b>88</b>	<b>nein</b>	<b>&lt; 2</b>	<b>MHO</b>
ADI 16	w	50,1	4	64	214	96	ja	≥ 2	MUHO
<b>ADI 17</b>	<b>w</b>	<b>50,0</b>	<b>4</b>	<b>43</b>	<b>91</b>	<b>82</b>	<b>nein</b>	<b>&lt; 2</b>	<b>MHO</b>
ADI 18	w	48,6	3	43	77	108*	nein	≥ 2	MUHO
ADI 19	m	52,5	4	35	146	114	ja	≥ 2	MUHO
ADI 20	m	44,8	3	43	286	109*	ja	≥ 2	MUHO
ADI 21	w	52,8	4	n.a.	n.a.	n.a.*	ja	≥ 2	MUHO
<b>ADI 22</b>	<b>w</b>	<b>40,3</b>	<b>3</b>	<b>66</b>	<b>68</b>	<b>92</b>	<b>nein</b>	<b>&lt; 2</b>	<b>MHO</b>
ADI 23	w	51,8	4	n.a.	n.a.	n.a.*	ja	≥ 2	MUHO
<b>ADI 24</b>	<b>w</b>	<b>47,5</b>	<b>3</b>	<b>90</b>	<b>151</b>	<b>100</b>	<b>nein</b>	<b>&lt; 2</b>	<b>MHO</b>
ADI 25	w	52,5	4	45	109	87	ja	≥ 2	MUHO

ID: Identität; w: weiblich; m: männlich; BMI: Body-Mass-Index, HDL: High Density Lipoprotein, MUHO: Metabolically Unhealthy Obese (Metabolisch ungesunde Adipöse), MHO: Metabolically Healthy Obese (Metabolisch gesunde Adipöse), n.a.: Werte nicht verfügbar

\* Einnahme von oralen Antidiabetika bzw. Insulin; \*\*Adipositasgrad 3: BMI ≥ 40-49,9, Adipositasgrad 4 (super adipös): BMI ≥ 50-59,9, Adipositasgrad 5 (super super adipös): BMI > 60

Tabelle 45: Adipokinkonzentrationen im subkutanen Fettgewebe über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten

	n	Präoperativ	n	6 Wochen	n	12 Wochen	n	6 Monate	n	12 Monate	p-Wert
IFN $\gamma$ [pg/mg Protein]	24	43,1 (3,36 - 81,1)	8	35,4 (10,8 - 52,4)	3	47,9 (35,8 - 55,5)	3	50,9 (32,3 - 79,6)	3	29,5 (8,50 - 58,7)	0,549
IL4 [pg/mg Protein]	24	30,7 (19,0 - 47,2)	8	26,5 (21,8 - 31,0)	3	28,0 (25,9 - 29,7)	3	26,1 (25,2 - 27,2)	2	25,2 (24,5 - 25,9)	0,260
INF $\gamma$ /IL4-Ratio	24	1,36 (0,18 - 1,96)	8	1,36 (0,36 - 2,19)	3	1,70 (1,38 - 1,95)	3	1,96 (1,28 - 3,08)	3	1,16 (0,34 - 2,27)	0,432
IL10 [pg/mg Protein]	24	26,5 (15,6 - 46,7)	8	23,1 (9,90 - 31,6)	3	25,4 (21,2 - 28,2)	3	23,1 (19,8 - 26,8)	3	19,8 (11,4 - 26,8)	0,666
IL17 [pg/mg Protein]	24	10,8 (4,23 - 25,7)	8	7,19 (3,34 - 11,79)	3	6,32 (5,61 - 6,8)	3	6,41 (4,69 - 7,51)	2	8,06 (5,61 - 10,5)	0,374
IL22 [pg/mg Protein]	24	63,0 (18,7 - 159,8)	7	57,5 (34,7 - 137,7)	3	54,2 (43,9 - 74,0)	3	50,1 (45,7 - 54,1)	2	51,3 (42,0 - 60,7)	0,902
Leptin [ng/ mg Protein]	24	1072,3 (159,0 - 2840,9)	8	1143,4 (438,7 - 2748,4)	3	583,5 (279,0 - 753,9)	3	1431,4 (499,3 - 2842,5)	3	1006,6 (179,5 - 2120,5)	0,701
Resistin [ng/ mg Protein I]	24	14,2 (1,74 - 43,0) <sup>a,b</sup>	8	2,97 (1,25 - 6,05) <sup>a</sup>	3	3,85 (1,96 - 6,54)	3	1,40 (1,06 - 1,94) <sup>b</sup>	3	12,8 (1,38 - 31,4)	<b>0,002</b>
Fractalkine [pg/mg Protein]	24	35,7 (20,8 - 54,8)	8	38,6 (21,9 - 87,2)	3	38,6 (21,9 - 87,2)	3	43,8 (16,9 - 75,3)	3	25,5 (11,0 - 48,9)	0,594
MCP-1 [pg/mg Protein]	24	397,1 (53,8 - 1079,5)	8	254,0 (72,0 - 618,1)	3	172,2 (84,6 - 250,8)	3	219,3 (124,0 - 369,5)	3	197,9 (44,6 - 376,4)	0,959
IL1 $\beta$ [pg/mg Protein]	24	3,65 (2,24 - 11,5)	8	2,91 (1,09 - 3,75)	3	2,87 (2,46 - 3,24)	3	2,89 (2,66 - 3,24)	3	2,30 (1,28 - 2,86)	0,318
HMGB-1 [ng/mg Protein]	6	42,5 (3,28 - 77,7) <sup>a,b</sup>	6	160,5 (71,5 - 210,0) <sup>a</sup>	3	134,1 (79,2 - 164,4)	3	154,5 (108,0 - 210,0)	3	94,6 (67,8 - 121,3) <sup>b</sup>	<b>0,016</b>

