

Aus dem Sana Krankenhaus Gerresheim, Düsseldorf
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Bernward Ulrich

**Der Effekt der biliopankreatischen Diversion mit
Duodenalem Switch bei Typ-2 Diabetes.
Katamnestische Studie an 55 Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Eun-Young Cho

2011

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. Ulrich

Korreferent Univ.-Prof. Dr. Knoefel

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	5
Abstract.....	6
Einleitung	8
Theoretische Aspekte	12
I. DIABETES MELLITUS	12
Klassifikation	12
Diagnose des Diabetes.....	13
Diagnose des Prädiabetes	14
C-Peptid	14
Autoantikörper.....	14
Diabetes mellitus Typ-1.....	15
Diabetes mellitus Typ-2.....	16
II. ADIPOSITAS	17
Definition	17
Klassifizierung des Körpergewichtes	17
Entwicklung der Adipositas-Prävalenz.....	18
Ätiologie und Pathogenese der Adipositas	20
Essstörungen	21
Adipositas und Lebensqualität	22
Adipositas-assoziierte Morbidität und Letalität.....	24
Metabolisches Syndrom.....	26
Sozioökonomische Aspekte des Typ-2 Diabetes mellitus und der morbiden Adipositas..	26
Konservative Therapie der Adipositas	27
III ADIPOSITASCHIRURGIE	29
IV METABOLISCHE CHIRURGIE	32
Präambel.....	32
Operationsverfahren	32
Mechanismen der Diabetes-Remission	34
Aktuelle internationale Konsensus-Konferenzen / Empfehlungen:	35

Patienten und Methoden	37
Statistik.....	39
Chirurgische Technik.....	46
Studiendesign.....	49
Ergebnisse	51
Alter, Geschlecht und BMI zum Zeitpunkt der Operation	51
Präoperative Dauer des Diabetes mellitus und der antidiabetischen Therapie.....	52
Präoperative Einstellung des Diabetes.....	53
Postoperative Therapie mit Insulin, Remissionsrate	54
Entwicklung des HbA1c-Wertes	56
Follow-up.....	58
Diskussion	62
Literatur	70
Anhang I	87
Anhang II	88
Eidesstattliche Erklärung	89
Lebenslauf	90

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

<u>Tabelle 1:</u> Basischarakteristika aller 55 Patienten, die sich bei primärer Indikation Typ-2 Diabetes einem BPD mit DS unterzogen.	Seite 38/39
<u>Tabelle 2:</u> Diabetes-spezifische Charakteristika aller 55 Patienten, die sich bei primärer Indikation Typ-2 Diabetes einem BPD mit DS unterzogen.	Seite 40/41
<u>Tabelle 3:</u> Präoperativ bekannte Erkrankungen der 55 Patienten, die sich bei primärer Indikation Typ-2 Diabetes einem BPD mit DS unterzogen.	Seite 42
<u>Tabelle 4:</u> Präoperative Einnahme von Medikamenten der 55 Patienten, die sich bei primärer Indikation Typ-2 Diabetes einem BPD mit DS unterzogen.	Seite 43
<u>Tabelle 5:</u> Kriterien der Gruppeneinteilung der 55 Patienten anhand der Behandlungsmodalität und der Dauer der Insulinpflichtigkeit des Diabetes mellitus Typ-2.	Seite 48
<u>Tabelle 6:</u> Basisdaten für jede der 4 Patientengruppen.	Seite 49
<u>Tabelle 7:</u> Zeitliche Charakteristika der Diabetes-Erkrankung für jede der 4 Patientengruppen.	Seite 50
<u>Tabelle 8:</u> Dauer der präoperativen Diabete-Einstellung für jede der 4 Patientengruppen.	Seite 51
<u>Tabelle 9:</u> Postoperativer Verlauf multipler Labor-Parameter zu Überwachung der Stoffwechsellage sowie von Körpergewicht und BMI.	Seite 58
<u>Tabelle 10:</u> Postoperativer Verlauf multipler Labor-Parameter zur Überwachung der Supplementation.	Seite 59

<u>Abbildung 1:</u> Schematische Darstellung der biliopankreatischen Diversion mit Duodenalem Switch und 75%iger <i>sleeve</i> -Resektion des Magens.	Seite 46
<u>Abbildung 2:</u> Prozentualer Anteil von Patienten pro Patientengruppe mit Insulinbedürftigkeit	Seite 53
<u>Abbildung 3:</u> Entwicklung des HbA1c-Wertes	Seite 55

Abstract

Hintergrund und Fragestellung: Chirurgische Verfahren, die das Duodenum und den proximalen Teil des Jejunums aus der Nahrungspassage ausschließen, haben das Potential zur dauerhaften kompletten Remission eines Diabetes mellitus Typ-2. Es ist nicht bekannt, ob die Chance einer Remission nach biliopankreatischer Diversion mit Duodenalem Switch (BPD-DS) abhängig von der Schwere und Dauer des Diabetes ist. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die anti-diabetischen Effekte des BPD-DS auf den Diabetes mellitus Typ-2 zu analysieren, insbesondere im Hinblick auf eine Abhängigkeit von der Schwere und Dauer der Erkrankung.

Methodik: Zur chirurgischen Behandlung eines Typ-2 Diabetes erfolgte bei 55 Patienten (mittleres Alter 51 Jahre, Spannweite 26 – 68 Jahre; 31 Patienten weiblich; BMI 47 kg/m², Spannweite 30-70 kg/m²) eine biliopankreatische Diversion mit Duodenalem Switch und vertikaler 75%-iger Magenresektion. Die Operation erfolgte in konventionell offener Technik. Die Patienten wurden retrospektiv in vier Gruppen aufgeteilt: 10 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Operation ausschließlich mit oralen Antidiabetika behandelt (Gruppe 1), 18 Patienten waren weniger als 5 Jahre insulinpflichtig (mittlere Dauer der Insulinbehandlung 2.4 Jahre, Gruppe 2), 19 Patienten waren 5 –10 Jahre insulinpflichtig (im Mittel 8.0 Jahre, Gruppe 3) und 8 Patienten waren mehr als 10 Jahre insulinpflichtig (im Mittel 16.4 Jahre, Gruppe 4).

Ergebnisse: Präoperativ spritzten die Patienten in Gruppe 2, 3 und 4 folgende Mengen an Insulin pro Tag (mittlere Anzahl an Einheiten, Min–Max): 90 (25-250), 128 (30-300) und 143 (69-250). Bei Entlassung aus dem Krankenhaus waren alle Patienten der Gruppe 1 und 2 frei von Insulin. 32% und 88% der Patienten der Gruppe 3 und 4 benötigten für eine euglykämische Stoffwechsellage maximal 36 Einheiten Insulin pro Tag. Nach einem Jahr benötigte kein Patient der Gruppe 3 Insulin, aber noch 2 der 8 Patienten (25%) der Gruppe 4. Der HbA1c-Wert in Gruppe 1, 2, 3 und 4 lag präoperativ bei 8.4%, 9.7%, 9.6% sowie 10.1%. Postoperativ fiel der HbA1c-Wert in allen 4 Gruppen, jedoch am schnellsten in Gruppe 1 und am langsamsten in Gruppe 4. Zwei Jahre nach der Operation lag der mittlere HbA1c-Wert bei 4.7%, 5.1%, 5.3% und 5.7% in Gruppe 1, 2, 3 und 4. Die Rate an kompletter Remission betrug 94.5%.

Schlussfolgerungen: Die Chance einer kompletten Remission des Typ-2 Diabetes mellitus nach BPD-DS scheint bis in ein weit fortgeschrittenes Erkrankungsstadium nahezu unabhängig von der Schwere und Dauer der Erkrankung zu sein. Erst bei Erschöpfung der β -Zellfunktion des Pankreas ist eine komplette Remission nicht mehr möglich. Die Remission erfolgt in der Regel innerhalb von wenigen Tagen nach der Operation, bei Patienten mit langjähriger Insulinpflichtigkeit verläuft die Normalisierung des Glukosestoffwechsels jedoch wesentlich langsamer.

Einleitung

Traditionell wird der Diabetes mellitus Typ-2 als eine chronische, progredient verlaufende und unaufhaltsam sich verschlechternde Stoffwechselerkrankung angesehen (Nathan, 2002). Die Erkrankung ist - wie alle Typen des Diabetes mellitus - durch erhöhte Blutglukose-Werte sowie durch die Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen charakterisiert (American Diabetes Association, 2002). Die Komplikationen führen zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Letalität der Erkrankung (Genuth, 1995, Morgan et al., 2000, World Health Organization, 2004) sowie zu einer erheblichen Verminderung der Lebensqualität (Coffey et al., 2002, Redekop et al., 2002). Die klassische therapeutische Vorgehensweise des Typ-2 Diabetes beinhaltet die schrittweise Einleitung von nicht-medikamentöser Behandlung, gefolgt von oralen Antidiabetika und von Insulin (American Diabetes Association, 2009). In ihrer stärksten Ausprägung muss der Diabetes mellitus Typ-2 regelhaft mit Insulin behandelt werden (Nathan, 2009). Ziel aller konservativer Therapieoptionen ist es, eine möglichst gute Stoffwechseleinstellung zu erlangen, um die diabetischen Komplikationen möglichst lange zu vermeiden (American Diabetes Association, 2002) bzw. in das höhere Lebensalter zu verschieben. Trotz optimaler konservativer Therapie einschließlich Diabetes-gerechter Kost, Steigerung muskulärer Aktivität, Verhaltensänderungen, Therapie mit oralen Antidiabetika, Inkretin-Mimetika und/oder Insulin gelingt es jedoch nur bei einem Teil der Patienten, diese dauerhaft in einen euglykämischen Zustand zu überführen bzw. euglykämisch zu halten (Detournay et al., 2000, Grant et al., 2005, Cheung et al., 2009). Darüber hinaus führen die meisten pharmakologischen Therapiemaßnahmen zur Behandlung des Typ-2 Diabetes zur Gewichtszunahme, und Anstrengungen, mit pharmakologischen Mitteln eine optimale glykämische Stoffwechseleinstellung zu erreichen, sind mit erhöhtem Risiko von Hypoglykämien und möglicherweise erhöhter Letalität vergesellschaftet (Desouza, 2010).

Vollkommen unerwartet hat sich in den letzten Jahren ein neuartiges Therapiekonzept in der Behandlung des Typ-2 Diabetes entwickelt mit dem ambitionierten Ziel einer langfristigen kompletten Remission der Erkrankung. Es handelt sich um Interventionen am Gastrointestinaltrakt, für die vor kurzem die Bezeichnung der „Metabolischen Chirurgie zur Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus“ eingeführt wurde (Rubino et al., 2010 a, Rubino et al., 2010 b).

Zwei pandemisch sich ausbreitende Erkrankungen, die morbide Adipositas und der Typ-2 Diabetes mellitus, gehören zu den gravierendsten Gesundheitsproblemen weltweit (Kopelman, 2000, Zimmet 2003). Das traditionelle Konzept der bariatrischen Chirurgie zielt auf eine bedeutende und langfristige Reduktion des Körpergewichts. Es zeigte sich jedoch, dass nahezu alle

Übergewichts-assoziierten Komorbiditäten verbessert werden sowie das Langzeit-Überleben signifikant ansteigt (Buchwald et al., 2004, Sjöström et al., 2004, Sjöström et al., 2007, Adams et al., 2007, Buchwald et al., 2007). Während die Verbesserung nahezu aller Übergewichts-assoziierten Komorbiditäten zeitlich und quantitativ eng mit der Reduktion des Übergewichtes korreliert ist, ist die Verbesserung des Diabetes oder gar die Remission des Typ-2 Diabetes nur bei den restriktiven bariatrischen Operationsverfahren von der Gewichtsreduktion abhängig. Intestinale Bypassverfahren, die das Duodenum und das proximale Jejunum aus der Nahrungspassage ausschließen, führen in einem hohen Prozentsatz innerhalb weniger Tage zu einer dauerhaften Besserung oder Remission des Typ-2 Diabetes mellitus (Rubino und Gagner, 2002). Die Evidenzlage ist überwältigend, dass die Remission des Diabetes mellitus nach intestinaler Bypass-Operation auf einem Mechanismus beruht, der unabhängig von der Gewichtsabnahme ist (American Diabetes Association, 2009, Rubino et al., 2010). Die Normalisierung des Blutzuckers erfolgt in der Regel innerhalb weniger Tage, lange vor einer signifikanten Gewichtsabnahme (Pories et al., 1995; Pories und Albrecht, 2001; Scopinaro et al., 1998; Hess und Hess, 1998). Nach rein restriktiven bariatrischen Operationen kommt es erst nach Monaten zu einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage, offensichtlich als direkte Folge der langsamen Gewichtsabnahme (Dolan et al., 2003; Cummings et al., 2005, Dixon JB et al., 2008).

Zu den antidiabetisch wirksamen anti-diabetischen intestinalen Bypass-Operationen (ADIB-Operationen, Frenken et al., 2006) gehören der Roux-Y-Magenbypass in konventioneller Technik nach Mason (Mason und Ito, 1967) oder in laparoskopischer Technik nach Wittgrove (Wittgrove und Clark, 2000) sowie die biliopankreatische Diversion (BPD) nach Scopinaro (Scopinaro et al., 1979). Sowohl der Magenbypass als auch der BPD wurden primär als chirurgische Behandlungsoptionen in die Therapie der morbidem Adipositas angeführt. Weiterhin gehört zu den ADIB-Operationen der BPD mit Duodenalem Switch (DS). Der Duodenale Switch wurde ursprünglich von DeMeester zur Behandlung der schweren biliären Refluxerkrankung entwickelt (DeMeester et al., 1987) und später mit Modifikationen und mit einer zusätzlichen tubulären Magenresektion (als BPD mit DS) gezielt als bariatrisches Operationsverfahren eingesetzt (Hess und Hess, 1998, Strain et al, 2007, Gagner und Boza, 2006). Interessanterweise konnte aber auch nach klassischer Magenresektion mit Bill-Anastomose wegen peptischer Ulkuserkrankung (Friedman et al. 1955) und nach onkologischer Gastrektomie (Forgacs und Halmos, 1973) bei Typ-2 Diabetikern eine Verbesserung und sogar eine komplette Remission des Diabetes beobachtet werden, ohne dass die Tragweite der Ausschaltung des Duodenums als pathophysiologischer Mechanismus für die Remission des Diabetes erkannt wurde. In einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Analyse an 24 Patienten ohne morbidem Adipositas (75% der Patienten waren übergewichtig, 25% hatten eine Grad I Adipositas), die sich wegen Magen

karzinom, Ulkuserkrankung oder Blutung einer Duodenum-ausschaltenden Operation unterzogen (distale Magenresektion mit B-II-Anastomose oder subtotale Gastrektomie mit Roux-Y-Anastomose), zeigte sich eine 71%ige Verbesserung oder Remission ihres insulinpflichtigen Typ-2 Diabetes (Zervos et al, 2010). Tierexperimentelle Untersuchungen an diabetischen, nicht übergewichtigen Goto-Kakizaki-Ratten unterstützen die Hypothese, dass ein Bypass von Duodenum und Jejunum durch eine direkte Wirkung zu einer Kontrolle des Typ-2 Diabetes führt und nicht sekundär durch Gewichtsverlust bedingt ist (Rubino und Marescaux, 2004). Wiederherstellung der duodenalen Passage führt sofort wieder zu einer diabetogenen Stoffwechsellage (Rubino et al., 2006). Der molekulare Mechanismus der Diabetes-Kontrolle nach intestinalen Bypass-Operationen ist noch ungeklärt, ein hormoneller Mechanismus erscheint jedoch sehr wahrscheinlich (Cummings et al., 2004, 2008).

Unter Remission ist ein euglykämischer Zustand zu verstehen mit normalen Insulin-Serumspiegeln und normalen HbA1c-Werten, bei dem der Patient keine antidiabetische Medikation einnimmt und sich ohne spezifische Diät frei ernähren kann (Pories et al., 1995). Ist der normoglykämische Zustand ohne pharmakologische oder intermittierender chirurgische Therapie von langfristiger Dauer (definitionsgemäß über 5 Jahre), darf entsprechend einer aktuellen Konsensus-Stellungnahme der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft sogar von „cure“ (=Heilung) gesprochen werden (Buse et al., 2009). Da der Begriff der Heilung bei chronischen Erkrankungen allerdings aufgrund theoretischer Erwägungen durchaus problematisch ist, empfiehlt es sich, den neutraleren Begriff der „kompletten Remission“ zu verwenden. Langzeit-Untersuchungen belegen Euglykämie und normalisierte Werte für glykosyliertes Hämoglobin nach intestinalen Bypass-Verfahren über einen Zeitraum von 14 bis 21 Jahren (Pories et al., 1995; Hickey et al., 1998; Scopinaro et al., 1996). Die Chance einer Remission des Typ-2 Diabetes liegt beim Roux-Y-Magenbypass bei ca. 80% (Pories et al., 1995; Schauer et al., 2003; Sugerman et al. 2003, Buchwald et al., 2004). Es konnte gezeigt werden, dass die Remissionsrate vom Diabetes nach Roux-Y-Magenbypass in hohem Maße von der Dauer und der Schwere der Erkrankung abhängig ist (Schauer et al., 2003). Bei einer Dauer des Diabetes von über 10 Jahren und gleichzeitiger Insulin-Bedürftigkeit liegt die Remissionsrate nur noch unter 50% (Schauer et al., 2003). Beim BPD mit und ohne duodenalen Switch liegt die Remissionsrate vom Typ-2 Diabetes bei >95% (Scopinaro et al., 1996; Marceau et al., 1998; Buchwald et al., 2004; Cho et al., 2008). Es ist bislang unklar, ob die Remissionsrate nach BPD ähnlich wie beim Magenbypass abhängig von der Dauer und Schwere der Stoffwechselerkrankung ist.

Die vorliegende Arbeit beinhaltet eine retrospektive Analyse von 55 konsekutiv operierten Patienten, die sich zur Behandlung ihres Typ-2 Diabetes mellitus einem BPD mit DS unterzogen. In allen Fällen war die primäre Indikation zur Operation durch den Typ-2 Diabetes gegeben. Diese Indikation erfolgte in Abstimmung mit den gesetzlichen Krankenkassen unabhängig vom Body Mass Index (BMI), es handelte sich somit nach aktueller Terminologie um „Metabolische Chirurgie zur Behandlung des Typ-2 Diabetes“. Allerdings erfüllten über 90% der Patienten auch die Kriterien der morbiden Adipositas. Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit war es herauszufinden, ob die Remission vom Typ-2 Diabetes mellitus nach biliopankreatischer Diversion mit duodenalem Switch und tubulärer Magenresektion - wie beim Roux-Y-Magenbypass - abhängig von der Dauer und der Schwere der Stoffwechselerkrankung ist.

Theoretische Aspekte

I. DIABETES MELLITUS

Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass im Jahr 2000 ungefähr 171 Millionen Menschen weltweit an Diabetes erkrankt waren, im Jahr 2030 werden voraussichtlich 366 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt sein (Wild et al., 2004). Diabetes ist ein Zustand, der primär durch die Höhe der Hyperglykämie definiert ist, mit der Folge eines erhöhten Risikos von mikrovaskulärer Schäden (Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie). Diabetes ist mit reduzierter Lebenserwartung, signifikanter Morbidität aufgrund spezifischer Diabetes-assoziiertes mikrovaskulärer Komplikationen, erhöhtem Risiko von makrovaskulären Komplikationen (Koronare Herzerkrankung, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankung) und verminderter Lebensqualität vergesellschaftet (WHO 2006).

Klassifikation

1997 wurde von der World Health Organization (WHO), der International Diabetes Federation (IDF) und der American Diabetes Association (ADA) eine neue Klassifikation des Diabetes vorgeschlagen, die die bisherigen Klassifikationen ablöste (Expert Committee, 1997). Die Klassifikation des Diabetes umfasst 4 klinische Klassen:

- Typ-1 Diabetes (als Folge einer Zerstörung der Insulin-produzierenden β -Zellen des Pankreas, in der Regel mit der Folge eines absoluten Insulinmangels)
- Type-2 Diabetes (als Folge eines progredienten Sekretionsdefektes von Insulin vor dem Hintergrund einer Insulinresistenz)
- andere spezifische Typen des Diabetes als Folge anderer Ursachen, z.B. genetische Defekte der β -Zell-Funktion, genetische Defekte der Insulin-Sekretion oder Insulin-Wirkung, Erkrankungen/Zerstörungen des exokrinen Pankreasgewebes (wie bei zystischer Fibrose, chronische Pankreatitis), Endokrinopathien (z.B. Cushing-Syndrom, Akromegalie, Phäochromozytom) oder Medikamenten- und Chemikalien-induzierte Folgeerkrankungen (z.B. bei Medikamenten in der Behandlung von AIDS oder nach Organtransplantation; Gifte)
- Schwangerschaftsdiabetes (= Gestations-Diabetes)

Einige Patienten können primär nicht eindeutig als Typ-1 oder Typ-2 klassifiziert werden (American Diabetes Association, 2009). Die klinische Präsentation und Krankheitsprogression variiert zum Teil erheblich in beiden Typen des Diabetes. Gelegentlich entwickeln Patienten, die als Typ-2 Diabetiker klassifiziert wurden, eine Ketoazidose. Andere Patienten mit Typ-1 Diabetes zeigen gelegentlich einen späten Beginn (late onset) und eine erstaunlich langsame (aber dennoch unaufhaltsame) Progression der Erkrankung trotz eindeutiger Zeichen einer Autoimmunerkrankung. Schwierigkeiten in der Diagnosestellung treten sowohl bei Kindern als auch bei Jugendlichen und Erwachsenen auf. Die korrekte Diagnose wird gelegentliche erst nach längerer Beobachtungszeit klar (American Diabetes Association, 2009).

Diagnose des Diabetes

Die derzeit gültigen Kriterien der Diagnose des Diabetes in nicht-schwangeren Erwachsenen wurden 1999 von der WHO definiert (American Diabetes Association, 2009). Die Diagnose gilt als gesichert, wenn einer der 3 Kriterien erfüllt ist:

1) Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Dabei ist Nüchternheit definiert als fehlende Kalorienaufnahme innerhalb der letzten 8 Stunden

oder:

2) Blutzucker ≥ 200 mg/dl (11,2 mmol/l) zwei Stunden nach der Gabe von 75 g Glukose im oralen Glukose-Toleranztest

oder:

3) Symptome einer Hyperglykämie mit einem Blutzucker ≥ 200 mg/dl (11,2 mmol/l) in einer zufälligen Blutentnahme. Zufällig ist definiert als jederzeit im Laufe des Tages ohne Rücksicht auf die Zeit nach einer Mahlzeit. Die klassischen Symptome der Hyperglykämie sind Polyurie, Polydipsie und unklarer Gewichtsverlust.

4) Neu hinzugekommen ist in der revidierten Fassung der amerikanischen Leitlinien der medizinischen Behandlung des Diabetes von 2010 als 4. Kriterium zur Diagnosestellung eines diabetes der das glykierte Hämoglobin (HbA1c). Ein HbA1c-Wert von $\geq 6.5\%$ gilt demnach als Kriterium zur Diagnosestellung des Diabetes (American Diabetes Association, 2010).

Diagnose des Prädiabetes

Hyperglykämie in einem Ausmaß, das nicht ausreichend ist, um die diagnostischen Kriterien des Diabetes zu erfüllen. International übliche Bezeichnungen sind:

- „Impaired fasting glucose“ (IFG) = Erhöhter Nüchternblutzucker-Wert (Nüchternblutzucker von 100 mg/dl bis 125 mg/dl) oder
- „Impaired glucose tolerance“ (IGT) = Gestörte Glukosetoleranz (Blutzucker zwei Stunden nach oralem Glukose-Toleranztest (Blutzuckerwerte zwischen 140 mg/dl und 199 mg/dl).

C-Peptid

Ein Maß für die endogene Insulinproduktion der β -Zellen des Pankreas ist das sogenannte C-Peptid. Das C-Peptid ist ein Teil des Proinsulins und wird in äquimolarer Menge wie Insulin aus der Bauchspeicheldrüse abgegeben. Das C-Peptid-Molekül hat eine deutlich längere Halbwertszeit als Insulin und ist daher laborchemisch einfacher zu erfassen. Des Weiteren wird die Messung von C-Peptid nicht durch die Gabe von exogen zugeführtem Insulin verfälscht. Die Messung des C-Peptids hilft bei der Unterscheidung des Typ-1 Diabetes (Verminderung des C-Peptids durch zunehmende Zerstörung der β -Zellen bis zur fehlenden Nachweisbarkeit) vom Typ-2 Diabetes (C-Peptid durch Insulinresistenz und sekundärem Hyperinsulinismus zunächst erhöht oder auch normal, allerdings bei langer Krankheitsdauer ebenfalls erniedrigt).

Autoantikörper

Beim Typ-1-Diabetes können in einem hohen Prozentsatz Autoantikörper als Marker für die autoimmune Destruktion der β -Zellen nachgewiesen werden. Diagnostisch bedeutsam sind folgende Autoantikörper:

ICA (= islet cell autoantibodies), Autoantikörper gegen Inselzellen.

GADA (=Glutamatdecarboxylase-Antikörper): Diese Antikörper wenden sich spezifisch gegen ein Enzym der β -Zellen und sind beweisend für einen Diabetes mellitus Typ-1, liegen aber bei Krankheitsausbruch nur in 50 bis 70 Prozent der Fälle vor, später immer seltener.

IA-2 =Antikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2A).

Diabetes mellitus Typ-1

Typ-1A Diabetes:

Der Typ-1 Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, wobei das körpereigene Immunsystem die Insulin-produzierenden β -Zellen des Pankreas zerstören. Ungefähr 10-15% aller Diabetiker leiden an diesem Typ des Diabetes. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten (Mölbak et al., 1994) und wird oftmals durch Umweltfaktoren wie Viruserkrankung, Ernährung oder Chemikalienexposition in genetisch prädisponierten Patienten ausgelöst. Patienten mit Typ-1 Diabetes müssen mehrmals täglich Insulin spritzen und Ernährung und körperliche Aktivität bei der zu applizierenden Insulindosis genau berücksichtigen.

Die Geschwindigkeit der Destruktion der β -Zellen des Pankreas ist individuell sehr unterschiedlich (Zimmet et al., 1994). Die rasch progressive Form wird häufig bei Kindern beobachtet, findet sich aber auch bei Erwachsenen (Humphrey et al., 1998). Die langsam progressive Form findet sich normalerweise bei Erwachsenen und wird oftmals als LADA (latent autoimmune diabetes in the adult) bezeichnet. Einige Patienten, vor allem Kinder und Jugendliche zeigen eine Ketoazidose als erste Manifestation der Erkrankung (Japan and Pittsburgh Childhood Diabetes Research Groups, 1985). Andere Patienten haben nur mäßig erhöhte Nüchternblutzuckerwerte. Es kann jedoch bei diesen Patienten bei Infektion oder anderen Stress-Bedingungen rasch zu einer dramatischen Verschlechterung kommen mit hochgradiger Hyperglykämie und/oder Ketoazidose. Wieder andere, insbesondere Erwachsene, haben noch eine ausreichend residuale β -Zell-Funktion, die eine Ketoazidose über Jahre verhindert (Zimmet, 1995). Auch Patienten mit dieser Form des Typ-1 Diabetes brauchen letztendlich Insulin zum Überleben und haben ein hohes Risiko einer Ketoazidose. Zum Zeitpunkt der Initiierung der lebensrettenden Insulintherapie haben diese Patienten praktisch keine endogene Insulinproduktion mehr, das C-Peptid ist sehr niedrig oder nicht mehr messbar (Hother-Nielsen et al., 1988).

Als Marker der Immundestruktion finden sich Autoantikörper gegen Inselzellen (ICA), Autoantikörper gegen Insulin und/oder Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GADA) in 85-90% der Patienten mit Typ-1 Diabetes zum Zeitpunkt, wenn eine diabetische Nüchternhyperglykämie diagnostiziert wird (Verge et al., 1996). Es besteht eine genetische Prädisposition zur autoimmunen Zerstörung der β -Zellen, die Beziehung zu Umweltfaktoren ist noch weitgehend unklar. Obwohl die Patienten mit Typ-1 Diabetes normalerweise nicht übergewichtig sind, spricht eine Adipositas und auch nicht eine morbid Adipositas gegen die Diagnose eines Typ-1 Diabetes (Garcia-Caballero, 2010).

Typ-1b Diabetes:

Es gibt einige Formen des Typ-1 Diabetes mit unklarer Ätiologie (idiopathisch). Einige dieser Patienten haben permanente Insulinopenie und sind von einer Ketoazidose gefährdet, aber haben keine Anzeichen einer Autoimmunerkrankung (McLarty et al., 1990). Diese Form des Diabetes ist häufiger in Patienten afrikanischen oder asiatischen Ursprungs anzutreffen. Eine andere Form wird in Afrika vorgefunden. Es handelt sich um eine periodisch auftretende und wieder verschwindende absolute Insulin-Abhängigkeit, die Patienten neigen periodisch zur Entwicklung einer Ketoazidose (Ahren and Corrigan, 1984).

Diabetes mellitus Typ-2

Der Typ-2 Diabetes ist die häufigste Form des diabetes, etwa 85-90% aller Diabetiker leiden an Typ-2 Diabetes. Der Typ-2 Diabetes ist durch Insulinresistenz und einen relativen Insulinmangel charakterisiert. Die Erkrankung ist genetisch bedingt. Zur Manifestation tragen aber wesentlich Übergewicht und Adipositas, körperliche Inaktivität, arterieller Bluthochdruck und ungesunde Ernährungsgewohnheiten bei. Symptome zeigen sich oft erst nach Jahren, die Diagnose wird in der Regel erst viele Jahre nach Beginn der Erkrankung gestellt, zu einem Zeitpunkt, wo bereits 50% bis 80% der β -Zell-Funktion verloren sind (Triplitt, 2010). Wenn Symptome auftreten, liegen oftmals schon diabetische Komplikationen vor. Patienten mit Typ-2 Diabetes haben ein doppelt so hohe Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen zu erkranken als Nicht-Diabetiker.

II. ADIPOSITAS

Definition

Unter Übergewicht versteht man zunächst eine das physiologische Maß überschreitende Zunahme der Körpermasse. Ursachen können grundsätzlich neben einer Erhöhung des Körperfettanteils auch eine vermehrte Muskelmasse oder Wassereinlagerungen sein. Dagegen bezeichnet Adipositas eine Vermehrung des Körpergewichts einzig durch eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfettanteils, die mit gehäuften Folgeerkrankungen (Morbidität) und einer schlechteren Lebenserwartung (Mortalität), also einer eingeschränkten Gesundheit, einhergeht (Willet et al., 1999, Wirth, 2003, Weiner 2010). Die Adipositas wurde vom Bundessozialgericht (BSG) in einer Grundsatzentscheidung aus dem Jahr 2003 grundsätzlich als Krankheit anerkannt.

Klassifizierung des Körpergewichtes

Die Berechnungsgrundlage für die Klassifizierung des Körpergewichtes ist der Körpermasse-Index (Body Mass Index = BMI). Der Body Mass Index ist der Quotient aus dem Gewicht (in Kilogramm) und dem Quadrat der Körpergröße (in Meter). Entsprechend einer Konvention der WHO aus dem Jahre 1997 erfolgte die folgende Klassifikation bei Erwachsenen (WHO, 2000):

Einteilung	BMI (kg/m²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht = Prä-Adipositas	25 - 29,9
Adipositas Grad I	30 - 34,9
Adipositas Grad II	35 - 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Das *National Institute of Health* (NIH) hat 1991 sowohl zur Behandlung der Adipositas Grad III als auch der Adipositas Grad II mit Adipositas-assoziierten Komorbiditäten (z.B. arterielle Hypertonie, Typ-2 Diabetes, Schlaf-Apnoe-Syndrom) die Adipositaschirurgie als Mittel der Wahl

bezeichnet (NIH conference, 1991). Für diese Formen der Adipositas hatte sich gezeigt, dass sich unter konservativer Therapie geringe bis gar keine Langzeiterfolge zeigen (Ayyad und Andersen, 2000). Diese Formen der Adipositas werden heutzutage unter dem Begriff „Morbide Adipositas“ zusammengefasst.

Zwischen Männern und Frauen, aber auch innerhalb der Geschlechter, gibt es typische Fettverteilungsmuster, die mit unterschiedlichen gesundheitlichen Risiken einhergehen. So spricht man von der zentralen Adipositas mit „androider“ Fettverteilung, der sogenannten Apfelform der Adipositas, die besondere metabolische und kardiovaskuläre Risiken birgt. Im Gegensatz hierzu steht die „gynoid“ Birnenform mit betonten Fettdepots im Bereich der Hüften und Oberschenkel; diese Form der Adipositas ist entsprechend mit geringeren metabolischen und kardiovaskulären Risiken verbunden. Eine weitere Unterscheidung erfolgt anhand des Waist-to-hip-Ratio (WHR, Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang). Der Taillenumfang bzw. der Bauchumfang wird zwischen Unterrand des Rippenbogens und Oberrand des Beckenknochens gemessen, da der Bauchnabel bei ausgeprägter abdomineller Adipositas weit nach unten sinken kann. Ein erhöhtes Risiko wird bei Männern ab einem Bauchumfang von über 94 cm, ein deutlich erhöhtes Risiko ab 102 cm festgestellt. Die entsprechenden Grenzwerte für Frauen liegen bei 88 bzw. 98 cm (Lean et al., 1995, Weiner, 2010).

Entwicklung der Adipositas-Prävalenz

Die neueste Analyse der IASO/IOTF (International Association for the Study of Obesity/International Obesity Taskforce) auf dem Jahr 2010 schätzt, dass etwa 1,0 Milliarden erwachsene Menschen Übergewicht haben (BMI 25–29,9 kg/m²) und weitere 475 Millionen Menschen adipös sind. Global sind bis zu 200 Millionen Kinder im Schulalter entweder übergewichtig oder adipös, von denen 40 bis 50 Millionen als adipös gelten. In den 27 Staaten der Europäischen Union sind etwa 60% der Erwachsenen und über 20% der Kinder im Schulalter übergewichtig oder adipös. Das entspricht etwa 260 Millionen Erwachsenen und über 12 Millionen Kinder, die entweder übergewichtig oder adipös sind (IASO, 2010).

In den U.S.A. verdoppelte sich die Prävalenz der Adipositas (BMI > 30 kg/m²) zwischen den Jahren 1980 und 2004, mit der Folge, dass 2004 bereits mehr als 30% der US-amerikanischen Bevölkerung als adipös klassifiziert wurden (Flegal, 2005, Ogden et al., 2006). Eine detaillierte Analyse der Prävalenz der Adipositas in den einzelnen Bundesstaaten der U.S.A. in den Jahren 1991 bis 2000 ergab, dass 1991 nur 4 der teilnehmenden Staaten eine Adipositas-Prävalenz von 15% und mehr aufwiesen, wohingegen im Jahr 2000 alle Staaten bis auf Colorado Adipositas-Prävalenzen von 15% und mehr hatten. 1991 zeigte keines der teilnehmenden Staaten eine Adipositas-Prävalenz von 20% und mehr, im Jahr 2000 hatten bereits 22 der teilneh-

menden Staaten eine Adipositas-Prävalenz von 20% und mehr. Insgesamt stieg die Adipositas-Prävalenz in den U.S.A. von 1991 bis 2000 um 61% auf 19,8% (Mokdad et al., 2001).

Auch in Deutschland ist Übergewicht und Adipositas weit verbreitet und zeigte über die letzten 20 Jahre einen kontinuierlichen Prävalenzanstieg (Helmert und Strube, 2004). Die Nationale Verzehrsstudie II (NVS) vom Max Rubner-Institut belegte für das Jahr 2006 eine Adipositas-Prävalenz von 20,5% bei Männern und von 21,2% bei Frauen. Das German Metabolic and Cardiovascular Risk Project, eine nationale Querschnittsstudie, die im Jahr 2005 durchgeführt wurde, ergab eine Prävalenz der Adipositas von 23,4%, mit einem Minimum in Bremen von 19,8% und einem Maximum in Sachsen-Anhalt von 28,3%. Auf 100 Patienten mit Adipositas kamen im bundesdeutschen Mittel 50 Patienten mit Typ-2 Diabetes (Hauer et al., 2008). Es zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Adipositas-Prävalenz vom sozialen Status (Einkommen, Schulbildung) sowie von körperlicher Aktivität (Mensink et al., 2005).

Eine ganze Reihe von Studien, die den sozioökonomischen Status im Verhältnis zum BMI untersuchten, zeigten, dass Arbeitslosigkeit, niedriges Einkommen und soziale Isolation in hohem Maße mit Übergewicht und insbesondere mit Adipositas assoziiert sind (Sobal und Stunkard, 1989). Dieser Zusammenhang wurde insbesondere für Frauen beschrieben, bei Männern gab es widersprüchliche Daten (Sarliio-Lähteenkorva et al., 2004). Allerdings wird dieser Zusammenhang in neueren Studien zunehmend kritisch gesehen. Aktuell zeigen die Einkommensstärksten Gruppen die höchsten Zuwachsraten an Adipositas, sodass es zunehmend zu einer Abflachung der inversen Beziehung von Einkommen und BMI kommt (Chang und Lauderdale, 2005).

Aufgrund der Zunahme der Adipositas-Prävalenz wird es erstmals seit 50 Jahren zu einer Verkürzung der Lebenserwartung kommen, die ganz wesentlich auf eine Adipositas-assoziierte erhöhte Prävalenz der Folgeerkrankungen wie Typ-2 Diabetes, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Schlaganfall und verschiedene Formen maligner Tumorerkrankungen zurückzuführen ist (Olshansky, 2005).

Trotz vieler wissenschaftlich fundierter Behandlungsstrategien, ist der mittel- bis langfristige Erfolg konservativer Adipositas-therapien unzureichend. Nur 15% aller Menschen mit Adipositas Grad 1 und Grad 2 sind in der Lage, substantiell abzunehmen und das erreichte Gewicht über mehr als fünf Jahre zu halten. Eine Adipositas Grad 3 kann mit konservativen Verfahren nur selten befriedigend therapiert werden (Hauer et al., 2008).

Ätiologie und Pathogenese der Adipositas

Adipositas ist eine chronische Erkrankung, der ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt. Ursache ist eine gestörte Balance zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch (Weiner, 2010). An der Entwicklung der Adipositas sind genetische Faktoren, Verhaltensmuster, Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüsse und deren Wechselwirkungen beteiligt (Blüher und Hamann, 2008). Zu Adipositas kann es kommen, wenn langfristig eine positive Energiebilanz besteht, wobei inadäquat hohe Energiezufuhr und Bewegungsmangel bei genetisch prädisponierten Personen die Hauptursache für den Anstieg des Körpergewichts sind (Blüher und Hamann, 2008). Durch Familien- und Zwillingsstudien konnte bewiesen werden, dass die vererbliche Komponente eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Adipositas spielt. Es fand sich an gemeinsam oder getrennt aufgewachsenen Zwillingen, dass 60-80% der Varianz des BMI genetisch bedingt sind (Stunkard et al., 1990) und dass eineiige Zwillinge jeweils ähnlich auf eine Unter- oder Überernährung reagieren (Bouchard et al., 1990). Trotzdem sind die entscheidenden genetischen Veränderungen bisher kaum identifiziert (O'Rahilly, 2009).

Es gibt eine Reihe von seltenen genetischen Erkrankungen, die mit Adipositas assoziiert sind. Chromosomenaberrationen oder Mutationen einzelner Gene können die Ursache sein. Die häufigste syndromale Form der Adipositas ist das Prader-Labhart-Willi-Syndrom mit einer Häufigkeit von einem Kind auf 10.000 bis 25.000 Neugeborenen (Hamann et al., 2003). Es handelt sich um einen meist spontan auftretenden und nicht vererbten Gendefekt auf dem Chromosom 15; dabei gibt es verschiedene Ausprägungen des Defektes, wobei die vier wesentlichen Krankheitssymptome (Muskelschwäche, ungezügelter Fresssucht, starkes Übergewicht und unterentwickelte Geschlechtsmerkmale) bei allen Betroffenen vorhanden sind. Die Hyperphagie beginnt in der Regel erst im zweiten bis dritten Lebensjahr (Hamann et al., 2003). Das Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom kommt mit 1:125.000 Neugeborenen in der Europäischen Bevölkerung deutlich seltener vor, wird autosomal rezessiv vererbt und ist ein weiteres Beispiel einer seltenen syndromalen Form der Adipositas. Weitere angeborene Erkrankungen mit syndromaler Adipositas sind das Cohen-Syndrom, das Alström-Syndrom und das Fröhlich-Syndrom. Dabei gibt es keine Hinweise darauf, dass die Gene, die für diese Erkrankungen von ursächlicher Bedeutung sind, auch für die weitaus häufigere nicht-syndromale Adipositas eine Rolle spielen (Hamann et al., 2003). Mitte der 1990er Jahre wurden die ersten humanen Defekte in einzelnen Genen entdeckt, die zu Adipositas ohne die für die Syndrome typischen Entwicklungsverzögerungen führen (Blüher, 2010). Der erste Nachweis einer Deletion im Leptin-Gen gelang dabei in einer pakistanischen Familie, bei der die betroffenen Kinder aufgrund sehr niedriger zirkulierender Leptin-Konzentrationen eine ausgeprägte Hyperphagie entwickelten, die bereits in den ersten Lebensmonaten zur Adipositas führte (Montague et al., 1997). Bei diesen Kindern führte eine regelmäßige Leptin-Injektion zur Normalisierung des Körpergewichts und der metabolischen Störungen (Farooqi et al., 1999). Weitere monogenetische Erkrankungen

sind mittlerweile identifiziert worden, sie sind jedoch sehr selten und manifestieren sich vor allem im Kindesalter. Mit einer Prävalenz von bis zu 5% sind Mutationen im Melanocortin-Rezeptor-4-Gen (MC4R-Gen) die häufigste Ursache einer frühkindlichen Adipositas (Hebebrand et al, 2003).

In den letzten Jahren ist es möglich geworden, durch genomweite Assoziationsstudien in sehr großen Untersuchungskollektiven die häufigeren Varianten zu identifizieren, die den Unterschieden in der Ausprägung der Adipositas in der Normalbevölkerung zugrunde liegen (Blüher, 2010). So wurde eine Variante im sogenannten FTO-Gen identifiziert, die eng mit einem erhöhten BMI bei Kindern und Erwachsenen assoziiert ist (Frayling et al., 2007). Die Träger der Risikovariante im FTO-Gen haben einen verstärkten Appetit und eine messbar erhöhte tägliche Nahrungsaufnahme (Cecil et al., 2008).

Essstörungen

Essstörungen sind zum Teil durch Nahrungsverweigerung, zum Teil aber auch durch eine übermäßige Nahrungsaufnahme gekennzeichnet (Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, 2010, Seite 6). Von großer klinischer und gesellschaftlicher Relevanz sind die klassischen Essstörungen Anorexia nervosa und Bulimia nervosa. Die Anorexia nervosa, eine Erkrankung zumeist des weiblichen Geschlechts, stellt eine schwer zu behandelnde psychische Störung dar, die häufig chronifiziert und auch einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen kann. Die 12-Jahres-Letalität liegt bei ca. 10% und ist damit weit höher als die bei Depression oder Schizophrenie. Patientinnen mit einer Anorexia nervosa streben danach, extrem dünn zu sein und verweigern folglich eine normalgesunde Ernährung. Das klinische Erscheinungsbild der Bulimia nervosa ähnelt in mancher Hinsicht der Magersucht. So haben auch die an einer Bulimia nervosa leidenden Menschen eine ausgeprägte Angst davor, an Gewicht zuzunehmen, aber die Nahrungsverweigerung ist – abgesehen von Phasen intermittierender Fastens – moderat. Stattdessen stehen für die Betroffenen die immer wiederkehrenden Essanfälle gefolgt von Maßnahmen gegen eine Gewichtszunahme (z.B. Erbrechen) im Zentrum der Störung (Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, 2010, Seite 1).

Von besonderer Bedeutung für die Adipositas ist die Binge-Eating-Störung. Menschen, die an einer Binge-Eating-Störung leiden, zeigen wie Patienten mit Bulimia nervosa episodisch ein anfallartiges Essverhalten, allerdings setzen sie keine Maßnahmen ein, um einer Gewichtszunahme vorzubeugen (Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, 2010, Seite 6). An einer Binge-Eating-Störung erkrankte Patienten – dies sind zu etwa zwei Drittel Frauen und zu etwa einem Drittel Männer – sind häufig übergewichtig oder adipös. Die

Binge-Eating-Störung zeigt eine 1-Jahres-Prävalenz für Frauen von ca. 1,6% und für Männer um die 0,8%. Fallstudien im Kindes- und Jugendalter zeigen Häufigkeiten zwischen 1% und 3%. Dabei sind Mädchen etwas häufiger betroffen als Jungen (Nicholls et al., 2000; Marcus und Kalarchian, 2003). Im Verlauf der Pubertätsentwicklung nimmt die Häufigkeit der Binge-Eating-Störung beim weiblichen Geschlecht zu und ist bereits beim Jugendlichen häufig mit Übergewicht oder mit Adipositas assoziiert. Bei adipösen Jugendlichen wird „Binge Eating“ in einer Häufigkeit von 20-30% gefunden, ohne dass alle Kriterien für eine Binge-Eating-Störung erfüllt sind (Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, 2010, Seite 15). Mit einer Binge-Eating-Störung muss man bei bis zu 25% der Patienten vor Adipositaschirurgie rechnen, wobei diese Gruppe im Vergleich zu Patienten ohne Binge-Eating-Störung eine deutlich erhöhte psychische Komorbidität aufweist (Mühlhans et al., 2009). In einer Studie bei Jugendlichen, die aufgrund extremer Adipositas an einer Langzeitrehabilitationsmaßnahme teilnahmen, litten sogar 57% der Mädchen und 35% der Jungen an „binge eating“ (Ackard et al., 2007).

Es gibt eine Reihe weiterer Essstörungen, die oft Symptome der drei Hauptstörungen (Anorexia nervosa, Bulimia nervosa und Binge-Eating-Störung) enthalten, aber auch zusätzliche, vor allen Dingen „subklinische“ Essstörungen beinhalten (Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, 2010, Seite 16). Dazu gehören z.B. Essstörungen wie „Sweet-Eating-Syndrom“ oder „Night-Eating-Syndrom“. Die psychische Komorbidität ist jedoch bis auf wenige Krankheitsbilder wie z.B. die Bulimia nervosa kein geeigneter Parameter für die Indikationsstellung zur Operation (Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositas therapie, 2010, Seite 10).

Adipositas und Lebensqualität

Adipositas und Depressionen treten häufig vergesellschaftet auf. In der Alameda County Studie wurden Daten von mehr als 2.000 Teilnehmern über 5 Jahre hinweg ausgewertet. Eine zu Studienbeginn bestehende Adipositas erhöhte das Risiko, innerhalb von 5 Jahren an Depressionen zu erkranken. Umgekehrt traf dies nicht zu: Menschen, die bei Beginn der Untersuchung an Depressionen litten, hatten in diesem Zeitraum kein erhöhtes Risiko für Adipositas (Roberts et al., 2003, Weight Watchers, 2005). Anhand einer epidemiologischen Studie an U.S.-amerikanischen Erwachsenen ist das Risiko der Entwicklung von seelischen Erkrankungen und Angstzuständen bei Menschen mit einem BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ um etwa 25% erhöht gegenüber Menschen mit einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ (Simon et al., 2006).