n: Fallzahl, IFN $\gamma$ : Interferon gamma, IL $\beta$ : Interleukin beta, MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1, HMGB-1: High Mobility Group Box 1 Protein, Mittelwert (Minimum – Maximum); <sup>a-b</sup> Werte mit gleichen Hochbuchstaben unterscheiden sich signifikant voneinander (OneWay-ANOVA)

Tabelle 46: Adipokinkonzentrationen im subkutanen und viszeralen Fettgewebe zum präoperativen Zeitpunkt

	n	Präoperativ subkutan	n	Präoperativ viszeral	p-Wert
<b>IFN<math>\gamma</math> [pg/mg Protein]</b>	24	43,1 (3,36 - 81,1)	22	48,0 (10,8 - 102,2)	0,439
<b>IL4 [pg/mg Protein]</b>	24	30,7 (19,0 - 47,2)	24	31,6 (17,6 - 43,7)	0,642
<b>INF<math>\gamma</math>/IL4-Ratio</b>	24	1,36 (0,18 - 1,96)	22	1,39 (0,42 - 2,37)	0,520
<b>IL10 [pg/mg Protein]</b>	24	26,5 (15,6 - 46,7)	23	27,7 (15,6 - 47,4)	0,848
<b>IL17 [pg/mg Protein]</b>	24	10,8 (4,23 - 25,7)	24	10,2 (2,90 - 21,8)	0,959
<b>IL22 [pg/mg Protein]</b>	24	63,0 (18,7 - 159,8)	23	58,2 (21,3 - 111,9)	0,831
<b>Leptin [ng/ml]</b>	24	1072,3 (159,0 - 2840,9)	23	1068,1 (271,1 - 4799,2)	0,205
<b>Resistin [ng/ml]</b>	24	14,2 (1,74 - 43,0)	23	14,4 (0,63 - 60,7)	0,503
<b>Fractalkine [pg/mg Protein]</b>	24	35,7 (20,8 - 54,8)	24	31,9 (15,6 - 66,1)	0,264
<b>MCP-1 [pg/mg Protein]</b>	24	397,1 (53,8 - 1079,5)	21	353,5 (26,4 - 1115,3)	0,219
<b>IL1<math>\beta</math> [pg/mg Protein]</b>	24	3,65 (2,24 - 11,5)	24	3,73 (1,59 - 10,8)	0,885

n: Fallzahl, IFN $\gamma$ : Interferon gamma, IL $\beta$ : Interleukin beta, MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1, Mittelwert (Minimum – Maximum), One Way ANOVA (da keine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk)