Übergewicht und Adipositas haben negative Auswirkungen auf gesundheitsbezogene Lebensqualität, mentales Wohlbefinden und psychosoziale Funktionen (Weight Watchers, 2005). In ei-

ner Studie wurden therapeutisch induzierte Gewichtsveränderungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität übergewichtiger und adipöser Patienten (mittlerer BMI 41 kg/m², Spannweite 29 bis 64 kg/m²) bezogen (Engel et al., 2003). Es zeigte sich einerseits eine lineare inverse Beziehung zwischen dem Gewicht und der Lebensqualität. Andererseits fand sich, dass Studienteilnehmer mit höhergradiger Beeinträchtigung der Lebensqualität ausgeprägtere Verbesserungen während der Gewichtsabnahme erlebten, aber auch ausgeprägtere Verschlechterungen während der Gewichtszunahme.

Die Auswirkungen der Adipositas auf psychosoziale Funktionen, geistiges Wohlbefinden und seelische Erkrankungen wie Angst und Depressionen wurden an über 13.000 Teilnehmern der Swedish Obesity Subject Study (SOS-Studie) sowie der XENDOS-Studie, einer schwedischen Diabetes-Präventionsstudie, untersucht (Karlsson et al., 2003). Teilnehmer wurden unter anderem befragt, ob und in welchem Maße sie sich durch ihr Übergewicht bei bestimmten sozialen Aktivitäten eingeschränkt fühlen, z.B. bei privaten Treffen, bei Teilnahme an Kursen, beim Einkaufen von Kleidung, beim Baden im Schwimmbad oder bei intimen Beziehungen. Anhand einer Adipositas-bezogenen Problem-Skala stellten sie fest, dass Adipositas beträchtliche negative Wirkungen auf psychosoziale Funktionen hat, und dass dies zu einem deutlich geringeren Wohlbefinden sowie zu vermehrtem Auftreten von Angstzuständen und Depressionen beiträgt. Eine Gewichtsreduktion führte zur Verbesserung von psychosozialen Funktionen und von Wohlbefinden. Die Wirkung war umso ausgeprägter, je stärker die Gewichtsabnahme war (Karlsson et al., 2003, Weight Watchers, 2005).

Bei morbid adipösen U.S.-amerikanischen Kindern und Jugendlichen (Alter 5 bis 18 Jahre, Mittelwert 12 Jahre), die zur Bewertung ihrer Adipositas in ein akademisches Kinderkrankenhaus eingewiesen wurden, fand sich eine hochsignifikant erniedrigte gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL) in allen Bereichen der physischen, psychosozialen, emotionalen, sozialen und schulischen Funktionen gegenüber gesunden Kindern und Erwachsenen. In früheren Studien hatte die Arbeitsgruppe um Varni herausgefunden, dass Kinder und Jugendliche mit der Diagnose Krebs unter laufender Chemotherapie die niedrigsten QOL-Werte hatten im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen mit juveniler rheumatoider Arthritis, Typ-1 Diabetes mellitus oder angeborenen Herzerkrankungen (Varni et al., 2002, Varni et al., 2003, Uzark et al., 2003). Überraschenderweise fand sich, dass Kinder und Jugendliche mit morbid adipöser Adipositas eine Reduktion der Lebensqualität haben, die größenordnungsmäßig vergleichbar ist mit Kindern und Jugendlichen, die an Krebs erkrankt sind (Schwimmer et al., 2003).

Adipositas-assoziierte Morbidität und Letalität

Die Letalität von übergewichtigen und adipösen Menschen steigt steil mit dem BMI gegenüber normgewichtigen Menschen an (Flegal et al., 2005, Calle et al., 1999). Das relative Sterberisiko bezüglich aller Todesursachen steigt bei einem BMI ≥ 40 kg/m² auf über das Doppelte gegenüber normalgewichtigen Menschen an (Calle et al., 2005). Adipositas im Erwachsenenalter ist mit einer Reduktion der Lebenserwartung von ungefähr 7 Jahren assoziiert, sowohl bei Männern als auch bei Frauen und unabhängig davon, ob es sich um Raucher oder Nichtraucher handelt (Peeters et al., 2003). Die Größenordnung dieses Verlustes an Lebensjahren ist ähnlich hoch wie die durch Rauchen bedingte Reduktion der Lebenserwartung (Peeters et al., 2003). Es wurde anhand großer Statistiken errechnet, dass die Reduktion der Lebenserwartung in Abhängigkeit von der Rasse und dem BMI bis zu 20 Lebensjahre betragen kann und dass ein weißer Mann im Alter von 20 bis 30 Jahren mit einem BMI von über 45 kg/m² etwa 13 Jahre seines Lebens verlieren wird, eine gleich alte weiße Frau etwa 8 Jahre (Fontaine, 2003).

Ein erhöhter BMI ist mit einem erhöhten Risiko eines Herzversagens vergesellschaftet. Untersuchungen der Teilnehmer der Framingham Heart Study zeigte, dass adipöse Teilnehmer im Vergleich zu normalgewichtige Teilnehmer eine Verdoppelung des Risikos eines Herzversagens hatten, und dass das Risiko überproportional zunahm bei einem BMI >40 kg/m² (Kenchiah, 2002). Die kardiovaskuläre Mortalität stieg bei Frauen mit einer Adipositas Grad I um 40% und bei Frauen mit einer Adipositas Grad III um über 110% an (McTigue et al., 2006).

Auch die Karzinom-bedingte Mortalität steigt mit dem BMI steil an. In einer prospektiven Studie an mehr als 900.000 U.S.-amerikanischen Teilnehmern, die zu Beginn der Studie frei von Karzinomen waren, fand sich bei einem follow-up von 16 Jahren eine um 52% bzw. 62% erhöhte Karzinom-bedingte Todesrate bei den männlichen bzw. weiblichen Teilnehmern (Calle et al., 2003). Auf der Basis dieser Daten wurde geschätzt, dass die Adipositas in den U.S.A. bei Männern für 14% und bei Frauen für 20% aller Karzinom-bedingten Todesfälle ursächlich verantwortlich zu machen ist (Calle et al., 2003). Interessanterweise waren fast alle Formen der malignen Erkrankungen von diesem Trend betroffen; die einzige signifikante Ausnahme bildete das Bronchialkarzinom.

Es gibt mittlerweile eine Reihe von kontrollierten Studien, die das Langzeitüberleben von Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen, mit einer nicht-operierten Kontrollgruppe verglichen. Einige wichtige Studien sind im folgenden aufgeführt:

Studie	OP-Verfahren	Follow-up (Jahre)	Reduktion der Letalität
Mac Donald et al., 1997	RYGB	9	88%
Flum et al., 2004	RYGB	4,4	33%
Christou et al., 2004	RYGB	5	89%
Sowemimo et al., 2007	RYGB	4,4	50%
Peeters et al., 2007	Magenband	12	72%
Adams et al., 2007	RYGB	8,4	40%
Sjöström et al., 2007	verschiedene	14	31%
Perry et al., 2008	verschiedene	2	48%/34%

In zwei dieser Studien wurden Patienten verglichen mit anderen Patienten, die für eine bariatrische Operation evaluiert worden waren, die aber kurzfristig aus verschiedenen Gründen (z.B. fehlende Kostenübernahme der Krankenkasse) von einer Operation Abstand nahmen (Mac Donald et al., 1997, Sowemimo et al., 2007). In den sechs anderen Studien wurden Vergleiche mit einer „gematchten“ Kohortengruppe durchgeführt (Flum et al., 2004, Christou et al. 2004, Peeters et al., 2007, Adams et al., 2007, Sjöström et al., 2007, Perry et al., 2008). Perry et al. unterschieden in ihrer Analyse Patienten unter und über 65 Jahre; die Reduktion der Letalität war selbst bei den Patienten über 65 Jahre zum Zeitpunkt der Operation mit 34% noch bedeutsam. Die verminderte Letalität beruhte vor allem in einer Abnahme von Todesfällen durch Herzinfarkte, Diabetes und maligne Erkrankungen (Christou et al., 2004, Adams et al., 2007, Sjöström et al., 2007). Adams et al. fanden jedoch auch, dass bariatrische Chirurgie mit einem 58%-igem Anstieg in der Letalitätsrate von nicht Krankheits-bedingtem Tod wie Unfälle und Suizid verknüpft war.

Metabolisches Syndrom

Die Kombination von metabolischen Störungen, heute als Metabolisches Syndrom bezeichnet, wurde erstmals in den 20er Jahren des vorigen Jahrhunderts als Zusammentreffen von arterieller Hypertonie, Hyperglykämie und Hyperurikämie beschrieben (Kylin, 1923). Seitdem wurde der Begriff vielfach verändert und neu definiert (Alberti et al., 2006). Die klinische Bedeutung dieses Syndroms besteht darin, dass Patienten, die die Kriterien des Metabolischen Syndroms erfüllen, ein dreifach erhöhtes Risiko einer koronaren Herzerkrankung haben, einhergehend mit einer signifikanten Erhöhung (12% versus 2%) der kardiovaskulären Letalität (Isomaa et al., 2001, Lakka et al., 2002). Die aktuelle Definition beinhaltet, dass ein Patient mit Metabolischem Syndrom neben einer abdominellen Adipositas die Kombination von mindestens 2 von 4 zusätzlichen Faktoren aufweist: erhöhte Triglycerid-Werte, vermindertes HDL-Cholesterol, erhöhter arterieller Blutdruck sowie erhöhter Nüchternblutzucker (Alberti et al., 2006). Es handelt sich nicht um ein eigenständiges Krankheitsbild, sondern um einen Cluster kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Sozioökonomische Aspekte des Typ-2 Diabetes mellitus und der morbidem Adipositas

Eine deutsche Fall-Kontroll-Studie mit über 25.000 Patienten belegt, dass die reinen Diabetes-abhängigen Kosten bei Diabetikern in Deutschland über 3.800 Euro pro Jahr betragen (Köster, 2004). Die direkten Kosten für die Grunderkrankung und die Komplikationen des Diabetes betragen dabei im Mittel etwas mehr als 2.500 Euro pro Jahr. Die direkten Kosten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus liegen sogar durchschnittlich bei über 6.000 Euro pro Jahr (Köster, 2004). Die auf das gesamte Leben hochgerechneten Kosten für die Behandlung des Typ-2 Diabetes wurden in den U.S.A. auf 172.000 US\$ für einen Patienten geschätzt, wenn der Diabetes im Alter von 50 Jahren diagnostiziert wird und auf 305.000 US\$, wenn der Diabetes im Alter von 30 Jahren diagnostiziert wird (Zhuo et al., 2010). Diese Schätzung umfasst sowohl die direkten medizinischen Kosten für die Behandlung des Diabetes und der diabetischen Komplikation als auch die indirekten Kosten, verursacht durch Abwesenheit von der Arbeit, verminderter Arbeitsproduktivität, körperlicher Behinderung und frühzeitigem Tod. Über 60% der Kosten entstanden innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung.

In einer großen Fall-Kontroll-Studie aus den U.S.A. konnte gezeigt werden, dass der *return on investment* nach bariatrischer Chirurgie innerhalb von zwei bis vier Jahren erfolgt (Crémieux et al., 2008). Es handelte sich dabei um ein Patientengut von morbid adipösen Patienten, davon hatten lediglich 18,4% Typ-2 Diabetes. Es wurde dargestellt, dass die Krankenkassen durch die Effekte der bariatrischen Chirurgie signifikante Kostenersparnisse erwarten können, und dies

schon bei überwiegend nicht-diabetischen übergewichtigen Patienten. Eine weitere Arbeit aus Kanada analysiert neben der Langzeit-Letalität und -Morbidity nach bariatrischer Chirurgie den Einfluss der bariatrischen Chirurgie auf die Kosten für das Gesundheitssystem (Christou et al., 2004). Gegenüber einer Kontrollgruppe fanden sich deutlich gesenkte Kosten für das Gesundheitssystem, der *return on investment* betrug in dieser Arbeit ebenfalls weniger als fünf Jahre. Auch hier handelte es sich um Patienten mit morbidem Adipositas.

In drei Arbeiten wurde die Kosteneffektivität der bariatrischen Chirurgie bei Patienten mit morbidem Adipositas spezifisch bei Typ-2 Diabetes untersucht (Keating et al., 2006, Hoerger et al., 2005, Picot, 2006). Alle drei Studien (aus Australien, U.S.A. und U.K.) kamen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass die bariatrische Chirurgie entweder sehr kosteneffektiv oder sogar überragend (*dominant*) war als Therapie des Typ-2 Diabetes im Vergleich zur Standardtherapie (IDF, 2011). Die Studienanalysen waren sehr konservativ (IDF, 2011). „Kosteneffektiv“ bedeutete, dass Gesundheitsgewinne zu einem akzeptablen Preis erreicht wurden, „überragend“ bedeutet, dass die Intervention sowohl Kostenersparnis als auch Gesundheitsgewinne über die Lebenszeit der Kohorte generierte (IDF, 2011).

Konservative Therapie der Adipositas

Zu einer erfolgreichen konservativen Behandlung von Übergewicht und Adipositas gehören ein interdisziplinärer Ansatz und ein multiprofessionelles qualifiziertes Team (Hauer et al., 2000). Bausteine der konservativen Therapie beinhalten Ernährungstherapie, Bewegungstherapie und Psychotherapie.

Grundsätzlich gelingt eine längerfristige Gewichtsreduktion durch ein ausreichend hohes Energiedefizit (Weiner, 2010). Vergleiche verschiedener Diätformen konnten bisher bezüglich des Gewichtserfolgs allein keinen klaren Vorteil einer Maßnahme gegenüber einer anderen belegen (Dansinger et al., 2005). Nach einem Jahr betrug der mittlere Gewichtsverlust 2,1 kg nach Atkins-Diät, 3,2 kg nach Zone-Diät, 3,0 kg nach Weight Watcher Diät und 3,3 kg nach Ornish-Diät. Die Abbruchraten lagen bei 48%, 35%, 35% und 50%. Jede Diät reduzierte den LDL/HDL-Cholesterin-Quotienten signifikant um ungefähr 10%, ohne Auswirkung auf den arteriellen Blutdruck und den Blutzucker. Eine weitere Studie über 24 Monate zeigte einen mittleren Gewichtsverlust von 2,9 kg nach Fett-reduzierter Diät, von 4,4 kg nach mediterraner Diät und von 4,7 kg nach Kohlenhydrat-reduzierter Diät; die Abbruchraten innerhalb von 24 Monaten lagen bei 9%, 14% und 22% (Shai et al., 2008). In der Untergruppe der Diabetiker fielen sowohl der Nüchternblutzucker als auch das Nüchtern-Insulin sowie der HOMA-IR-Wert (Homöostasis Model Assessment for insulin resistance, eine Labormethode zur Bestimmung der Insulinresistenz) signifikant in der Gruppe der Teilnehmer mit mediterraner Diät am meisten ab. Die langfristige

Akzeptanz einer Ernährungsform ist ein wichtiger Schlüssel für den dauerhaften Erfolg einer Diät; die alimentären Vorlieben des Patienten sollten berücksichtigt werden, weil sonst die Nachhaltigkeit nicht gewährleistet werden kann (Weiner, 2010). Formulardiäten allein können für eine begrenzte Zeit, z.B. vor geplanten bariatrischen Eingriffen, eine rasche und relativ hohe Gewichtsreduktion erzielen bei gleichzeitig guter Abnahme des Leberfetts. Längerfristig bergen sie jedoch die Gefahr, den Grundumsatz zu drastisch zu reduzieren mit der Folge einer erneuten raschen Gewichtszunahme (Weiner, 2010).

Durch einen erhöhten Energieverbrauch trägt vermehrte körperliche Aktivität vor allem zur Gewichtserhaltung bei. Um deutlich Gewicht zu reduzieren, ist ein zusätzlicher Energieverbrauch von ca. 2500 kcal/Woche erforderlich (Jeffery et al., 2003). Das entspricht einem Umfang von mindestens fünf Stunden zusätzlicher körperlicher Bewegung in der Woche. Um einen realen Erfolg zu erzielen, ist schon allein aus diesen nur schwer einzuhaltenden Vorgaben eine Verknüpfung mit einer Reduktionskost anzustreben. Die Kombination ist der einzelnen Maßnahme gegenüber deutlich überlegen (Weiner, 2010). Insbesondere schwer adipöse Patienten weisen häufiger gewichtsbedingte körperliche Einschränkungen auf, welche ihnen nur eine eingeschränkte oder gar keine Teilnahme an Bewegungsprogrammen erlauben. Gehsportarten sind bei vorbestehenden degenerativen Schäden an den tragenden Gelenken häufig kontraindiziert, und Radfahren ist wegen hohen Satteldrucks, Balanceproblemen und Sturzgefahr nur eingeschränkt praktikierbar. Schwimmen ist aus Schamgefühl nicht immer durchführbar (Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositas therapie, 2010, Seite 14).

Ob und welche psychischen Erkrankungen einen negativen Prädiktor bzw. eine Kontraindikation für eine operative Maßnahme darstellen, ist derzeit noch nicht ausreichend gut belegt (DeZwaan et al., 2007). Kernelemente der meist verhaltenstherapeutisch oder systemtherapeutisch orientierten Behandlung der Adipositas sind Motivationsarbeit, Selbstbeobachtung (z.B. über Essprotokolle, Kontrolle von Essreizen), Stabilisierung von neuem Essverhalten, Problemlösetraining und Rückfallprophylaxe. Der Betroffene soll lernen, seine Krankheit und deren psychosoziale Folgen zu verstehen und zu bewältigen (Weiner, 2010). Eine Psychotherapie wird vor allem empfohlen, wenn eine Essstörung oder eine Psychopathologie (z.B. Depression, Ängstlichkeit) vorliegt (Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositas therapie, 2010, Seite 16).

Ein multimodales Therapiekonzept aus Verhaltenstherapie und Lifestyle-Modifikationen kann kurzfristig zu einer Gewichtsreduktion von 10% führen; auf lange Sicht sind die Ergebnisse aber ohne längerfristig angelegte Nachsorgeprogramme, die zu einer dauerhaften Verhaltensänderung der Patienten im Alltag beitragen und damit einer erneuten Gewichtszunahme entgegen treten können, enttäuschend (Becker et al, 2007).

III ADIPOSITASCHIRURGIE

Ausgehend von der Beobachtung einer starken Gewichtsabnahme bei Patienten nach ausgedehnter Dünndarmresektion wurde von Hendriksson erstmals gezielt eine Dünndarmresektion zur Behandlung der morbid Adipositas durchgeführt (Hendriksson, 1952, Buchwald und Williams, 2004). Diese Operation, die an drei Frauen vorgenommen wurde, funktionierte erstaunlich gut. Die Patientinnen wurden alle über 80 Jahre alt und bedurften keiner besonderen medizinischen Betreuung (Hell und Miller, 2000). Aufgrund der Irreversibilität dieses Eingriffs und der daraus resultierenden mangelnden Akzeptanz wurde dieses Verfahren nicht weiter verfolgt.

Um die Irreversibilität der Resektion zu umgehen, wurde erstmals 1954 bei einer jungen Frau mit 174 kg Körpergewicht ein jejun-ilealer Bypass (JIB) angelegt (Kremen et al., 1954). Das Prinzip dieser Operation wurde zum klassischen malabsorptiven Eingriff. Die kritische Länge eines funktionierenden Dünndarmes liegt zwischen 40 und 50 cm. Wird diese Länge unterschritten, so erhöhen sich die Komplikationen von Seiten der Malabsorption. Wird sie überschritten, so führt dies in der Regel zu einem inadäquaten Gewichtsverlust. Obwohl der Erfolg in Bezug auf den Gewichtsverlust als gut zu bezeichnen war, zeigten viele Patienten schwerwiegende Komplikationen, in Form von unkontrollierbaren Diarrhöen, schweren Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten, Kalzium-Oxalat-Nephropathien sowie Leberversagen, die eine Rückoperation erforderlich machten. Die verschiedenen Modifikationen des jejun-ilealen Bypasses wurden wegen der hohen Komplikationsraten letztendlich alle verlassen (Griffen et al., 1983).

Erstmals wurde 1967 der Magenbypass zur Therapie der morbid Adipositas empfohlen (Mason und Ito, 1967). Dabei wird der Magen im Bereich des Fundus vom Restmagen separiert und der kleine Fundus-„Pouch“ mit einer hochgezogenen Jejunumschlinge anastomosiert. Das Konzept dieses Eingriffs basierte auf der klassischen Beobachtung des Gewichtsverlustes nach subtotaler Gastrektomie. Der kleine Magenrest vermittelt ein unmittelbares Völle- und Sättigungsgefühl nach Zufuhr kleiner Mengen fester Nahrung und bei Zufuhr von Zucker den Nebeneffekt eines Frühdumping-Syndroms. Die Gastrojejunostomie wurde ursprünglich als Schlinge mit oder ohne Fußpunktanastomose angelegt und seit Beginn der Achtzigerjahre hauptsächlich als Roux-Y-Anastomose. Des Weiteren wird von zahlreichen Autoren das Anlegen eines Bandes am kleinen Magenpouch oral der Gastrojejunostomie empfohlen (z.B. als verstellbares Band oder als Fobi-Ring), um die unvermeidliche Überdehnung der Anastomosen durch zusätzliche Restriktion zu verhindern (Fobi et al, 1998). Im Laufe der Jahre wurden eine Reihe von methodischen Modifikationen durchgeführt. Diese betrafen hauptsächlich die Form und Größe des Magenpouches, von der man inzwischen zur Überzeugung gekommen ist, dass er nicht mehr als 20 cm³ betragen sollte, sowie den Durchmesser des Magenauslasses, der

nicht mehr als 12 mm betragen sollte, aber auch die Länge der Roux-Y-Schlinge, die heutzutage in der Regel zwischen 50 und 150 cm beträgt (Hell und Miller, 2000).

Die häufige Bildung von Ulcera am Magen und an der Anastomose, aber auch Mangelzustände für Eisen und andere Mikronährstoffe, veranlassten Mason dazu, die Gastroplastik als technisch einfachere Alternative zum Magenbypass zu entwickeln (Mason, 1982). Es war der erste rein restriktiv wirkende Eingriff. Bei der ursprünglichen horizontalen Gastroplastik kam es allerdings nach anfänglicher Gewichtsabnahme in kurzer Zeit zu einer Überdehnung der verbliebenen Verbindung und einer raschen Gewichtszunahme. Erst mit der Modifikation einer vertikalen anstatt einer horizontalen Teilung des Magens haben sich erste Langzeiterfolge eingestellt, da die Magenwand an der kleinen Krümmung durch eine viel dickere Muskelschicht gegen Überdehnung besser geschützt ist. Weiterhin wurde der Auslass oder Verbindungskanal zusätzlich von außen durch einen Ring oder ähnliches verstärkt: Silastic-Ring-verstärkte Gastroplastik nach Eckhout, vertical banded gastroplasty nach Mason (Eckhout et al., 1986, Mason, 1982). Diese Operationsmethoden waren 10 Jahre lang die am häufigsten durchgeführten Eingriffe zur Behandlung der Adipositas (Hell und Miller, 2000). Bis zu 30% Klammernaht-Rupturen, letztendlich aber die Einführung der minimal-invasiven Chirurgie führten zur Renaissance des Magenbypasses in der von Wittgrove et al., 1994 erstmals publizierten Form (Weiner, 2009).

Eine weitere Bemühung, die Operationsmethode des Magenbypasses zu vereinfachen, stellte die Entwicklung des Magenbandes dar. Es handelt sich dabei um ein zirkumgastrisches Band, das zu einer sanduhrförmigen Einengung des proximalen Magens führt. Ursprünglich als starres Gebilde wurde es schon 1976 in den U.S.A. von Wilkinson und später von Molina und in Europa von Kollé zur Anwendung gebracht (Kollé, 1982). Seit Mitte der Achtzigerjahre verbreitete sich diese neue rein restriktive Methode der Adipositaschirurgie vor allem in der im wesentlichen von Kuzmak eingeführten Form des verstellbaren Magenbandes (Kuzmak 1986, Hell und Miller, 2000). Es war letztendlich die Laparoskopie, welche dem Band zum internationalen Durchbruch verhalf (Buchwald und Williams, 2004, Weiner, 2009). Das verstellbare Magenband ist das am wenigsten invasive und am leichtesten reversible bariatrische Operationsverfahren.

Die biliopankreatische Teilung (biliopankreatische Diversion = BPD) wurde Ende der Siebzigerjahre von Scopinaro entwickelt und später modifiziert (Scopinaro et al., 1979). Sie hat eine gewisse Ähnlichkeit mit einem distalen Roux-Y-Magenbypass. Dabei wird zunächst der Dünndarm 250 cm oral der Ileozökalklappe durchtrennt. Zusätzlich wird eine klassische 2/3 Magenresektion durchgeführt. Der distale (alimentäre) Ileumschenkel wird mit dem proximalen Magenrest anastomosiert. Der proximale (biliopankreatische) Jejunumschenkel wird an den distalen Schenkel 50 cm oral der Ileozökalklappe anastomosiert. Dadurch wird die aufgenommene Nahrung erst verspätet mit dem biliopankreatischen Sekret in Verbindung gebracht und damit die Ver-

dauung bzw. die Absorption energiereicher Nahrungsmittel (Fett und Kohlenhydrate) selektiv reduziert. Durch die fehlende Ausschaltung einer Dünndarmschlinge kommt es nicht – wie beim jejun-ilealen Bypass – zu den deletären Komplikationen wie Nierensteinbildung und Leberversagen. Eine Malabsorption von Kalzium, Eisen und wasser- und fettlöslichen Vitaminen erfordert eine adäquate Supplementation. Der BPD ist der effektivste Eingriff in Bezug auf die Gewichtsreduzierung unter allen Operationen mit einer durchschnittlichen lang anhaltenden 80%igen Reduzierung des Übergewichtes (Scopinaro et al., 1996). Eine Modifikation bzw. Fortentwicklung in die Richtung kombinierter restriktiver und malabsorptiver Eingriffe ist die biliopankreatische Diversion mit Duodenalem Switch (BPD-DS). Erste Hoffnungen, dass durch den Verbleib einiger Zentimeter des proximalen Duodenums in der Nahrungspassage die Malabsorption von Eisen, Calcium und Vitaminen vermindert werden kann, haben sich nicht bestätigt. Ob diese Methode eine Verbesserung der originären biliopankreatischen Diversion nach Scopinaro darstellt, ist bislang weder durch vergleichende Studien noch durch Langzeitergebnisse erwiesen (Hell und Miller, 2000).

Inzwischen findet die Schlauchmagenbildung, die zuerst als erster Schritt einer Stufentherapie beim BPD-DS eingesetzt wurde, international auch als singuläres Verfahren eine rasch zunehmende Verbreitung. Es fehlen jedoch noch ausreichende Langzeiterfahrungen. Erste Langzeitergebnisse zeigen, dass etwa 2/3 aller Operierten einen zweiten Eingriff zu einem späteren Zeitpunkt benötigen (Weiner et al, 2007).

IV METABOLISCHE CHIRURGIE

Präambel

Das traditionelle Konzept der bariatrischen Chirurgie (=Adipositaschirurgie) beschäftigt sich mit den verschiedenen operativen Verfahren der Gewichtsreduktion bei morbidem Adipositas. Morbide Adipositas ist mittlerweile international und national als Krankheit anerkannt. Sie ist mit erhöhter Morbidität und Letalität verknüpft und vermindert die Lebensqualität der betroffenen Menschen. Bei „Erschöpfung der konservativen Therapie“ oder ausnahmsweise bei „geringer Erfolgsaussicht der konservativen Therapie“ kann die Indikation zur Operation gestellt werden. (Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositas therapie, 2010). Es hat sich gezeigt, dass als Folge von bariatrischen Operationen viele metabolische Erkrankungen verbessert werden oder verschwinden. Dies betrifft z.B. den arteriellen Bluthochdruck, verschiedene Fettstoffwechselerkrankungen, den Typ-2 Diabetes und viele andere Erkrankungen, die oftmals als Komorbiditäten der morbidem Adipositas angesehen / bezeichnet werden. Operationsverfahren, die das Duodenum und das proximale Jejunum aus der Nahrungspassage ausschalten, führen in einem hohen Maße zu einer dauerhaften Remission des Typ-2 Diabetes mellitus (Rubino und Gagner, 2002). Der Diabetes verschwindet oftmals innerhalb weniger Tage, also zu einem Zeitpunkt, wo die Patienten noch nicht abgenommen haben (Pories et al. 1995). Es hat sich ein neues Arbeitsfeld entwickelt, nämlich das der Diabeteschirurgie bzw. der „Metabolischen Chirurgie des Typ-2 Diabetes“ (metabolic surgery for type 2 diabetes). Ziel ist die komplette Remission des Diabetes (Rubino et al., 2010 b). Bariatrische Operationsverfahren werden nicht mehr nur für die Indikation *Morbide Adipositas* sondern auch für die Indikation *Typ-2 Diabetes* eingesetzt, zunehmend auch bei Patienten, die einen Typ-2 Diabetes haben, aber nicht morbid adipös sind (Fried, 2010).

Operationsverfahren

Bariatrische Chirurgie bei Patienten mit Typ-2 Diabetes und einem BMI >35 kg/m²

1995 erschien die Publikation von Pories et al., die weltweites Aufsehen erregte. 608 Patienten mit morbidem Adipositas unterzogen sich einem Roux-Y-Magenbypass. 165 dieser Patienten hatten einen Typ-2 Diabetes, weitere 165 Patienten einen Prädiabetes. 82,9% der Patienten mit manifestem Diabetes und 98,7% der Patienten mit Prädiabetes erlebten eine Remission mit Normalisierung der Werte von Plasmaglukose, glykosiertem Hämoglobin sowie Insulin (Pories et al., 1995). Pories demonstrierte erstmalig, dass die Remission innerhalb weniger Tage postoperativ stattfand. Weiterhin zeigte er, dass die Remissionsrate abhängig von der Dauer des

Diabetes war (4;6 Jahre versus 1,6 Jahre, $p < 0,04$) und dass die erreichte Euglykämie von langfristiger Dauer war (seine Daten beinhalteten ein follow-up von bis zu 14 Jahren). In einer Übersichtsarbeit trugen Rubino und Gagner 2002 verfügbare Evidenz zusammen, um zu zeigen, dass die Kontrolle des Diabetes nach Magenbypass und Biliopankreatischer Diversion offensichtlich als primäre und unabhängige Effekte durch die veränderte gastrointestinale Morphologie hervorgerufen wird, und nicht als ein sekundärer Effekt der Behandlung des Übergewichtes auftritt (Rubino und Gagner, 2002).

Aktuell gibt es vier bewährte bariatrische Operationsverfahren, für die auch in mittelfristigen und Langzeit-Studien ausreichend Belege existieren über die Sicherheit und die Effektivität des Eingriffs bezüglich Gewichtsabnahme und Verbesserung / Remission des Diabetes, Verbesserung der arterieller Hypertonie und Verbesserung der Hyperlipidämie (Buchwald et al., 2004). Es handelt sich dabei um das LAGB (*laparoscopic adjustable gastric banding* = laparoskopisches verstellbares Magenband), den RYGB (*Roux-en-Y gastric bypass* = Roux-Y-Magenbypass) sowie den BPD mit oder ohne Duodenalen Switch. Für die Beurteilung des Schlauchmagens (*gastric sleeve resection* oder *sleeve gastrectomy*) gibt es noch keine ausreichenden mittelfristigen oder gar langfristigen Ergebnisse. In der Metaanalyse von Buchwald et al., 2004 zeigte sich eine Remissionsrate des Diabetes von 48% nach LAGB, von 84% nach RYGB und von 98% nach BPD/BPD-DS bei einem Übergewichtsverlust von 47%, 62% sowie 70%. Allerdings waren fast alle Studien retrospektiv durchgeführt mit einem follow-up von nur 1-3 Jahren.

Bariatrische Chirurgie bei Patienten mit Typ-2 Diabetes und einem BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$

Da die positive Auswirkung auf den Diabetes im Rahmen von bariatrischen Operationen entdeckt bzw. wiederentdeckt wurde, gibt es vergleichsweise nur wenige Daten für Patienten mit einem BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$, und zwar aus drei Quellen (Rubino et al, 2010 b): Erfahrungen an Patienten ohne morbid Adipositas, die sich z.B. wegen Ulkuserkrankung oder maligner Erkrankung einem Operationsverfahren unterzogen, das Ähnlichkeiten hat zu bestimmten bariatrischen Eingriffen, zum Beispiel Magenresektionen mit proximalen intestinalen Rekonstruktionen (Friedman et al, 1955, Forgacs und Halmos, 1973, Zervos et al., 2010). Zum zweiten gibt es mittlerweile eine Reihe kleinerer Studien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes und ohne morbid Adipositas, die sich einem konventionellen Operationsverfahren der bariatrischen Chirurgie unterzogen mit der primären Indikation Typ 2 Diabetes (siehe die Übersichtsarbeiten von Fried et al., 2010 und von Rubino et al., 2010 b). Dazu gehören wiederum das Magenband, der Magenbypass sowie die Biliopankreatische Diversion mit oder ohne Duodenalen Switch. Zum dritten gibt es verschiedene neuartiger Verfahren, die zurzeit noch als experimentell anzusehen sind, da keine Langzeitergebnisse vorliegen, und nur innerhalb gut kontrollierter Studien durchgeführt werden sollten (Rubino et al., 2010 b). Dazu gehören der duodeno-jejunale Bypass (DJB), der

Magenschlauch, die verschiedenen Formen der Ileum-Transposition sowie der endoluminale duodeno-jejunale Sleeve (Endobarrier®), der interventionell via Gastroskopie eingebracht wird. Ziel dieser Operationsverfahren ist es, eine optimale metabolische Kontrolle zu erreichen mit möglichst geringer Auswirkung auf das Körpergewicht, sodass diese Verfahren auch bei normalgewichtigen Patienten mit Typ-2 Diabetes zur Anwendung kommen können.

Mechanismen der Diabetes-Remission

Es konnte gezeigt werden, dass die Remissionsraten bezüglich des Typ 2 Diabetes bei nicht morbid adipösen Diabetikern etwa gleich hoch sind wie bei morbid adipösen Patienten, die viel mehr Gewicht postoperativ verlieren (Fried et al., 2010, Frenken und Cho, 2011). Dies allein ist schon ein starker Hinweis darauf, dass Gewichtsverlust zumindest nicht die einzige oder wichtigste Determinante der glykämischen Verbesserung ist (Thaler und Cummings, 2009). Überwältigende Evidenz liegt mittlerweile vor, dass operative Verfahren mit Ausschaltung des Duodenums und eines Teils des Jejunum zu einer Verbesserung oder Remission des Diabetes führen, die jenseits von Gewichtsabnahme und reduzierter Kalorienaufnahme liegen (Cummings et al., 2005, Thaler und Cummings, 2009, Rubino et al., 2010). Folgende klinische Beobachtungen unterstützen diese These: Erstens kommt es postoperativ bei den Duodenum-ausschaltenden Verfahren zu einer sehr schnellen Remission des Diabetes, zu einem Zeitpunkt lange bevor eine bedeutsame Gewichtsabnahme stattgefunden hat (Pories et al., 1995). Eine schnelle Diabetes-Remission wird jedoch nie nach rein restriktiven Operationsverfahren wie LAGB oder Bandverstärkte vertikale Gastroplastie (VBG) beobachtet (Sjöström et al., 2004, Dixon et al., 2008). Zweitens findet sich eine deutlich ausgeprägtere Verbesserung der Glukose-Homöostase nach RYGB als nach rein restriktiven Operationsverfahren oder konservativen Gewichtsabnahmen, die mit einem gleichen Gewichtsverlust einhergehen (Laferrère et al. 2008, Lee et al., 2008, Pattou 2007, 2008). Drittens findet sich eine Verbesserung der Glukose-Homöostase bei den experimentellen gastrointestinalen Verfahren, die mit nur geringem oder gar keinem Gewichtsverlust einhergehen. Viertens kommt es selten postoperativ zu dem Phänomen der hyperinsulinämischen Hypoglykämie (Service et al., 2005). Es handelt sich um eine lebensbedrohliche Folgeerkrankung, die vermutlich ausschließlich nach Roux-Y-Magenbypass auftritt und nicht nach BPD/BPD-DS. Das Problem tritt erst spät postoperativ mit einer Latenz von 1-9 Jahren auf und wird nach heutigem Wissensstand darauf zurückgeführt, dass das post-RYGB-Milieu die β -Zell-Funktion und möglicherweise das β -Zell-Wachstum über viele Jahre hin stimuliert (Rubino et al. 2010 b). Dieser Effekt ist vermutlich vorteilhaft für die meisten diabetischen Patienten, es führt jedoch gelegentlich zum Überschießen der Insulinproduktion (Rubino et al., 2010 b). Dieses Phänomen wird nicht nach BPD/BPD-DS beschrieben, vermutlich weil die biliopankreatische Diversion nicht über eine Stimulation der β -Zellen der Pankreas wirkt, sondern primär über eine Verbesserung der Insulinsensitivität.

Aktuelle internationale Konsensus-Konferenzen / Empfehlungen:

Im Jahr 2007 fand in Rom der sogenannte *Diabetes Surgery Summit*, eine internationale multidisziplinäre Konferenz über die gastrointestinale Chirurgie zur Behandlung des Typ-2 Diabetes statt (Rubino et al., 2010 a). Die Ergebnisse und Empfehlungen dieser Konferenz sowie die Erkenntnisse vom *1st World Congress on Interventional Therapies for type 2 diabetes* 2008 in New York führten dazu, dass die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft (ADA) 2009 erstmalig die bariatrische Chirurgie in die Leitlinien zur medizinischen Behandlung des Typ 2 Diabetes mit aufnahmen (American Diabetes Association, 2009).

Die Leitlinien der American Diabetes Association empfehlen, dass bei allen Erwachsenen mit einem BMI $>35 \text{ kg/m}^2$ und Typ-2 Diabetes eine bariatrische Chirurgie erwogen werden sollte, insbesondere bei schlechter Kontrolle des Diabetes durch Lifestyle-Veränderungen und pharmakologische Therapie. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass auch bei Patienten mit einem BMI $<35 \text{ kg/m}^2$ eine Operation indiziert sein kann, sie sollte jedoch zurzeit noch unter Studienbedingungen durchgeführt werden. Diese Empfehlungen sind aktuell unverändert (American Diabetes Association, 2010).

Auf dem *2nd World Congress on Interventional Therapies for type 2 diabetes* dieses Jahr in New York wurde ein neues Positionspapier der *International Diabetes Federation* (IDF) = Internationalen Diabetes Gesellschaft angekündigt. Der IDF gehören heute mehr als 200 Mitgliedsorganisationen in über 160 Staaten an, sie ist damit die größte Diabetes-Dachorganisation der Welt, mit Sitz in Brüssel. In dem Positionspapier zu bariatrischen Interventionen zur Behandlung von adipösen Patienten mit Typ-2 Diabetes (IDF, 2011) wird festgestellt, dass die bariatrische Chirurgie ein geeignetes Behandlungsverfahren für Patienten mit Typ 2 Diabetes und Adipositas ist, wenn die Patienten die empfohlenen Behandlungsziele mit medikamentöser Therapie nicht erreichen können, insbesondere wenn außer dem Typ-2 Diabetes andere bedeutsame Komorbiditäten vorliegen, und dass chirurgische Maßnahmen eine akzeptierte Behandlungsform sein sollte für Menschen, die einen Typ-2 Diabetes haben und einen BMI von 35 kg/m^2 und mehr. Des weiteren wird empfohlen, dass die Chirurgie als alternative Behandlungsoption bei Patienten mit einem BMI zwischen 30 und 35 kg/m^2 erwogen wird, wenn der Diabetes nicht adäquat durch optimale konservative Behandlungsverfahren kontrolliert werden kann, insbesondere in Anwesenheit von anderen bedeutsamen kardiovaskulären Risikofaktoren (IDF, 2011).

Unter ausreichende Kontrolle des Diabetes wird ein HbA1c-Wert von höchstens 7% verstanden. Sowohl die American Diabetes Association (ADA) als auch die European Association for the Study of Diabetes (EASD) empfehlen in einem gemeinsamen Konsensuspapier, dass ein Überschreiten des HbA1c-Wertes von 7% als Ausdruck eines unzureichend kontrollierten Diabetes

bzw. einer unzureichenden metabolischen Kontrolle angesehen werden und Anlass zu einer Therapieeskalation sein sollte (Nathan et al., 2009).

Es wird aufgrund der Datenlage großer Studien erneut darauf hingewiesen, dass bariatrische Chirurgie bei morbid adipösen Patienten mit einem Typ-2 Diabetes viele gesundheitliche Vorteile bringt einschließlich einer Reduktion der Mortalität. Es wird in dem Positionspapier erstmalig von einer großen internationalen Organisation die Empfehlung zur Operation bei geeigneten Patienten ausgesprochen und nicht nur die Empfehlung, eine Operation in Erwägung zu ziehen. Es wird darauf hingewiesen, dass eine frühzeitige Operation im Verlauf des Diabetes die Chance auf Remission erheblich erhöht. Aber selbst bei den Patienten, die keine komplette Remission erreichen, ist die nach bariatrischer Chirurgie verbleibende Hyperglykämie leichter zu managen. Es wird von dem *Consensus Panel* daher diskutiert, die bariatrische Chirurgie für geeignete Patienten mit morbider Adipositas und Type-2 Diabetes frühzeitig zu erwägen, und nicht als letztes Mittel (entsprechend der „ultima ratio“ der deutschen Rechtsprechung und Bewilligungsleitlinien der Medizinischen Dienste der Krankenkassen) zurückzuhalten (IDF, 2011).

Patienten und Methoden

Die Patientenpopulation bestand aus 55 konsekutiv operierten Patienten, die sich einem BPD mit DS unterzogen. Die primäre Indikation zur Operation war in allen Fällen ein manifester Diabetes mellitus Typ-2. Da die Indikation zur Operation der Diabetes mellitus war und nicht die morbid Adipositas, erfüllten nicht alle Patienten die Kriterien, wie sie für die Operationsindikation wegen morbid Adipositas gefordert werden. Daher lag der BMI-Wert nicht bei allen Patienten über 35 kg/m^2 , auch musste kein strukturiertes ärztlich begleitendes konservatives Programm zur Gewichtsreduzierung durchlaufen sein. Alle Patienten wurden im Zeitraum von Februar 2005 bis zum Juli 2008 von zwei Operateuren (Dr. Frenken / Frau Cho) im St. Josef Krankenhaus in Monheim operiert. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate.

Alle Patienten wurden in mehreren Gesprächen über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten ausführlich über die Risiken und möglichen Vorteile der Operation aufgeklärt. Alle Patienten wurden individuell mündlich und schriftlich ausführlich darüber aufgeklärt, dass die primäre Indikationsstellung *Diabetes* neu ist, dass jedoch ein sehr gut etabliertes Operationsverfahren zur Anwendung kommen würde, das klassischerweise bei der Indikation *morbid Adipositas* eingesetzt wird. Die Entscheidung zur Operation wurde in Zusammenarbeit mit einem interdisziplinären Team unter Einschluss eines Diabetologen/Endokrinologen gestellt. Die klassischen allgemeinen Kontraindikation für elektive große viszeralchirurgische Eingriffe wurden in Zusammenarbeit mit einem Diabetologen, einem Gastroenterologen und einem Anästhesisten beachtet, ebenso spezifische Kontraindikationen (z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zustand nach größeren Kolonresektionen, etc.). Konsumierende Erkrankungen mussten ausgeschlossen sein, maligne Erkrankungen mindestens 5 Jahre zurückliegen, ohne Hinweise auf lokoregionäre oder systemische Rezidive. Alkoholabhängigkeit und Drogenkonsum stellten eine Kontraindikation dar, Rauchen musste mindestens 6 Wochen vor der Operation komplett eingestellt werden. Der BPD-DS gilt als „betrugssicher“ in Bezug auf die Ernährungsgewohnheiten der operierten Patienten. Daher war weder *sweet-eating* noch *binge-eating* ein Ausschlusskriterium für die Operation.

Es wurde auf die Einhaltung einer strikten Qualitätssicherung für den gesamten Prozess von der präoperativen Diagnostik und Evaluation über die Aufklärung, den prä-, intra- und postoperativen Verlauf, die Nachbetreuung und die Dokumentation bis zur lückenlosen Eingabe aller Daten in die Qualitätssicherungsstudie der Deutschen Gesellschaft für Adipositaschirurgie geachtet. Ein psychologische Gutachten wurde nicht verlangt, eine psychologische / psychiatrische Betreuung erfolgte bei Bedarf präoperativ, perioperativ oder im weiteren postoperativen Verlauf. Ein Kooperationsvertrag bestand mit einer niedergelassenen Psychiaterin. Mit den Krankenkassen lag eine Finanzierungsvereinbarung vor. Voraussetzung war, dass ausschließ-

lich mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelte Diabetiker operiert wurden, um eine Indikationsvermischung zur morbidem Adipositas zu vermeiden. Die Höhe des BMI sollte für die Indikationsstellung von untergeordneter Bedeutung sein. Alle Patienten, insbesondere die Patienten mit einem BMI von unter 35 kg/m², wurden im Sinne einer individuellen Einzelfall-Entscheidung unter Beachtung strenger Qualitätssicherungsmaßnahmen einer Operation zugeführt. Alle Patienten mit einem BMI <35 kg/m² hatten einen langjährig bestehenden und trotz hochdosierter Insulintherapie unzureichend kontrollierten Diabetes. Es handelte sich bei den durchgeführten Operationen weder um eine randomisierte Studie, noch um ein neues Operationsverfahren. Daher ergab sich keine zwingende Notwendigkeit einer Genehmigung durch eine Ethikkommission. Alle Patienten wurden mehrfach auf die Notwendigkeit einer lebenslangen medizinischen Überwachung und Betreuung hingewiesen. Über die Notwendigkeit einer lebenslangen Supplementation mit Vitaminen, Spurenelementen, Calcium und eventuell Eisen sowie die Notwendigkeit einer ausreichenden Zufuhr von Proteinen (80-100 g pro Tag) wurde wiederholt mündlich, schriftlich sowie mittels Merkblatt aufgeklärt. Termine für die erste Nachuntersuchung wurden den Patienten vor Entlassung aus dem Krankenhaus mitgeteilt, die weiteren Termine wurden jeweils bei den folgenden Nachuntersuchungsterminen vereinbart. Patienten wurden ggf. telefonisch kontaktiert, um alle Nachsorgeuntersuchungen zeitgerecht zu gewährleisten.

Alle Patienten, die sich in unserer Klinik einer antidiabetischen intestinalen Bypass-Operation unterziehen, werden in ein strukturiertes Nachsorgeprogramm eingeschleust. Drei, sechs und 12 Monate postoperativ werden alle Patienten im Diabeteszentrum Rheinland am St. Josef Krankenhaus in Haan (Chefarzt Dr. Röhrig) aufwändig nachuntersucht. Weitere jährliche Untersuchungen erfolgen im St. Josef Krankenhaus in Monheim. Bei allen Nachuntersuchungen erfolgt eine detaillierte Befunderhebung zum Allgemeinzustand, zu körperlichen Beschwerden und insbesondere zu gastrointestinalen Beschwerden. Gezielt wird nach Refluxsymptomatik, Störungen bei der Nahrungsaufnahme, Sättigungsgefühl, Ess- und Trinkverhalten, Stuhlgang, Dumping-Symptomatik, etc. gefragt. Des Weiteren erfolgt eine Befunderhebung zur Stoffwechsellage, zum Körpergewicht und BMI und zur Supplementation. Nach 3, 6 und 12 Monaten erfolgt die Bestimmung von Blutbild, klinischer Routine-Chemie und Elektrolyte (Bilirubin, Cholinesterase, GOT, GPT, LDH, CK, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Kreatinin, Harnsäure, Lipase, CRP, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, anorganisches Phosphat), Nüchtern-Blutzucker, -Cholesterin und -Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin, C-Peptid, HbA1c, TSH, fT3, fT4, Vitamin D3, Parathormon, Vitamin B12, Folsäure, Eisen, Ferritin, Gesamt-Eiweiß, Serum-Albumin, Urin-Diagnostik einschließlich quantitative Untersuchung auf Eiweiß sowie Mikroalbuminurie und Pankreaselastase I im Stuhl. Außerdem wird nach 3, 6 und 12 Monaten der arterielle Blutdruck gemessen und ein EKG angefertigt. Ab dem 2. Jahr erfolgen neben der klinischen Befunderhebung nur noch folgende Laboranalysen: Blutbild, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Blutzucker, Cholesterin und Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin,

HbA1c, Vitamin D3, Parathormon, Vitamin B12, Eisen, Ferritin, Gesamt-Eiweiß und Serum-Albumin.

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektiven Analyse der routinemäßig bei allen Patienten erhobenen Daten. Die **Tabelle 1** zeigt das Alter, das Geschlecht sowie den Body Mass Index (BMI) aller 55 Patienten. Folgende zusätzliche Diabetes-spezifischen Daten wurden routinemäßig erhoben: Dauer des manifesten Diabetes, Dauer der Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD), Dauer der Insulinbedürftigkeit, Menge der präoperativ täglich applizierten Insulin-Einheiten sowie der präoperative Wert für das glykolysierte Hämoglobin (HbA1c). Diese Daten werden für alle 55 Patienten in **Tabelle 2** dargestellt. Die detaillierte individuelle Darstellung der Patienten in den Tabellen 1 und 2 wird gewählt, da bislang in der gesamten Literatur bis auf einige kleinere Studien mit einem BMI $<35 \text{ kg/m}^2$ (siehe Übersicht bei Fried et al., 2010) keine Publikationen mit Ergebnissen bei primärer Indikation Diabetes existieren, weder nach BPD-DS noch nach anderen bariatrischen Operationsverfahren, und um dadurch dem Leser die Möglichkeit zu geben, das umfangreiche Spektrum der präoperativen Diabetes-spezifischen Charakteristika (Tabelle 2) wahrzunehmen und die individuellen Daten aus diesem Spektrum der präoperativen Diabetes-spezifischen Charakteristika dem Alter, Geschlecht und BMI (Tabelle 1) zuzuordnen. Die bekannten Vorerkrankungen sind in **Tabelle 3** dargestellt, die präoperativ eingenommenen Medikamente in **Tabelle 4**. Die Daten über die Vorerkrankungen und Medikamente wurden aus den verschiedenen Anamneseunterlagen entnommen und sind möglicherweise nicht vollständig, da sie nicht immer systematisch und strukturiert ermittelt bzw. dokumentiert wurden.

Statistik

Gezeigt werden die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichung (S.D.), der Standardfehler (S.E.M.) sowie die Spannweite zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Wert. Die Berechnungen erfolgten mittels eines Handrechners (HP 11C). Zur Ermittlung der Signifikanzen erfolgte die Berechnung des p-Wertes mittels t-Test entweder für gepaarte Stichproben oder für zwei unabhängige Stichproben mit Hilfe der Graph Pad Software, Quick Calcs Online Calculators for Scientists (www.graphpad.com/quickcalcs/ttest1.cfm). p-Werte von <0.05 wurden als signifikant betrachtet.

Tabelle 1

Basis-Charakteristika aller 55 Patienten, die sich bei primärer Indikation Typ-2 Diabetes einem BPD mit DS unterzogen.

Konsequente Patienten-Nr.	Initialen	Alter (Jahre)	Geschlecht (weiblich/männlich)	Body Mass Index (kg/m ²)
1	P.U.	51	m	50
2	B.A.	45	m	47
3	S.H.	59	w	46
4	K.R.	49	w	48
5	B.H.	67	m	47
6	M.M.	61	m	35
7	N.B.	57	w	50
8	P.S.	39	w	56
9	N.K.	46	w	49
10	K.A.	47	m	51
11	K.R.	46	m	38
12	F.C.	50	w	42
13	B.A.	45	w	41
14	D.J.	60	m	47
15	H.S.	54	w	35
16	T.M.	47	w	53
17	S.G.	58	w	42
18	B.F.	45	m	46
19	H.F.	57	m	41
20	L.G.	26	w	41
21	W.A.	62	w	52
22	M.M.	39	w	61
23	B.G.	47	w	50
24	B.U.	52	m	43
25	A.E.	53	w	43
26	A.A.	53	w	37
27	Y.E.	59	w	53
28	V.K.	57	w	44
29	N.A.	39	w	44
30	M.J.	68	m	32

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Konsequente Patienten-Nr.	Initialen	Alter (Jahre)	Geschlecht (weiblich / männlich)	Body Mass Index (kg/m ²)
31	L.A.	60	w	55
32	L.J.	54	m	41
33	L.W.	66	m	40
34	I.U.	55	w	43
35	Z.A.	56	w	55
36	P.T.	38	m	45
37	L.S.	63	w	48
38	B.M.	37	m	45
39	S.A.	57	m	53
40	H.B.	56	w	30
41	R.P.	38	m	57
42	H.M.	41	m	43
43	H.L.	42	w	44
44	R.B.	49	w	63
45	K.E.	47	w	42
46	K.K.	26	w	60
47	V.G.	38	m	45
48	S.E.	57	m	45
49	A.U.	50	w	46
50	S.C.	38	m	58
51	R.G.	66	m	35
52	W.P.	30	w	70
53	M.U.	64	m	35
54	N.M.	45	w	52
55	W.K.	59	m	49
Mittelwert (Spannweite)		51 (26-68)	31w / 24m	47 (30-70)

Tabelle 2**Diabetes-spezifische Charakteristika aller 55 Patienten, die sich bei primärer Indikation Typ-2 Diabetes einem BPD mit DS unterzogen.**

* bedeutet anfängliche Therapie mit OAD, die zum Zeitpunkt der Insulinpflichtigkeit abgesetzt wurde

Konsequente Patienten-Nr.	Dauer des Diabetes mellitus Typ-2 (Jahre)	Dauer der Behandlung mit OAD (Jahre)	Dauer der Insulin-Therapie (Jahre)	Präoperativer Insulin-Bedarf (Einheiten/ Tag)	Präoperativer HbA1c-Wert (%)
1	3	0	3	60	10.3
2	7	7	4	250	6.8
3	25	8*	15	110	6.9
4	15	5*	10	64	11.5
5	30	12*	18	200	9.9
6	4	1*	3	110	9.2
7	25	0	25	140	11.5
8	3	0	3	90	8.6
9	2	2	-	-	10.2
10	6	5*	0.5	36	8.3
11	4	0	4	25	11.6
12	8	0	8	80	10.3
13	4	3*	1	48	6.0
14	7	7	1.5	100	9.9
15	14	7*	7	140	8.2
16	13	2*	10	60	12.0
17	14	8*	6	140	9.2
18	10	10	5	130	8.0
19	11	11	3	80	10.4
20	2	0	1	60	14.0
21	10	10	5	110	7.7
22	0.3	0.3	-	-	7.7
23	4	1*	3	30	9.4
24	6	6	-	-	7.8
25	15	15	12	80	11.0

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Konsequente Patienten-Nr.	Dauer des Diabetes mellitus Typ-2 (Jahre)	Dauer der Behandlung mit OAD (Jahre)	Dauer der Insulin-Therapie (Jahre)	Präoperativer Insulin-Bedarf (Einheiten/ Tag)	Präoperativer HbA1c-Wert (%)
26	17	17	10	300	11.1
27	30	8*	22	180	10.6
28	25	15*	10	190	10.2
29	7	7	7	90	9.7
30	10	7*	3	100	7.3
31	5	5	-	-	7.7
32	6	6	-	-	11.2
33	15	15	2.5	200	7.4
34	14	2*	12	69	9.5
35	1.5	1.5	-	-	6.0
36	10	0	10	100	8.2
37	7	1*	6	150	10.3
38	2.5	2.5	-	-	8.9
39	15	0	15	250	9.3
40	27	17*	7	75	8.6
41	0.3	0.3	-	-	6.1
42	7	0	7	120	12.3
43	3	3	1	52	12.4
44	10	10	9	120	9.6
45	2.5	0	2.5	30	8.3
46	4	4	-	-	9.0
47	7	1*	6	120	7.5
48	4	3	-	-	8.9
49	5	1*	4	150	9.1
50	10	0	10	150	10.9
51	22	10*	12	115	11.8
52	1	1	1	50	13.2
53	20	10*	10	150	10.2
54	6	3*	3	150	12.1
55	10	2*	8	200	11.2
Mittelwert ± S.D. (Spannweite)	9.9 ± 7.9 (0.3-30) n=55	6.2 ± 4.8 (0.3-17) n=44	7.2 ± 5.5 (0.5-25) n=45	115 ± 63 (25-300) n=45	9.6 ± 1.7 (6.0-14.0) n=55

Tabelle 3

Präoperativ bekannte Erkrankungen der 55 Patienten, die sich bei primärer Indikation Typ-2 Diabetes einem BPD mit DS unterzogen. Die Anzahl *n* ist in Klammern angegeben.

Metabolische Erkrankung	Diabetes mellitus Typ-2 (55) Diabetische Komplikationen: Diab. periphere Polyneuropathie (16), Diab. Kardiale Neuropathie (8), Diab. Retinopathie (8), Diab. Nephropathie (7), Diab. Fußsyndrom (2), Diab. Kardiomyopathie (2) Adipositas (55): Grad I (5), Grad II (3), Grad III (47) Arterielle Hypertonie (51) Hypertriglyceridämie (35) Hypercholesterinämie (33) Hyperurikämie (4)
Kardiale Erkrankung	KHK (13), Z. n. Herzinfarkt (6), Herzinsuffizienz (3), Herzrhythmusstörung (3), Aortenklappenstenose (1), Dilatative Kardiomyopathie (1)
Kardiovaskuläre Erkrankung	pAVK (3), Varikosis, chronisch venöse Insuffizienz (2), Lymphödeme der unteren Extremitäten (2), Z. n. tiefer Beinvenenthrombose (1), Ulcus cruris (1), Thrombophlebitis (1), Z. n. Apoplex (1), Z. n. transitorisch ischämischer Attacke (1), Z. n. Niereninfarkt (1), Thrombose der Aorta thoracalis (1), Mediasklerose (1)
Pulmonale Erkrankung	Schlaf-Apnoe-Syndrom (12), COPD (5), Asthma bronchiale (4)
Gastrointestinale Erkrankung	Hiatushernie, GERD (17), Asymptomatische Cholezystolithiasis (7), Symptomatische Cholezystolithiasis (6), Steatosis hepatis (5), Leberzirrhose (2), Hepatitis C (1)
Maligne Erkrankung	Zervix-Karzinom (1), Mamma-Karzinom (1), Schilddrüsen-Karzinom (1), GIST des Magens (1)
Endokrine Erkrankung	Hypothyreose (8), Struma (2)
Orthopädische Erkrankung	Degenerative WS-Erkrankung (9), Polyarthrose (5),
Nephrologische Erkrankung	Chronische Niereninsuffizienz (3), Nephrolithiasis (1)
Neurologische Erkrankung	Guillain-Barré-Syndrom (1), Neurale Muskelatrophie (1), Carpal tunnel-Syndrom (1)
Psychiatrische Erkrankung	Depression (10)
Sonstiges	Narbenhernie (3), Nabelbruch (1), Kugelzellanämie (1), rezidivierendes Erysipel (1)

Tabelle 4

Präoperative Einnahme von Medikamenten der 55 Patienten, die sich bei primärer Indikation Typ-2 Diabetes einem BPD mit DS unterzogen.

Aufgeführt sind alle Medikamente bzw. Medikamentengruppen mit Ausnahme der antidiabetischen Medikation).

Medikament /Medikamentengruppe	Anzahl n
ACE-Hemmer	31
Betablocker	21
Calciumantagonisten	16
Angiotensin-II-Blocker	11
Alpha-2-Rrezeptorantagonisten	5
Diuretika	24
ASS	12
Marcumar®	2
Nitrate	2
Digitalisglykoside	2
Lipidsenker	11
Gichtmittel	4
Analgetica	8
Antidepressiva	7
Lyrica®	3
SSRI	2
Antikonvulsiva	2
Neuroleptika	1
Benzodiazepine	1
Inhalative Bronchialtherapeutica	2
PPI	12
Schilddrüsenhormone	7
Gynäkologische Hormone	3

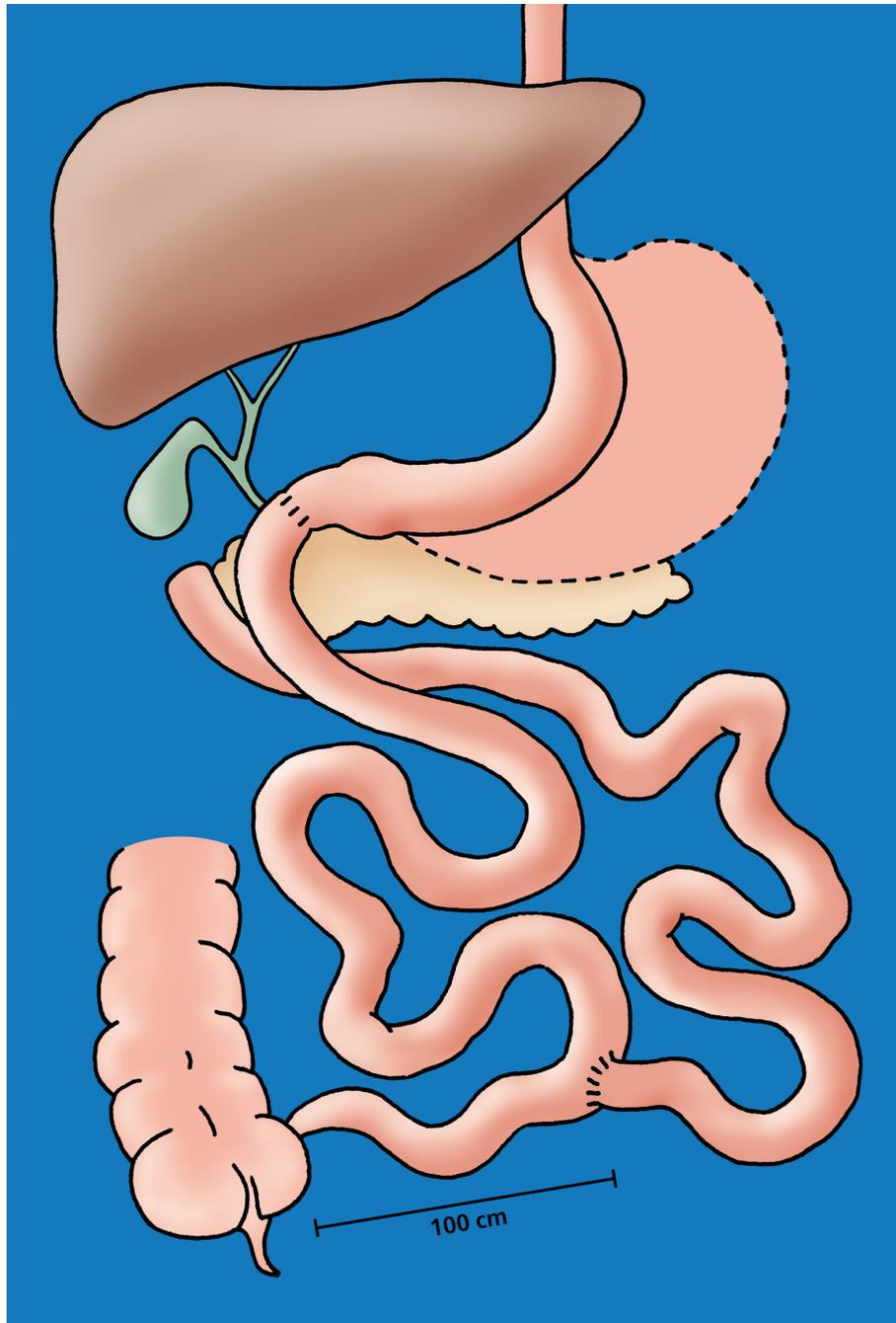
Chirurgische Technik

Grundsätzlich kamen bei allen Patienten mit einem Typ-2-Diabetes drei Operationsverfahren in Frage, die zu einer Ausschaltung des Duodenums und des proximalen Jejunums aus der Nahrungspassage führen: der Roux-Y-Magenbypass, der BPD nach Scopinaro und der BPD-DS. Alle drei Operationen sind bewährte chirurgische Verfahren mit bekannten Langzeitergebnissen und exzellenten Remissionsraten bezüglich des Typ-2 Diabetes. Die Entscheidung, welches Operationsverfahren zur Anwendung kam, beruhte im wesentlichen auf folgenden Kriterien: erstens, die unterschiedlichen Remissionsraten der drei Verfahren bezüglich des Diabetes aufgrund der vorliegenden Literaturlage (Buchwald et al., 2009) und aufgrund Klinik-eigener Erfahrungen (Frenken et al., 2006, Frenken und Cho, 2011 a), zweitens, die Dauer des Diabetes und ein Insulingebrauch, da eine starke Abhängigkeit von der Dauer und der Schwere des Diabetes zur Remissionsrate für den Roux-Y-Magenbypass nachgewiesen wurde (Schauer et al., 2003), drittens, die unterschiedliche Höhe an statistisch zu erwartender Operationsletalität (Buchwald et al., 2004), viertens, die unterschiedlichen Nebenwirkungen bzw. die unterschiedlichen Ausprägungen der Nebenwirkungen der drei Operationsverfahren (Malabsorption, Eiweiß-Mangel, übelriechende Stühle, häufige Stühle, Dumping-Symptomatik, Reflux-Symptomatik, Gefahr einer späteren Gewichtszunahme), fünftens, die Notwendigkeit einer Antikoagulation mit ASS zur Prophylaxe bei bekannter makrovaskulärer Erkrankung mit der Empfehlung zum BPD oder BPD-DS, um im Falle einer gastralen Blutung unproblematisch endoskopisch interventionell tätig werden zu können, sechstens, der Wunsch nach einem laparoskopischen Verfahren und siebtens, die Präferenz des Patienten für eines der drei in Frage kommenden Verfahren.

Bis auf geringe Modifikationen wurde die Operation des BPD mit DS in der Technik von T. deMeester durchgeführt (Anthone et al., 2003). Der Zugang zum Abdomen erfolgte entweder über eine quere Oberbauch-Inzision mit medianer Schnittverlängerung in den linken kostoxyphoidalen Winkel (Mercedesstern-Inzision) oder - bei queren abdominalen Voroperationen - über eine mediane Längsinzision unter Linksumschneidung des Nabels. Nach kompletter Durchtrennung aller gastroepiploischen und kurzen gastrischen Gefäße erfolgte eine longitudinale „sleeve resection“ unter Belassen eines tubulären kleinkurvaturseitigen Magenschlauches. Zur Kalibrierung erfolgte die kleinkurvaturseitige Schienung des Magens mit einer 44 Charrière dicken Magensonde. Um die Motilität des Antrums zu erhalten, wurde mit der Resektion des Magens bei 6-8 cm oral des Pylorus begonnen. Mit multiplen Magazinen eines linearen Klammernahtgerätes wurden ungefähr 75% des Magens bis zum Hiss'schen Winkel reseziert. Das Duodenum wurde postpylorisch zirkulär freipräpariert und etwa 4-5 cm aboral des Pylorus durchtrennt. Die Gesamtlänge des Dünndarmes wurde bestimmt, indem ein 50 cm langes nicht dehnbares Baumwoll-Bändchen antimesenterial schrittweise an den locker liegenden Dünndarm angelegt wurde. Die Durchtrennung des Dünndarmes erfolgte in der Regel bei 250 cm oral der Bauhin'schen Klappe, bei einer Gesamtlänge des Dünndarmes über 600 cm jedoch bei

300 cm oral der Bauhin'schen Klappe. Das distale Ende des durchtrennten Dünndarmes wurde retrokologisch hochgezogen und eine End-zu-Seit Duodenoileostomie erstellt. Das proximale Ende des durchtrennten Dünndarmes, jetzt das distale Ende des biliopankreatischen Schenkels, wurde bei knapp 100 cm oral der Bauhin'schen Klappe Seit-zu-Seit mit dem Ileum anastomosiert. Daraus ergab sich ein alimentärer Schenkel von 150 cm (200 cm bei „langem“ Dünndarm) und ein sogenannter „common channel“ von 100 cm Länge. Eine schematische Darstellung des Operationsverfahrens findet sich als **Abbildung 1**. Falls Gallenblase und Appendix noch in situ waren, erfolgte routinemäßig eine simultane Cholecystektomie und Appendektomie.

Abbildung 1



Schematische Darstellung der biliopankreatischen Diversion mit Duodenalem Switch und 75%iger sleeve-Resektion des Magens.

Studiendesign

Die Schwere des Typ-2 Diabetes wird sehr unterschiedlich definiert. In den Leitlinien der American Diabetes Association wird keine eindeutige Definition angegeben, jedoch von frühem Diabetes und von fortgeschrittener Insulin-defizienter Erkrankung gesprochen (American Diabetes Association, 2009). Eine einfache und deskriptive Klassifizierung der Schwere des Diabetes erfolgt in Abhängigkeit von der Behandlungsintensität, die erforderlich ist, einen Diabetiker in einigemaßen ausreichender glykämischer Kontrolle ($HbA1c \leq 9\%$) zu halten (Schauer et al., 2003). Die Schweregrade nach dieser Definition schließen folgende Patienten ein: Grad I mit impaired fasting glucose (IFG) = erhöhter Nüchtern-Blutzucker (110 bis 125 mg/dl), entsprechend der Definition des Prädiabetes, Grad II mit Diät-kontrolliertem Typ-2 Diabetes, Grad III mit Einnahme von oralen Antidiabetika, und Grad IV mit Einnahme von Insulin.

Entsprechend der Klassifikation des Schweregrades des Diabetes nach Schauer et al. (2003) wurden in unserer Klinik ausschließlich Patienten mit einem Schweregrad III und IV operiert, also Patienten mit einem manifesten Diabetes, die mit alleiniger Modifikationen des life style keine ausreichende Kontrolle ihrer glykämischen Stoffwechselsituation erreichen konnten.

Entsprechend der Behandlungsmodalität (OAD versus Insulin, Schweregrad III bzw. IV) und zusätzlich der Dauer der Insulinpflichtigkeit des Diabetes wurden 4 Patientengruppen gebildet (**Tabelle 5**). Alle 55 Patienten wurden retrospektiv anhand der vorhandenen Diabetes-spezifischen Daten (siehe **Tabelle 2**) einer der 4 Gruppen zugeordnet. In die erste Gruppe kamen alle Patienten, die nur mit OAD behandelt wurden bzw. zum Zeitpunkt der Operation nicht mit Insulin behandelt wurden. Dazu gehörten auch Patienten, die nur vorübergehend oder während einer Schwangerschaft mit Insulin therapiert worden waren. Im einzelnen handelte es sich um die Patienten mit den konsekutiven Nummern 9, 22, 24, 31, 32, 35, 38, 41, 46, und 48. Alle Patienten mit einer Insulin-Bedürftigkeit von unter 5 Jahren wurden der zweiten Gruppe zugeordnet (Nr. 1, 2, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 19, 20, 23, 30, 33, 43, 45, 49, 52, und 54). Patienten mit Insulin-Bedürftigkeit zwischen 5 und 10 Jahren wurden der dritten Gruppe zugeordnet (Nr. 4, 12, 15, 16, 17, 18, 21, 26, 28, 29, 36, 37, 40, 42, 44, 47, 50, 53 und 55) und Patienten mit Insulin-Bedürftigkeit von über 10 Jahren der vierten Gruppe (Nr. 3, 5, 7, 25, 27, 34, 39 und 51).

Tabelle 5

Kriterien der Gruppeneinteilung der 55 Patienten anhand der Behandlungsmodalität und der Dauer der Insulinpflichtigkeit des Diabetes mellitus Typ-2.

Gruppe	Kriterium	Anzahl der Patienten (n)
1	Therapie mit OAD	10
2	Insulin-Therapie < 5 Jahre	18
3	Insulin-Therapie 5-10 Jahre	19
4	Insulin-Therapie > 10 Jahre	8

Ergebnisse

Alter, Geschlecht und BMI zum Zeitpunkt der Operation

Das mittlere Alter aller 55 Patienten betrug 51 Jahre mit einer Spannweite von 26 bis 68 Jahren (siehe **Tabelle 1**). Das Geschlechtsverhältnis war nur geringgradig zugunsten der weiblichen Patienten verschoben (**Tabelle 1**). Der mittlere Body Mass Index (BMI) betrug 47 Kg/m² mit einer Spannweite von 30 bis 70 kg/m² (**Tabelle 1**).

Das Alter, das Geschlecht und der präoperative BMI-Wert wurde für jede Patientengruppe getrennt ermittelt. Die Werte werden in **Tabelle 6** dargestellt.

Tabelle 6

Basisdaten für jede der 4 Patientengruppen.

Angegeben sind die Mittelwerte sowie die maximalen Spannweiten.

	OAD (n=10)	Insulin < 5 Jahre (n=18)	Insulin 5-10 Jahre (n=19)	Insulin > 10 Jahre (n=8)
Alter der Patienten (Jahre) Mittelwert (min-max)	47 (28-60)	48 (26-68)	51 (38-64)	59 (53-67)
Geschlecht (weiblich/männlich)	5/5	9/9	12/7	5/3
BMI (kg/m ²) Mittelwert (min-max)	51 (41-61)	46 (32-70)	45 (30-63)	46 (35-53)

Präoperative Dauer des Diabetes mellitus und der antidiabetischen Therapie

Die Dauer des manifesten Diabetes mellitus Typ-2 vor der Operation lag innerhalb einer weiten Bandbreite von 3 Monaten bis zu 30 Jahren, die maximale Dauer der Insulin-Therapie betrug 25 Jahre. 45 der 55 operierten Patienten (82%) waren präoperativ insulinbedürftig. Zur Dauer des Diabetes sowie der Therapie mit oralen Antidiabetika bzw. mit Insulin in jeder der 4 Patientengruppen siehe **Tabelle 2**. Die 44 Patienten, die anamnestisch die Einnahme von oralen Antidiabetika angaben, fielen in 3 verschiedene Subgruppen: n=10 Patienten nahmen ausschließlich OAD zur Behandlung ihres Diabetes für die Dauer von 3.1 ± 2.1 Jahren (Spannweite 0.3 bis 6 Jahre), n=22 Patienten beendeten die Einnahme von OAD bei Einsetzen der Insulintherapie durchschnittlich nach 5.8 ± 4.8 Jahren (Spannweite 1 bis 17 Jahre), n=12 Patienten nahmen zunächst OAD und anschließend eine Kombination von OAD und Insulin über einen Zeitraum von insgesamt 9.4 ± 4.8 Jahren bis zur Operation mit einer Spannweite von 1 bis 17 Jahren.

Die Dauer des präoperativ bekannten manifesten Diabetes sowie die Dauer der Behandlung mit OAD bzw. Insulin wurde für jede Patientengruppe getrennt berechnet (siehe **Tabelle 7**).

Tabelle 7

Zeitliche Charakteristika der Diabetes-Erkrankung für jede der 4 Patientengruppen.

Angegeben sind die Mittelwerte sowie die maximalen Spannweiten.

	OAD (n=10)	Insulin < 5 Jahre (n=18)	Insulin 5-10 Jahre (n=19)	Insulin > 10 Jahre (n=8)
Dauer des Diabetes mellitus (Jahre)	3.3 (0.3-6)	5.4 (1-15)	12.8 (7-27)	22.0 (14-30)
Dauer der Behandlung mit OAD (Jahre)	3.1 (0.3-6)			
Dauer der Insulin-Therapie (Jahre)	-	2.4 (0.5-4)	8.0 (5-10)	16.4 (12-25)

Präoperative Einstellung des Diabetes

Der präoperative tägliche Insulinbedarf bei allen mit Insulin behandelten Diabetikern sowie der präoperative HbA1c-Wert von allen 55 Patienten ist in **Abbildung 2** dargestellt, ebenso wie Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten.

Für alle insulinbedürftigen Patienten wurde der durchschnittliche tägliche Insulinbedarf pro Patientengruppe ermittelt (**Tabelle 8**). Des Weiteren wurde der Mittelwert der präoperativen HbA1c-Werte für jede Patientengruppe errechnet (**Tabelle 8**). Die Werte für das glykosylierte Hämoglobin wurden jeweils am Vortage der Operation bestimmt.

Tabelle 8

Daten der präoperativen Diabetes-Einstellung für jede der 4 Patientengruppen.

Angegeben sind die Mittelwerte sowie die maximalen Spannweiten.

	OAD (n=10)	Insulin < 5 Jahre (n=18)	Insulin 5-10 Jahre (n=19)	Insulin > 10 Jahre (n=8)
Insulinbedarf pro Tag (Einheiten)	-	90 (25-250)	128 (30-300)	143 (69-250)
Präoperativer HbA1c-Wert (%)	8.4 (6.0-10.2)	9.7 (6.0-14.0)	9.6 (6.3-12.3)	10.1 (6.9-11.8)

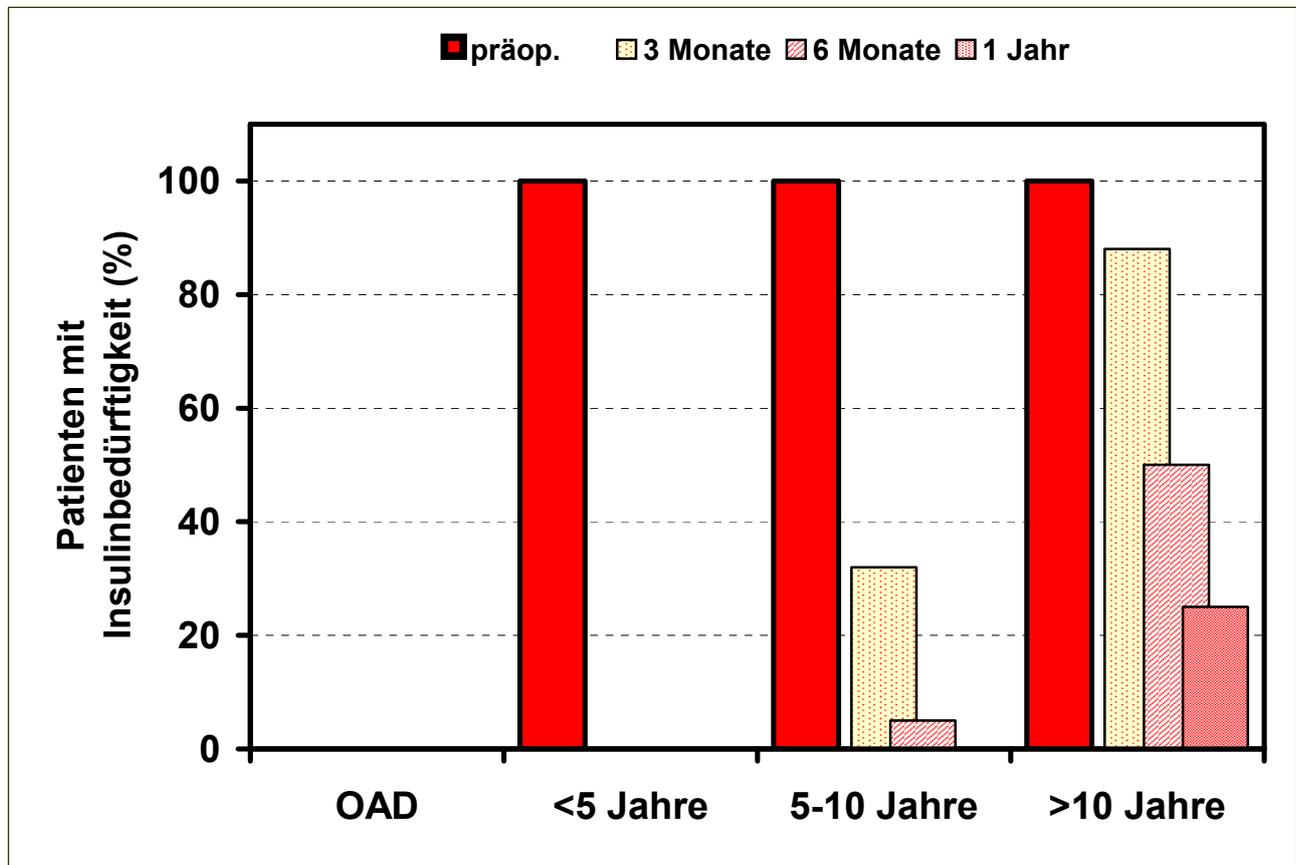
Postoperative Therapie mit Insulin, Remissionsrate

Die Notwendigkeit, zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus Insulin zu spritzen, ergab sich bei jedem Patienten nach erfolgtem Kostaufbau aus der postoperativen Stoffwechsellage. Zielkriterium war eine dauerhafte Blutzucker-Einstellung von unter 200 mg/dl, insbesondere auch postprandial, um fortbestehende glukotoxische Effekte auf die β -Zellen des Pankreas zu vermeiden. Wurde dieses Zielkriterium postoperativ nicht erreicht, erfolgte vorzugsweise die Gabe von kleinen Mengen Altinsulin vor den Mahlzeiten in einer Dosierung, die geeignet war, das Zielkriterium sicher zu erreichen. Im Rahmen der Nachuntersuchungen nach 3, 6 und 12 Monaten wurde jeweils der aktuelle Insulinbedarf erfragt und gegebenenfalls eine Empfehlung über die weitere Insulintherapie ausgesprochen.

Keiner der 10 Patienten, die präoperativ ohne Insulintherapie waren, brauchte zum Zeitpunkt der Entlassung oder später Insulin. Ebenso brauchte keiner der 18 Patienten, die weniger als 5 Jahre insulinbedürftig waren, zum Zeitpunkt der Entlassung oder später Insulin. Sechs der 19 Patienten (32%) mit Insulinbedürftigkeit zwischen 5 bis 10 Jahren vor der Operation benötigten zum Zeitpunkt der Entlassung noch kleine Mengen Insulin (maximal 30 Einheiten pro Tag). Ein Jahr nach der Operation waren auch alle Patienten in dieser Patientengruppe frei von der Notwendigkeit, Insulin zu spritzen. 7 von 8 Patienten (88%) mit Insulinbedürftigkeit von über 10 Jahren bedurften zum Zeitpunkt der Entlassung bis zu 36 Einheiten Insulin pro Tag. Mit progressiver Verbesserung des metabolischen Zustandes konnte bei einigen Patienten die Insulintherapie beendet werden. Nach 6 und nach 12 Monaten mussten noch 4 Patienten (50%) bzw. 2 Patienten (25%) kleine Mengen Insulin zum Erreichen von Euglykämie spritzen (**Abbildung 2**).

Zusätzlich zu den beiden Patienten, die nach 2 Jahren noch maximal 24 Einheiten Insulin pro Tag spritzen mussten, wurde ein Patient von seinem Hausarzt bei einem HbA1c-Wertes von unter 6,5% weiterhin dauerhaft mit täglich einer Tablette Metformin 850mg behandelt. Somit ergab sich eine Rate an kompletter Remission, entsprechend der aktuellen Definition einer Konsensusgruppe der American Diabetes Association (Buse et al., 2009) von 94.5%.

Abbildung 2



Prozentualer Anteil von Patienten pro Patientengruppe mit Insulinbedürftigkeit.

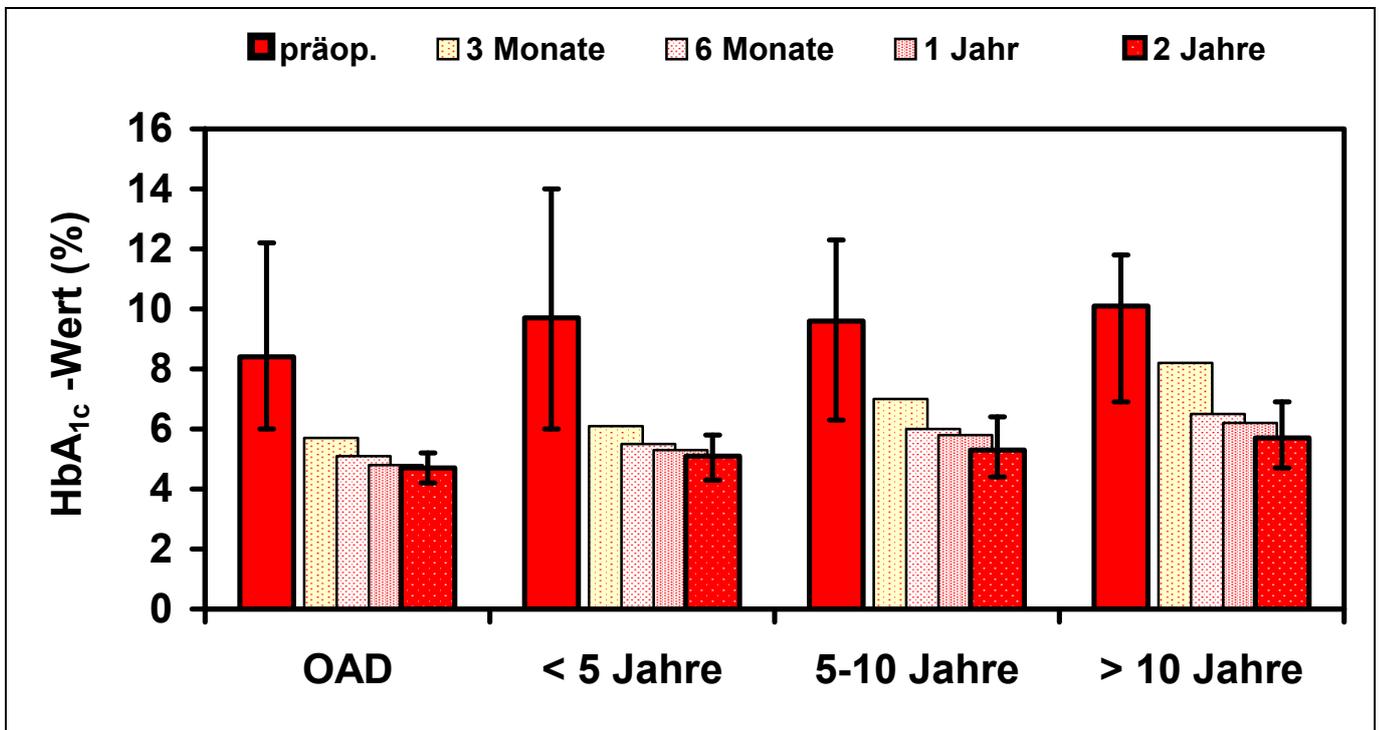
Für jede Patientengruppe erfolgt die Darstellung der prozentualen Insulinbedürftigkeit präoperativ (rote, resp. dunkle Balken), zum Zeitpunkt der Entlassung, identisch mit 3 Monate postoperativ (punktierte, resp. helle Balken), 6 Monate postoperativ (schraffierte, resp. hellgraue Balken) und 12 Monate postoperativ (blass rote, resp. dunkelgraue Balken).

Entwicklung des HbA1c-Wertes

Postoperativ kam es in allen 4 Patientengruppen zu einem Abfall der erhöhten HbA1c-Werte. Die Normalisierung des HbA1c-Wertes geschah jedoch mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. In den Patientengruppen 1-4 lag der mittlere HbA1c-Wert jeweils nach 3, 6, 12 und nach 24 Monaten im Normbereich (d.h. unter 6%).

In der Gruppe 1 (OAD) kam es zu einem raschen Abfall des mittleren HbA1c- Wertes auf 4.7% nach 2 Jahren, die maximalen individuellen Werte betrugen 6.5%, 5.5%.5.8% und 5.2% nach 3, 6, 12 und 24 Monaten. In der Gruppe 2 (Insulin <5 Jahre) kam es ebenfalls zu einem raschen Abfall des HbA1c-Wertes auf 5.1% nach 2 Jahren mit maximalen individuellen Werten von 7.9%, 6.6%, 6.4% und 5.8% nach 3, 6, 12 und 24 Monaten. In der Gruppe 3 (Insulin 5-10 Jahre) kam es zu einem deutlich langsameren Abfall des mittleren HbA1c-Wertes auf letztendlich 5.3% nach 2 Jahren mit maximalen individuellen Werten von 8.7%, 8.0%, 7.8% und 6.4% nach 3, 6, 12 und 24 Monaten. In der Gruppe 4 (Insulin >10 Jahre) erfolgte der Abfall des mittleren HbA1c-Wertes noch deutlich langsamer und lag letztendlich erst nach 2 Jahren mit 5.7% unterhalb des Normwertes von 6%. Die maximalen individuellen Werte in dieser Gruppe lagen bei 10.0%, 7.3%, 7.4% und 6.9% nach 3, 6, 12 und 24 Monaten (**Abbildung 3**).

Abbildung 3



Entwicklung des HbA_{1c}-Wertes.

Darstellung der HbA_{1c}-Werte präoperativ (rote, resp. dunkle Balken) sowie 3 Monate (wenig punktierte, resp. helle Balken), 6 Monate (mittelgradig punktierte, resp. hellgraue Balken), 12 Monate (stark punktierte, resp. mittelgraue Balken) und 24 Monate (rote Balken mit weißen Punkten, resp. dunkelgraue Balken) nach Durchführung einer Biliopankreatischen Diversion mit Duodenalem Switch. Gezeigt sind die Mittelwerte der einzelnen Patientengruppen sowie die minimalen und maximalen individuellen Werte für den präoperativen Zeitpunkt sowie für den Zeitpunkt nach 2 Jahren.

Follow-up

Der Verlauf einiger wichtiger Labor-Parameter zur Überwachung der Stoffwechsellage sowie von Körpergewicht und BMI sind in **Tabelle 9** dargestellt, des weiteren finden sich multiple Labor-Parameter zur Überwachung der Supplementation im postoperativen Verlauf in **Tabelle 10**.

In der ersten postoperativen Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten kommt es zu einem hochsignifikanten Abfall von Glukose, HbA1c, C-Peptid, Cholesterin, LDL und Triglyceride. Der Glukose-Wert fällt auch nach 6 Monaten noch weiter ab, um dann ein konstantes Niveau zu erreichen. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Blutentnahmen präoperativ sowie nach 3, 6 und 12 Monaten im nüchternen Zustand (mindestens 8 Stunden Nahrungskarenz) erfolgten, während die Blutentnahmen nach 24 Stunden (und bei allen späteren Nachuntersuchungen) aus logistischen Gründen postprandial nach dem Frühstück durchgeführt werden. Der scheinbar, aber nicht signifikant gegenüber dem 12-Monatswert erhöhte 24-Monatswert für Glukose ist durch diese veränderte Bedingung gut zu erklären. Da es sich beim HbA1c-Wert um einen Langzeitwert handelt, dauert es erwartungsgemäß länger, bis der HbA1c-Wert sein *steady state* erreicht. Der *steady state*-Wert des HbA1c wird nach einem Jahr erreicht und bleibt dann mindestens über einen Zeitpunkt von 4 Jahren konstant (Frenken und Cho, 2010 a und b). Die hochsignifikante Abnahme des C-Peptides deutet darauf hin, dass der Wirkmechanismus der BPD-DS ein grundsätzlich anderer ist als der des Roux-Y-Magenbypasses. Es kommt nach Durchführung des BPD-DS zu einem raschen Verschwinden der Insulinresistenz (Frenken und Cho, 2009) und nicht zu einer erhöhten Stimulation der β -Zellen des Pankreas durch Inkretine, z.B. GLP-1 oder PYY, wie beim Magenbypass (Reiter und Frenken, 2011). Im Gegensatz zur hochsignifikanten Abnahme von Cholesterin, LDL und Triglyceriden kommt es nicht zu einem Abfall des HDL gegenüber dem präoperativen Ausgangswert, sodass der Quotient aus HDL und LDL ansteigt.

Das Körpergewicht nimmt postoperativ stetig ab, in der Regel wird nach ein bis anderthalb Jahren das definitive Endgewicht erreicht. Der BMI zeigt die gleichen signifikanten Veränderungen wie das Körpergewicht. Die Abnahme des BMI-Wertes betrug nach 3, 6, 12 und 24 Monaten bei dem Gesamtkollektiv der 55 Patienten 20, 29, 36 bzw. 41%. Analysiert nach den einzelnen Patientengruppen betrug die Abnahme des BMI-Wertes in der ersten Gruppe 19, 28, 38 bzw. 39%, in der zweiten Gruppe 20, 33, 41 bzw. 41%, in der dritten Gruppe 26, 31, 40 bzw. 43% und in der vierten Gruppe 20, 28, 32 bzw. 35%. Die Abnahme des BMI-Wertes ist in allen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Der BMI-Wert betrug in Gruppe 1, 2, 3 und 4 nach zwei Jahren 31, 27, 25 und 30 kg/m².

Nach der Operation erfolgte zur Kontrolle der ausreichenden Supplementierung sowie zur frühzeitigen Intervention bei Hinweisen auf Mangelzustände eine Kontrolle von Vitamin D3, Parathormon und Calcium. Calcium wird postoperativ oral in einer Dosierung von mindestens 2.4 g am Tag supplementiert, in Kombination mit Vitamin D3. Zusätzlich erhalten alle Patienten mindestens alle 3 Monate nach BPD-DS 100.000 IE Cholecalciferol, bei Abfall des Vitamin D3-Spiegels oder Anstieg des Parathormons ggf. öfter. Weiterhin wird Vitamin B12 regelmäßig kontrolliert, bei regelmäßiger intramuskulärer Substitution alle 3 Monate fanden sich bislang keine Mangelzustände für dieses Hormon. Keine Mangelzustände fanden sich auch für Folsäure. Diese wird regelmäßig in Form von Multivitamin-Präparaten täglich von allen Patienten lebenslang substituiert. Eisen ist ein größeres Problem. Ungefähr 10% aller Patienten, insbesondere Frauen mit regelmäßigen Menstruationen, benötigen die gelegentliche parenterale Eisensubstitution. Der Hämoglobinwert, das Eisen und das Ferritin lassen in der Regel frühzeitig einen beginnenden Eisenmangel erkennen. Unter ausreichender Substitution lassen sich die Werte in aller Regel im Normbereich halten. Bei drei Patientinnen wurde wegen Hypermenorrhoe auf dem Boden von Uterusmyomen mit rezidivierendem Eisenmangel im weiteren Verlauf eine Hysterektomie durchgeführt. Die Eiweiß-Substitution ist von großer Bedeutung. Die betrifft vor allem Patienten, die eine Aversion gegen Fleisch haben oder entwickeln. Üblicherweise erfolgt bei abfallenden Serum-Eiweiß- und Albumin-Werten eine Substitution mit Eiweiß-Drinks. Bei 2 Patienten aus dem dargestellten Kollektiv (4%) war eine Umwandlungs-Operation erforderlich. Es erfolgte eine selektive Verlängerung des alimentären Schenkels zu Lasten des biliopankreatischen Schenkels, ohne Verlängerung des common channels (Frenken und Cho, 2011 b).

Tabelle 9**Postoperativer Verlauf multipler Labor-Parameter zur Überwachung der Stoffwechsellage sowie von Körpergewicht und BMI.**

Parameter	Präoperativ	3 Monate postoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	24 Monate postoperativ
Glukose (mg/dl)	235 (105; 14)	131 ^a (53; 8)	102 ^c (28; 4)	95 [*] (33;5)	104 [*] (35; 7)
HbA1c (%)	9.6 (1.7; 0.3)	6.6 ^a (1.2; 0.2)	5.6 ^a (0.8; 0.1)	5.1 ^d (0.8; 0.1)	5.1 [*] (0.8; 0.1)
C-Peptid (µg/l)	3.4 (2.1; 0.4)	2.3 ^a (0.8; 0.1)	1.7 ^d (0.7; 0.1)	1.7 [*] (1.0; 0.2)	1.4 [*] (0.5; 0.3)
Cholesterin (mg/dl)	209 (49; 7)	140 ^a (31; 4)	132 [*] (27; 5)	128 [*] (30; 5)	134 [*] (32; 6)
HDL (mg/dl)	48 (30; 6)	36 [*] (20; 3)	42 [*] (26; 4)	42 [*] (19; 3)	37 [*] (11; 4)
LDL (mg/dl)	110 (39; 7)	73 ^a (26; 4)	68 [*] (21; 4)	67 [*] (23; 4)	75 [*] (38; 12)
Triglyceride (mg/dl)	290 (163; 23)	173 ^a (83; 12)	136 ^f (86; 14)	117 [*] (71; 11)	115 [*] (56; 10)
Körpergewicht (kg)	140 (29; 4)	112 ^a (24; 3)	100 ^e (22; 3)	89 ^e (20;3)	82 [*] (14;2)
BMI (kg/m ²)	47 (8; 1)	37 ^a (7; 1)	33 ^e (6; 1)	29 ^f (6; 1)	28 [*] (5; 1)

Gezeigt wird in allen Fällen der arithmetische Mittelwert sowie in Klammern die Standardabweichung (S.D.) und der Standardfehler (S.E.M.).

Signifikanzen beziehen sich immer auf die Daten der vorangegangenen Untersuchung (also z.B. 3 Monate postoperativ im Vergleich zu präoperativ, 6 Monate postoperativ im Vergleich zu 3 Monate postoperativ, etc.):

^ap < 0.0001; ^bp < 0.0005; ^cp < 0.002; ^dp < 0.005; ^ep < 0.02; ^fp < 0.05

*n.s. = nicht signifikant

Tabelle 10**Postoperativer Verlauf multipler Labor-Parameter zur Überwachung der Supplementati-
on.**

Parameter	Präoperativ	3 Monate postoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	24 Monate postoperativ
Vitamin D3 (µg/l)	n. b.	14 (11; 2)	12 (10; 2)	13 (11; 2)	15 (19; 4)
Parathormon (pg/ml)	n. b.	58 (30;5)	60 (37; 6)	69 (52; 8)	77 (61; 11)
Calcium (mmol/l)	2.4 (0.2; <0.1)	2.2 (0.1; <0.1)	2.3 (0.1; <0.1)	2.2 (0.2; <0.1)	2.2 (0.2; <0.1)
Vitamin B12 (ng/l)	n. b.	466 (253; 37)	445 (179; 29)	416 (231; 37)	398 (170; 31)
Folsäure (ng/ml)	n. b.	9.7 (6.0; 0.9)	10.0 (5.8; 0.9)	8.9 (5.7; 0.9)	n. b.
Eisen (µg/dl)	n. b.	64 (22; 3)	69 (20; 3)	73 (21; 3)	71 (28; 5)
Ferritin (ng/ml)	n. b.	220 (178; 26)	199 (151; 24)	173 ^b (158; 25)	127 ^c (146; 33)
Gesamt-Eiweiß (g/dl)	7.4 (0.5; 0.1)	6.6 ^a (0.5; 0.1)	6.6 ^a (0.7; 0.1)	6.6 ^a (0.9; 0.2)	6.9 ^a (0.6; 0.1)
Serum-Albumin (g/dl)	4.0 (0.6; 0.3)	3.7 (0.5; 0.1)	3.6 (0.6; 0.1)	3.5 (1.0; 0.2)	3.9 (0.5; <0.1)

Gezeigt wird in allen Fällen der arithmetische Mittelwert sowie in Klammern die Standardabweichung (S.D.) und der Standardfehler (S.E.M.).

Ein t-Test wurde zwischen den Daten jeden Untersuchungszeitpunktes mit allen anderen Untersuchungszeitpunkten durchgeführt. Ausschließlich signifikante Unterschiede werden markiert, alle anderen Werte sind nicht signifikant verschieden:

^ap < 0.0001 zwischen jedem postoperativen Wert und dem präoperativen Wert;

^bp < 0.02 zwischen dem Wert nach 12 Monaten im Vergleich zu 3 Monaten postoperativ

^cp < 0.05 zwischen dem Wert nach 24 Monaten im Vergleich zu 3 Monaten postoperativ

n. b. = nicht bestimmt

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird analysiert, welchen Einfluss die Schwere und die Dauer des Diabetes mellitus Typ-2 auf die Chance einer Remission des Diabetes durch eine biliopankreatische Diversion mit Duodenalem Switch hat.

Diagnose und Klassifikation des Typ-2 Diabetes mellitus Typ-2 basieren auf den Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1987), die 1998 von der WHO und 2000 von der Deutschen Diabetes Gesellschaft übernommen wurden. Die Diagnose des manifesten Diabetes mellitus bei erwachsenen nicht schwangeren Menschen ist in der internationalen Literatur durch die Erfüllung eines von 3 Kriterien eindeutig definiert: entweder liegt der Nüchternblutzucker-Wert über 126 mg/dl oder es finden sich die klassischen Symptome einer Hyperglykämie in Kombination mit dem Nachweis eines Blutzucker-Wertes von ≥ 200 mg/dl oder es liegt ein pathologischer oraler Glukose-Toleranztest vor (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1987; American Diabetes Association, 2009). Eine Klassifikation der Schwere des Diabetes ist jedoch nicht so eindeutig definiert, obwohl in der diabetologischen Literatur, selbst in den Leitlinien der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft, einerseits von „earlier or less advanced diabetes“ andererseits von „severely insulin-deficient type 2 diabetes“ (American Diabetes Association, 2009, S21 bzw. S27) gesprochen wird. Schauer et al. (2003) klassifizierten die Schwere der Erkrankung in Abhängigkeit von der Notwendigkeit der Therapie, um einen Patienten in einigermaßen akzeptabler Blutzuckerkontrolle zu halten (entsprechend einem HbA1c-Wert von $\leq 9\%$). Diese Klassifikation der Schwere des Diabetes umfasste Patienten mit folgenden Kriterien: (1) Prädiabetes mit einem erhöhten Nüchternblutzucker von 110 mg/dl bis 125 mg/dl, (2) Diät-kontrollierter Diabetes mellitus, (3) Behandlung mit OAD und (4) Behandlung mit Insulin. Entsprechend dieser Klassifikation fanden sich in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich Patienten mit dritt- und viertgradig schwerer Form des Typ-2 Diabetes. Da die präoperative Notwendigkeit der Therapiemodalität in Abhängigkeit eines HbA1c-Wertes nicht durchgängig bekannt war, entschlossen wir uns zu einer pragmatischen Einteilung der Schwere des Diabetes nach (1) ausschließlichen Gebrauch von OAD oder nach (2) Insulin-Therapie ohne Beachtung evtl. zusätzlicher Einnahme von OAD. Zusätzlich wurde für die Insulin-behandelten Patienten (viertgradig schwere Formen des Diabetes nach Schauer et al., 2003) die Dauer der ununterbrochenen Insulintherapie vor der Operation für die Zuordnung in die Patientengruppen berücksichtigt.

Aus der vorliegende Arbeit lassen sich **fünf wichtige Erkenntnisse** gewinnen:

Erstens zeigt sich, dass es nach biliopankreatischer Diversion mit Duodenalem Switch in einem hohem Prozentsatz zur Normalisierung des glykosylierten Hämoglobin-Wertes kommt, und zwar weitgehend unabhängig von der Schwere und Dauer des vor der Operation bestehenden Diabetes mellitus Typ-2. In allen 4 Patientengruppen war der mittlere HbA1c- Wert präoperativ deutlich erhöht, er normalisierte sich selbst in der Gruppe mit langjährigem insulinpflichtigen Diabetes (Insulintherapie 12-25 Jahre!) innerhalb von 2 Jahren.

Eine Differenzierung der Auswirkungen einer antidiabetischen intestinalen Bypass-Operation nach Schwere und Dauer des Diabetes wurde bislang lediglich für den Magenbypass durchgeführt. Schauer et al. (2003) analysierten 240 Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus oder Prädiabetes, die sich einem laparoskopischen Roux-Y-Magenbypass unterzogen. Die Indikation zur Operation war in allen Fällen eine morbid Adipositas (BMI $>35 \text{ kg/m}^2$ mit Komorbiditäten oder BMI $>40 \text{ kg/m}^2$ mit oder ohne Komorbiditäten). 191 Patienten konnten 6- 54 Monate nach der Operation nachuntersucht werden, davon hatten 14 Patienten präoperativ einen Prädiabetes, 32 Patienten einen diätetisch eingestellten Diabetes mellitus Typ-2, 93 Patienten nahmen orale Antidiabetika und 52 Patienten waren insulinpflichtig. Abhängig von der Schwere des präoperativ vorliegenden Typ-2 Diabetes kam es bei 97% der diätetisch eingestellten Diabetiker, bei 87% der Patienten, die mit OAD eingestellt waren, und bei 63% der Patienten mit Insulinpflichtigkeit zu einer Remission des Diabetes. In Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes fand sich eine Remission von 95% bei einer Diabetes-Anamnese von ≤ 5 Jahren, von 75% bei einer Diabetes-Anamnese von 6-10 Jahren und von 54% bei einer Diabetes-Anamnese von > 10 Jahren. Die durchschnittliche Remissionsrate bei allen nachuntersuchten Patienten betrug in dieser Analyse 83% (Schauer et al., 2003).

Höhere Remissionsraten von 100% bzw. 96% fanden sich nach klassischem BPD (Scopinaro et al., 1996, Scopinaro, 1998) und nach BPD mit DS (Marceau et al., 1998). Scopinaro berichtete über eine 100%ige Remissionsrate bei morbid adipösen Patienten mit Typ-2 Diabetes; darunter waren 108 Patienten, die mit OAD eingestellt waren sowie 32 insulinpflichtigen Patienten. Marceau beschreibt eine Remissionsrate von 96%, ohne zu sagen, wie viele dieser Patienten insulinpflichtig waren; allerdings wird beschrieben, dass 2 der 3 Patienten ohne Remission präoperativ insulinpflichtig waren und postoperativ mit OAD eingestellt werden konnten. Eine Differenzierung nach Schwere und Dauer des Diabetes wird in diesen Arbeiten zum BPD nicht durchgeführt.

Cho et al. (2008) zeigten 1-Jahres-Ergebnisse bei 21 Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus nach BPD mit DS. Die mittlere Dauer des Diabetes betrug 10.6 Jahre (Spannweite 2-30 Jahre), die mittlere Dauer der Diabetes-Behandlung 6.5 Jahre (Spannweite 0.5-25 Jahre). Ein

Jahr nach der Operation waren alle Patienten frei von der Notwendigkeit, Insulin zu spritzen. Nur ein Patient nahm noch 850 mg Metformin pro Tag bei normalisiertem HbA1c-Wert. Der mittlere HbA1c-Wert der 21 Patienten lag präoperativ bei 9.5%. Ein Jahr postoperativ lag der mittlere HbA1c-Wert bei 5.6%, der maximale individuelle HbA1c-Wert betrug 6.4%.

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Ergebnisse bestätigen die Annahme einer sehr hohen Remissionsrate vom Typ-2 Diabetes mellitus nach Biliopankreatische Diversion, selbst bei fortgeschrittener diabetischer Erkrankung. 82% unserer Patienten litten an einem insulinpflichtigen Typ-2 Diabetes mellitus, die mittlere Dauer des manifesten Diabetes betrug im Gesamtkollektiv unserer Patienten nahezu 10 Jahre. Trotzdem konnten wir eine Rate an kompletter Remission von 94.5% beobachten. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen, die von anderen Autoren bezüglich der Remission vom Typ-2 Diabetes nach BPD mit oder ohne Duodenalen Switch berichtet wurde (Scopinaro et al., 1996, Scopinaro, 1998, Marceau et al., 1998).

Obwohl nicht direkt vergleichbar, scheinen die Remissionsraten nach BPD mit Duodenalem Switch insbesondere bei schwergradigem und langjährigem Typ-2 Diabetes mellitus deutlich höher zu liegen als nach Roux-Y-Magenbypass. Diese Beobachtung wird auch bestätigt durch die große Meta-Analyse von Buchwald et al. (2009) mit einem Einschluss von über 135,000 Patienten. Diese Studie zeigt eine Remissionsrate vom Typ-2 Diabetes von 80.3% nach Magenbypass und von 95.1% nach Biliopankreatischer Diversion mit oder ohne Duodenalen Switch.

In einer aktualisierten Analyse von 86 Patienten, die bei primärer Indikation eines Typ-2 Diabetes mellitus einen BPD mit Duodenalen Switch erhielten, fanden sich 4 Patienten in der Gruppe mit über 10 Jahren Insulinabhängigkeit, die über ein Jahr hinaus und offensichtlich langfristig (bis 4 Jahre Nachuntersuchung) gleichbleibend kleine Mengen Insulin brauchten, um euglykämische Werte zu erzielen (Frenken und Cho, 2010 b). Die Patienten spritzten langfristig durchschnittlich 17 I.E. Insulin pro Tag (Spannbreite 12 bis 22 I.E.). Charakteristisch bei diesen vier Patienten, die keine komplette Remission vom Typ-2 Diabetes erreichten, war die Dauer der Diabetesbehandlung (im Mittel 24,5 Jahre, Spannweite 18-25 Jahre), die Dauer der Insulinpflichtigkeit (im Mittel 18,8 Jahre, Spannweite 13-25 Jahre) und ein auffällig niedriger C-Peptid-Wert von 0,9 ng/ml (Spannweite 0,6-1,1) (Frenken und Cho, 2010 b). Neuere Daten der Arbeitsgruppe um Frenken bestätigen, dass das präoperative C-Peptid ein starker Prädiktor für die Remission des Typ-2 Diabetes ist (Reiter und Frenken, 2010, Frenken und Reiter, 2011). An 41 Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus wurde präoperativ das Nüchtern-C-Peptid bestimmt. Bei allen 32 Patienten mit einem C-Peptid-Wert von >1,5 ng/ml kam es zu einer kompletten Remission mit einem mittleren HbA1c-Wert von 5,2% und einer Spannbreite von 3,7% bis 5,9% ein Jahr nach Durchführung des BPD mit Duodenalem Switch. Das Erreichen der kompletten Remission war bei diesen Patienten unabhängig von der Dauer der Insulin-

Therapie; diese 32 Patienten mit einem präoperativen C-Peptid-Wert von $>1,5$ ng/ml waren durchschnittlich 6 Jahre insulinpflichtig mit einer Spannweite von 0,5 bis 25 Jahre. Neun Patienten hatten einen C-Peptid-Wert von $<1,5$ ng/ml. Nur bei fünf dieser Patienten kam es zu einer kompletten Remission, vier dieser Patienten hatten als Ausdruck einer unbefriedigenden Diabetes-Kontrolle HbA1c-Werte von $> 6\%$; ein Patient nahm Insulin, ein anderer ein orales Antidiabetikum. Diese vier Patienten waren 8 bis 13 Jahre insulinpflichtig gewesen. Die Autoren vermuten, dass es vermutlich im Laufe der langen Zeit der Erkrankung und der Insulintherapie zu irreversiblen Schädigungen der β -Zellen des Pankreas bzw. der Sekretionsleistung der β -Zellen gekommen ist (Frenken und Reiter, 2011).

Im Gegensatz zum Roux-Y-Magenbypass, bei dem es auch bei Patienten mit niedrigem Schweregrad des Diabetes und in einem relativ frühen Stadium der Erkrankung zu Versagern bezüglich kompletter Remission kommt, scheinen nach BPD-DS ausschließlich Patienten mit sehr langer Diabetesdauer und sehr langer Insulintherapie, in deren Folge es zu einer massiven Schädigung der Insulin-produzierenden Zellen kommt, einhergehend mit Nachweis eines pathologisch niedrigen C-Peptid-Wertes, zum Versagen einer kompletten Remission zu kommen. Dementsprechend erreichten 100% aller in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit einem Schweregrad III des Diabetes oder Schweregrad IV und Dauer der Insulintherapie unter 5 Jahre eine sofortige Therapiefreiheit nach der Operation mit Übergang in eine komplette Remission. Die Remission scheint von langfristiger Dauer zu sein, sie hält nach einer ganz aktuellen Analyse unserer ersten 21 mit einem BPD-DS operierten insulinpflichtigen Typ-2 Diabetikern mindestens für 5 Jahre unverändert an (Cho und Frenken, 2011).

Zweitens normalisierten sich die Blutzuckerwerte bei allen Patienten, die ausschließlich mit OAD eingestellt waren oder Insulin weniger als 5 Jahre spritzten, innerhalb weniger Tage nach der Operation. Je länger die präoperative Insulin-Therapie bestand, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten früh-postoperativ Insulin benötigten, um einen euglykämischen Zustand zu erreichen. Die Notwendigkeit zur früh-postoperativen Insulintherapie ist dabei unabhängig vom BMI-Wert. Dieser ist in allen 4 Patientengruppen von gleicher Größenordnung. Das Alter steigt erwartungsgemäß mit der Schwere des Diabetes, da Schwere und Dauer des Diabetes eng verknüpft sind. Trotzdem scheint die rasche Normalisierung des Glukosestoffwechsels nach der Operation nicht Folge des Alters der Patienten zu sein. In allen 4 Patientengruppen finden sich große Variationen des Alters. Wäre das Alter für die rasche oder verlangsamte Normalisierung des Glukosestoffwechsels verantwortlich zu machen, müsste man auch in der ersten Gruppe bei den älteren Patienten eine verlangsamte und in der vierten Gruppe bei jüngeren Patienten eine raschere Stoffwechselverbesserung beobachten, was jedoch nicht erfolgte. Somit ist die Chance einer raschen Normalisierung des Glukosestoffwechsels innerhalb von wenigen Tagen nach der Operation direkt abhängig von der Schwere und Dauer des Diabetes.

Drittens betrug bei den Patienten, die bei Entlassung aus dem Krankenhaus noch Insulin spritzten, um eine möglichst euglykämische Stoffwechsellage zu erreichen, die maximale Anzahl der Insulineinheiten nur 36 Einheiten pro Tag. Der Zielwert des postoperativen Blutzuckers lag dabei unabhängig von der Nahrungsaufnahme bei Werten unter 200 mg/dl. Die niedrige Menge an notwendigem Insulin ist besonders bemerkenswert, als der durchschnittliche Insulinbedarf präoperativ bei täglich 115 Einheiten lag und individuell bis zu 300 Einheiten pro Tag betrug. Und trotzdem waren viele Patienten präoperativ nicht in einem annähernd euglykämischen Zustand, wie sich an den präoperativen HbA1c-Werten bis zu 14 % erkennen lässt.

Die mittlere Insulinproduktion eines gesunden Menschen beträgt etwa 40 Einheiten Insulin pro Tag (Waldhäusl et al., 1982). Dies entspricht der Menge an Insulin, die ein Typ 1 Diabetiker oder ein Patient mit pankreoprivem Diabetes, jeweils ohne Insulinresistenz, täglich benötigt, um bei normaler Nahrungsaufnahme nicht in eine hyperglykämische Stoffwechselsituation zu geraten. Die maximal benötigte Menge an postoperativ gespritztem Insulin bei unseren Patienten ist vereinbar mit der Vorstellung, dass das Insulin zur Kompensation von endogenem Sekretionsversagen erforderlich ist und nicht zur Überwindung einer Insulinresistenz.

Kennzeichen des Typ-2 Diabetes mellitus ist die Insulinresistenz (American Diabetes Association, 2009). Als Insulinresistenz bezeichnet man ein vermindertes Ansprechen der Zellen des menschlichen Körpers auf Insulin. Als Folge der Insulinresistenz kommt es zu einer progredienten Sekretionsstörung der Insulin-produzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse (Eriksson, 1989, Warram, 1990). Neben genetischen Faktoren als entscheidende Voraussetzung für die Entwicklung eines Typ-2 Diabetes spielen Adipositas und Bewegungsmangel eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Insulinresistenz beim Typ-2 Diabetiker.

Eine Insulinresistenz findet sich nicht nur bei Typ-2 Diabetikern, sondern auch bei vielen adipösen Patienten. Adami et al. (2003) konnten zeigen, dass in morbid adipösen nicht-diabetischen Patienten der BPD nach Scopinaro zu einer raschen Erholung der Insulinsensitivität führt, und zwar durch spezifische Mechanismen, die unabhängig von dem Gewichtsverlust sind. Die Insulinsensitivität wurde mit Hilfe des HOMA-IR Index (homeostatic model assessment for insulin resistance) bestimmt. Die HOMA-Werte berechnen sich aus dem Produkt von Plasmawerten von Nüchtern-Glukose und Nüchtern-Insulin und korrelieren gut mit der Bestimmung der Insulinsensitivität durch Messungen mit hyperglykämischer und euglykämischer „insulin clamp“ (Matthews et al., 1985). Patienten werden als insulinresistent angesehen, wenn die Werte des HOMA-IR höher als 2.5 liegen (Matthews et al., 1985; Haffner et al., 1997). Die Normalisierung der Insulinsensitivität nach biliopankreatische Diversion ist von Dauer (Castagneto et al., 1994).

Eine rasche Erholung der Insulinresistenz bei adipösen Typ-2 Diabetikern innerhalb weniger Tage nach einer ADIB-Operation wurde nach Roux-Y-Magenbypass (Hickey et al., 1998), nach BPD nach Scopinaro (Scopinaro et al., 1998) sowie nach BPD mit Duodenalem Switch (Frenken und Cho, 2009) beschrieben. Frenken und Cho (2009) bestimmten die Insulinsensitivität bei 27 adipösen Typ-2 Diabetikern, die sich einem BPD mit DS unterzogen. Der mittlere HOMA-Index von präoperativ 14.3 (Spannweite 2.1 bis 72.2) fiel nach 3, 7, 14 und 21 Tagen auf 3.6 (Spannweite 1.1 bis 8.5), 1.9 (0.4 bis 4.9), 1.9 (0.2 bis 4.5) und 1.9 (1.0 bis 2.4) ab. Somit fand sich eine Erholung der Insulinresistenz nach BPD-DS in der Regel nach einer Woche, in allen Fällen innerhalb von 3 Wochen. Der Abfall des HOMA-Index war unabhängig von der Schwere und Dauer des Diabetes und normalisierte sich auch bei den Patienten, die bei Entlassung aus dem Krankenhaus noch geringe Mengen Insulin spritzten (Frenken und Cho, 2009).

Viertens war der zeitliche Verlauf der Normalisierung des mittleren HbA1c-Wertes stark abhängig von der Schwere und Dauer des Diabetes. Dies spricht dafür, dass zwei unterschiedliche Mechanismen dafür verantwortlich sind, dass es nach BPD-DS zu einer Remission des Typ-2 Diabetes mellitus kommt. Alle Patienten mit einem Typ-2 Diabetes bis ungefähr zu einem Stadium der Insulinpflichtigkeit von unter 5 Jahren kommen durch Normalisierung der Insulinsensitivität in eine rasche Remission, da noch keine klinisch bedeutsame Sekretionsstörung der Betazellen der Bauchspeicheldrüse vorliegt. Bei zunehmender Dauer der Insulinpflichtigkeit kommt es offensichtlich zu einem progredienten Sekretionsversagen der Insulin-produzierenden Betazellen, sodass es trotz Normalisierung der Insulinsensitivität ohne Insulinsubstitution nicht zu einer euglykämischen Stoffwechsellage kommt. Überraschenderweise kommt es aber bei einem Großteil der Patienten im weiteren Verlauf doch zu einer langsamen Verbesserung des Glukose-Metabolismus bzw. einer partiellen Erholung der Sekretionsleistung. Dieser Mechanismus erinnert im Verlauf stark an die Verbesserung des Glukose-Metabolismus nach restriktiven Operationsverfahren, bei denen die Verbesserung des Glukosestoffwechsels mit der Abnahme des Körpergewichtes parallel einhergeht (Dixon et al., 2008; Cummings und Flum, 2008). Es ist jedoch unklar, ob es sich pathophysiologisch um den gleichen Mechanismus handelt oder nur um ein langsames und gewichtsunabhängiges Phänomen der Erholung der Sekretionsleistung der Betazellen des Pankreas.

Fünftens fand sich in allen 4 Patientengruppen ein vergleichbarer Abfall des BMI. Die Geschwindigkeit des Abfalls des HbA1c-Wertes in den Patientengruppen 1 bis 4 korrelierte nicht mit der Geschwindigkeit des Abfalls des BMI. Somit zeigt auch die vorliegende Arbeit, dass die rasche und komplette Remission des Typ-2 Diabetes unabhängig von der Höhe des präoperativen Körpergewichtes sowie von der postoperativen Abnahme des Körpergewichtes ist. Antidiabetische Therapie ist nicht direkte Folge einer bariatrischen Maßnahme. Es besteht natürlich kein Zweifel daran, dass Gewichtsabnahme durch konservative Maßnahmen oder restriktive Operationsverfahren zu einer deutlichen Verbesserung des Diabetes führt (Dixon et al., 2008,

Sjöström et al., 2004), aber die spezifische antidiabetische Wirkung als Folge der Anlage eines Duodenum-ausschaltenden intestinalen Bypasses muss durch bislang noch nicht genauer definierte hormonelle Mechanismen verursacht sein (Cummings et al., 2004, 2008, Rubino et al., 2010).

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, (1) dass die hohe Rate an kompletter Remission vom Diabetes nach BPD-DS auch bei fortgeschrittenem Typ-2 Diabetes bis zu einem Punkt der Irreversibilität der Zerstörung der β -Zellen des Pankreas weitgehend *unabhängig* von der Schwere und der Dauer der Erkrankung ist, (2) dass jedoch die Chance einer raschen Normalisierung des Glukosestoffwechsels innerhalb weniger Tage nach der Operation direkt *abhängig* von der Schwere und Dauer des Diabetes und unabhängig vom BMI zum Zeitpunkt der Operation und vom Alter der Patienten ist, (3) dass es in allen Fällen von Typ-2 Diabetes, unabhängig von der Schwere und der Dauer, nach BPD-DS zu einem raschen Verschwinden der Insulinresistenz kommt, (4) dass neben der Normalisierung der Insulinsensitivität eine Erholung des Sekretionsversagens der Insulin-produzierenden β -Zellen des Pankreas als pathophysiologischer Mechanismus der Remission des Diabetes angesehen werden muss, und (5) dass die spezifische antidiabetische Wirkung der ADIB-Operationen unabhängig vom postoperativen Verlauf des BMI ist.

Es gibt bislang keine Möglichkeit, durch eine medikamentöse Therapie eine Remission des Typ-2 Diabetes mellitus zu erreichen. Trotz Behandlung mit antidiabetischer Medikation ist der natürliche Verlauf der Erkrankung durch eine Progression zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen gekennzeichnet, die zu Neuropathie, Nephropathie, erektiler Dysfunktion, Retinopathie und kardiovaskulären Erkrankungen führen (Nathan, 2002). 70% aller Diabetiker sterben an kardiovaskulären Erkrankungen (Panzram, 1998). Die biliopankreatische Diversion mit und ohne Duodenalen Switch ist eindeutig als potentestes Operationsverfahren zur dauerhaften Remission oder Heilung vom Typ-2 Diabetes mellitus identifiziert (Buchwald, 2009). In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass es nach BPD-DS zu einer kompletten Remission vom Typ-2 Diabetes in 94.5% und zu einer partiellen Remission in den übrigen 5.5% der Patienten kam. Diese Ergebnisse sind insbesondere deshalb so bemerkenswert, da es sich bei unserer Patientenpopulation in über 80% um insulinpflichtige Patienten handelte mit einer präoperativen Therapiedauer von bis zu drei Jahrzehnten.

In einer umfangreichen Metaanalyse wurden die Auswirkungen der bariatrischen Chirurgie auf Gewichtsverlauf und Typ-2 Diabetes untersucht (Buchwald et al., 2009). Insgesamt wurden 621 Studien mit 888 Behandlungssarmen und 135.246 Patienten in diese Analyse eingeschlossen. Davon bezogen sich nur 48 Arbeiten mit 8670 Patienten auf eine biliopankreatische Diversion mit oder ohne Duodenalen Switch (Buchwald et al., 2009, S.251). Von diesen 48 Arbeiten berichten nur 31 über Diabetes, und zwar handelt es sich genau um 753 Patienten (Buchwald et

al., 2009, S.253). Differenziert man weiter nach Arbeiten, die ausschließlich über diabetische Patienten berichten, findet man lediglich zwei Arbeiten mit 317 Patienten, davon waren nur 25 Patienten insulinpflichtig. Vermutlich handelt es sich um die beiden Publikationen von Scopinaro et al., 2005 und von Marceau et al., 2007 (oder eine frühere Arbeit von Marceau). Keine dieser beiden Arbeiten berichtet über den postoperativen Verlauf des HbA1c-Wertes (Buchwald et al., 2009, S. 256.e5). Auch wird in keiner der Arbeiten mit BPD der antidiabetische Effekt mit dem Schweregrad und der Dauer der Erkrankung oder einer Therapiemodalität in Korrelation gebracht und entsprechend analysiert. Dies geschah bislang ausschließlich bei Untersuchungen mit dem Roux-Y-Magenbypass (Schauer et al., 2003). Somit handelt es sich bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit um neuartige Aspekte, die belegen, dass der BPD-DS im Vergleich mit dem Roux-Y-Magenbypass nicht nur wesentlich effektiver ist bezüglich der Remissionsrate des Typ-2 Diabetes, sondern für die niedrigeren Schweregrade des Diabetes (bis Grad III nach Schauer) wesentlich zuverlässiger wirkt und auch für den höchstgradigen Schweregrad IV wesentlich effektiver ist.

„The insights already beginning to be gained by studying surgical interventions for diabetes may be the most profound since the discovery of insulin. As a result, the future looks brighter for patients.” (Cummings, 2008)

Literatur

Ackard, DM, Fulkerson JA, Neumark-Sztainer D. Prevalence and utility of DSM-IV eating disorder diagnostic criteria among youth. *Int J Eat Disord* 2007; 40:409-417.

Adami GF, Cordera R, Camerini G, Marinari GM, Scopinaro N. Recovery of insulin sensitivity in obese patients at short term after biliopancreatic diversion. *J Surg Res* 2003; 113:217-221.

Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, LaMonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357:753-761.

Ahren B, Corrigan CB. Intermittent need for insulin in a subgroup of diabetic patients in Tanzania. *Diabet Med* 1984; 2:262-264.

Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469-480.

American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care*, 25 (Supplement 1), January 2002; S28-S32.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. *Diabetes Care*, 32 (Supplement 1), January 2009; S13-S61.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2010. *Diabetes Care*, 33 (Supplement 1), January 2010; S11-S61.

Anthone GJ, Lord RVN, DeMeester TR, Crookes PF. The duodenal switch operation for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 2003; 238:618-628.

Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev* 2000; 1:113-119.

Becker, S, Rapps N, Zipfel S. Psychotherapy in obesity – a systematic review. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2007; 57:420-427.

Blüher M. Pathophysiologie der Adipositas – neue Betrachtungsweise. *Viszeralmedizin* 2010; 26:14-20.

Blüher M, Hamann A. Adipositas und metabolisches Syndrom. *Diabetologie* 2008; 3:R1-R18.

Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, Dussault J, Moorjani S, Pinault S, Fournier G. Their response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990; 22:1477-1482.

Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:1724-1737.

Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen D, Pories W, Bantle J, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122(3):248-256.e5.

Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2007; 142:621-632; discussion 632-635.

Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery worldwide 2003. *Obes Surg* 2004; 14:1157-1164.

Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, McLaughlin S, Phillips II GL, Robertson RP, Rubino F, Kahn R, Kirkman MS. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009; 32:2133-2135.

Calle EE, Lauren RT, Thun MJ. Obesity and Mortality. *N Engl J Med* 2005; 353:2197-2199.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638.

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341:1097-1105.

Castagneto M, De Gaetano A, Mingrone G, Tacchino R, Nanni G, Capristo E, Benedetti G, Tataranni PA, Greco AV. Normalization of insulin sensitivity in the obese patient after stable weight reduction with biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 1994; 4(2):161-168.

Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CN. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med* 2008; 359:2258-2266.

Chang VW, Lauderdale DS. Income disparities in body mass index and obesity in the United States, 1971-2002. *Arch Intern Med* 2005; 165:2122-2128.

Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AWK, Lam KSL. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med* 2009; 122(5):443-453.

Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositas therapie. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas. AWMF online, 2010.

Cho E-Y, Tunger S, Röhrig I, Frenken M. Duodenal switch operation for the treatment of insulin-dependent type 2 diabetes mellitus: one-year results. 3rd Congress of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders – European Chapter (IFSO-EC). *Obes Surg* 2008; 18:432-485.

Cho E-Y, Frenken M. Outcome after 5 years of 21 patients with insulin-dependent type 2 diabetes mellitus who experienced freedom of insulin one year after BPD-DS. 16th World Congress of IFSO, Hamburg, Deutschland, 31.08.-03.09.2011 (als Vortrag angenommen).

Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, MacLean APH, MacLean LD. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* 2004; 240:416-424.

Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Engelgau MM, Kaplan RM, Herman WH. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:2238-2243.

Cremieux P-Y, Buchwald H, Shikora SA, Ghosh A, Yang HE, Buessing M. A study on the economic impact of bariatric surgery. *Am J Manag Care* 2008; 14:589-596.

Cummings DE, Flum DR. Gastrointestinal surgery as a treatment for diabetes. *JAMA* 2008; 299:341-343.

Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2608-2615.

Cummings DE, Overduin J, Shannon MH, Foster-Schubert KE. 2004 ASBS Consensus Conference: Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2005; 1:358-368.

Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:43-53.

DeMeester TR, Fuchs KH, Ball CS, Ball CS, Albertucci M, Smyrk TC, Marcus JN. Experimental and clinical results with proximal end-to-end duodenojejunostomy for pathologic duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1987; 206:414-426.

Detournay B, Cros S, Charbonnel B, Grimaldi A, Liard F, Cogneau J, Fagnani F, Eschwège E. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. *Diabetes Metab* 2000; 26:363-369.

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Essstörungen. AWMF online, 2010.

Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1389-1394.

De Zwaan M, Wolf AM, Herpertz S. Psychosomatische Aspekte der Adipositaschirurgie. *Dtsch Arztebl* 2007; 10:470-476.

Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(3):316-323.

Dolan K, Bryant R, Fielding G. Treating diabetes in the morbidly obese by laparoscopic gastric banding. *Obes Surg* 2003; 13:439-443.

Eckhout GV, Willbanks OL, Moore JT. Vertical-ring gastroplasty for morbid obesity: five-year experience with 1463 patients. *Am J Surg* 1986; 152:713-716.

Engel SG, Crosby RD, Kolotkin RL, Hartley GG, Williams GR, Wonderlich SA, Mitchell JE. Impact of weight loss and regain on quality of life: mirror image or differential effect? *Obes Res* 2003; 11(10):1207-1213.

Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widén E, Schalin C, Groop L. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1989; 321(6):337-343.

Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.

Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341:879-884.

Flegal KM. Epidemiologic aspects of overweight and obesity in the United States. *Physiol Behav* 2005; 86:599-602.

Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293:1861-1867.

Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* 2004; 199:543-551.

Fobi MAL, Lee H, Holness R, Cabinda D. Gastric bypass operation for obesity. *World J Surg* 1998; 22:925-935.

Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*; 2003;289:187-193.

Forgacs S, Halmos T. Improvement of glucose tolerance in diabetics following gastrectomy. *Z Gastroenterol* 1973; 11:293-296.

Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al. A common variant in the *FTT* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316:889-894.

Frenken M, Cho E-Y. HOMA in obese patients with type 2 diabetes mellitus undergoing BPD-DS: is the rapid postoperative increase in insulin sensitivity dependent on severity of diabetes or on BMI? *Obes Surg* 2009; 19:1004.

Frenken M, Cho E-Y. Four-year results after BPD-DS in patients with insulin-dependent type 2 diabetes mellitus. 15th World Congress of IFSO, Los Angeles, USA, *Obes Surg* 2010; 20:969, O-007.

Frenken M, Cho E-Y. Four-year results after BPD-DS in patients with type 2 diabetes mellitus. European Workshop on Metabolic Surgery for Type 2 Diabetes, Rome, Italy, Sept 27-28, 2010.

Frenken M, Cho E-Y. Metabolic intestinal bypass surgery for type 2 diabetes in patients with a BMI < 35 kg/m²: comparative analysis of 16 patients undergoing either BPD, BPD-DS, or RYGB. *Obes Facts* 2011; 4(suppl 1):13-17.

Frenken M, Cho E-Y. Eiweißmangelsyndrom nach BPD: Selektive Verlängerung des alimentären Schenkels in 2-Anastomosen-Technik. *Obes Facts* 2011; 4(suppl 1):55-56.

Frenken M, Cho E-Y, Röhrig I, Tunger S. Chirurgische Behandlung des Insulin-pflichtigen Diabetes mellitus Typ 2 durch Anti-Diabetische Intestinale Bypass-Operationen (ADIB-Operationen). *Caduceus News* 2006; 37-41.

Frenken M, Cho E-Y. Metabolic intestinal bypass-surgery for type 2 diabetes in patients with BMI <35kg/m². Comparative analysis of 16 patients undergoing either BPD, BPD-DS or RYGB. *Obes Facts* 2011; 4(suppl 1):13-17.

Frenken M, Reiter K. C-peptide is a strong predictor of remission of type 2 diabetes after BPD-DS. Analysis of 41 patients with insulin-dependent type 2 diabetes. 2nd World Congress on Interventional Therapies for Type 2 Diabetes, New York, USA, March 28-30, 2011.

Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI < 35 kg/m²: an integrative review of early studies. *Obes Surg* 2010; 29:776-790.

Friedman NM, Sancetta AJ, Magovern GJ. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1955; 100:201-204.

Gagner M, Boza C. Laparoscopic duodenal switch for morbid obesity. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3(1):105-112.

Garcia-Caballero M, Tinahones FJ, Cohen RV. *Diabetes surgery*. McGraw Hill 2010, ISBN:978-84-481-7540-5.

Genuth S. A case for blood glucose control. *Adv Int Med* 1995; 40:573-623.

Grant RW, Buse JB, Meigs JB; University HealthSystem Consortium (UHC) Diabetes Benchmarking Project Team. Quality of diabetes care in U.S. academic medical centers: low rates of medical regimen change. *Diabetes Care* 2005; 28(2):337-442.

Griffen WO Jr, Bivins BA, Bell RM. The decline and fall of jejunoileal bypass. Surg Gynecol Obstet 1983; 157:301-308.

Hauner H, Wechsler JG, Kluthe R, Liebermeister H, Erbersdobler H, Wolfram G, Fürst P, Jauch KW. Qualitätskriterien für ambulante Adipositasprogramme. Eine gemeinsame Initiative der Deutschen Adipositasgesellschaft, Deutschen Akademie für Ernährungsmedizin, Deutschen Gesellschaft für Ernährung, Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin. Adipositas 2000; 10(9):5-8.

Hauner H, Bramlage P, Lösch C, Schunkert H, Wasem J, Jöckel KH, Moebus S. Übergewicht, Adipositas und erhöhter Taillenumfang. Dtsch Arzteblatt 2008; 105(48):827-833.

Hell E, Miller K. Geschichtliche Entwicklung der Adipositaschirurgie. In: Hell E, Miller K. Morbide Adipositas. Klinik und chirurgische Therapie. Ecomed, Landsberg, 2000.

Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. Obes Surg 1998; 8:267-282.

Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care 1997; 20:1087-1092.

Hebebrand J, Fiedel S, Schäuble N, Geller F, Hinney A. Perspectives: molecular genetic research in human obesity. Obes Rev 2003; 4:139-146.

Helmert U, Strube H. Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland im Zeitraum von 1985 bis 2002. Gesundheitswesen 2004; 66:409-415.

Henriksson V. Is small bowel resection justified as treatment for obesity? Nordisk Med 1952; 47:744-749.

Hickey MS, PoriesWJ, MacDonald KG, Cory KA, Dohm GL, Swanson MS, Israel RG, Barakat HA, Conside RV, Caro JF, and Houmard JA. A new paradigm for Type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? Annals of Surgery 1998; 227(5): 637-644.

Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, Kahn HS, Barker LE, Couper S. Cost-effectiveness of bariatric surgery for severely obese adults with diabetes. Diabetes Care 2005; 33:1933-1939.

Hother-Nielsen O, Faber O, Sørensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1988;11:531-537.

Humphrey ARG, McCarty DJ, Mackay IR, Rowley MJ, Dwyer T, Zimmet PZ. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and phenotypic features associated with early insulin treatment in individuals with adult-onset diabetes mellitus. *Diabetes med* 1998; 15:113-119.

IASO, 2010. www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic/

IDF, 2011. The International Diabetes Federation Position Statement on Bariatric Surgery. *available online*.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689

Japan and Pittsburgh Childhood Diabetes Research Groups. Coma at onset of young insulin-dependent diabetes in Japan: the result of a nationwide survey. *Diabetes* 1985;34:1241-1246.

Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE, Tate DF. Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr* 78 2003; 78:684-689.

Karlsson J, Taft C, Sjöström L, Togerson JS, Sullivan M. Psychosocial functioning in the obese before and after weight reduction: construct validity and responsiveness of the Obesity-related Problems scale. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(5):617-630.

Keating CL, Dixon JB, Moodie ML, Peeters A, Bulfone L, Magliano DJ, O'Brien PE. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: modeled lifetime analysis. *Diabetes Care* 2009; 32:567-574.

Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Ramachandran SV. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002, 247:305-313.

Köster I. Die Kosten des Diabetes mellitus. Analyse der Diabeteskosten auf der Basis von Krankenkassen- und KV-Daten-. Ergebnisse der KoDiM-Studie. Präsentation zur Jahrestagung der DGG vom 21.05.2004.

Kolle K. Gastroc banding. OMGI 7th Congress, Stockholm, Abstract No. 145, p.37.

Kopelmann PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635-643.

Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg* 1954; 140:439-443.

Kuzmak LI. Silicone gastric banding: a simple and effective operation for morbid obesity. *Contemp Surg* 1986; 28:13-18.

Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie-Syndrom. *Zentralblatt für Innere Med* 1923; 44:105-127.

Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, Kovack B, Bawa B, Koshy N, Lee H, and Yapp K. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2479-2485.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The Metabolic Syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2716.

Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 332:621-628.

Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic min-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of >35 and <35 kg/m². *J Gastrointest Surg* 2008;12:945-952.

MacDonald KG, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, Pories WJ. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest surg* 1997; 1:213-220.

Marceau P, Hould F-S, Simard S, Lebel S, Bourque R-A, Potvin M, Biron S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* 1998; 22:947-954.

Marceau P, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, Biertho L, Simard S. Duodenal Switch: Long-Term Results. *Obesity Surgery* 2007; 17(11):1421-1430.

Marcus MD, Kalarchian MA. Binge eating in children and adolescents: *Int J Eat Disord* 2003; 34(suppl):S47-S57.

Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg* 1982; 117:701-706.

Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am* 1967; 47(6):1345-1351.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.

Max Rubner-Institut, 2008. www.was-essence.de/uploads/media/NVS_II_Ergebnisbericht_Teil_1.pdf.

McLarty DG, Athaide I, Bottazzo GF, Swai ABM, Alberti KGMM. Islet cell antibodies are not specifically associated with insulin-dependent diabetes in rural Tanzanian Africans. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 9:219-224.

McTigue K, Larson JC, Valoski A. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006; 296:79-86.

Mensink GB, Lampert T, Bergmann E. Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984-2003. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2005; 48:1348-1356.

Mölbak AG, Christau B, Marner B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabet Med* 1994; 11:650-655.

Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan, JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286:1195-1200.

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387:903-908.

Morgan CLL, Currie CJ, Peters JR. Relationship between diabetes and mortality. A population study using record linkage. *Diabetes Care* 2000; 23: 1103-1107.

Mühlhans B, Horbach T, de Zwaan M. Psychiatric disorders in bariatric surgery candidates: a review of the literature and results of a German prebariatric surgery sample. *General Hosp Psychiat* 2009; 31:414-421.

Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 347:1342-1349.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R and Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:193-203.

NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1991; 115:956-961.

Nicholls D, Chater R, Lask B. Children into DSM don't go: a comparison of classification systems for eating disorders in childhood and early adolescence: *Int J Eat Disord* 2005; 28(3):317-324.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295:1549-1555.

Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, Hayflick L, Butler RN, Allison DB, Ludwig DS. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352:1138-1145.

O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature* 2009; 462:307-314.

Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30:123-131.

Pattou F, Beraud G, Arnalsteen O, Seguy D, Pigny P, Fermont C, Romon M, Fontaine P. Restoration of beta cell function after bariatric surgery in type 2 diabetic patients: a prospective controlled study comparing gastric banding and gastric bypass. *Obes Surg* 2007; 17:1041-1043.

Pattou F, Beraud G, Arnalsteen O, Seguy D, Pigny P, Fermont C, Romon M, Fontaine P. Catering of insulin secretion after a gastric bypass in type 2 diabetes is independent from weight loss and correlated to the increase of GLP1. *Diabetes Metab* 2008; 34:A23.

Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138:24-32.

Peeters A, O'Brien P, Laurie C. Substantial intentional weight loss and mortality in the severely obese. *Ann Surg* 2007; 246:1028-1033.

Perry CD, Hutter MM, Smith DB, Newhouse JP, McNeil BJ. Survival and changes in comorbidities after bariatric surgery. *Ann Surg* 2008; 247:21-27.

Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of Bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13:1-190, 215-357, iii-iv.

Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg* 2001; 25:527-531.

Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM, Dohm L. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222:339-350.

Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk, RP, Rutten GEHM, Wolffenbuttel BHR, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:458-463.

Reiter K, Frenken M. Ist ein grenzwertig niedriges C-Peptid bei langjährig insulinpflichtigem Diabetes mellitus ein zwingend negativ prädiktives Merkmal bezüglich kompletter Remission nach BPD-DS? *Obes Facts* 2011; 4(suppl 1):55-56.

Roberts RE, Deleger S, Strawbridge WJ, Kaplan GA. Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;L 27 (4):514-521.

Rubino F, Gagner M. Potential of Surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2002; 236:554-559.

Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes. A new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004; 239:1-11.

Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006; 244:741-749.

Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE, Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2010; 251:399-405.

Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med* 2010; 61:393-411.

Sarlio-Lähteenkorva S, Silventoinen K, Lahelma E. Relative weight and income at different levels of socioeconomic status. *Am J Public Health* 2004; 94:468-472.

Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid GM, Mattar S, Ramanathan R, Barinas-Mitchel E, Rao RH, Kuller L, Kelley D. Effect of laparoscopic Roux-en-Y bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003; 238:467-485.

Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA* 2003; 289:1813-1819.

Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A. Biliopancreatic diversion. *World J Surg* 1998; 22:936-946.

Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, Friedman D, Traverso E, Marinari GM, Cuneo S, Vitale B, Ballari F, Colombini M, Baschieri G, Bachi V. Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery* 1996; 119:261-268.

Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg* 1979; 66:618-620.

Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care* 2005; 28:2406-2411.

Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrew JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd, RV. Hyperinsulinemic hypoglycaemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; 353:249-254.

Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ. for the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359(3): 229-241.

Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, Kessler RC. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:824-830.

Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after Bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2683-2693.

Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LMS. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357:741-752.

Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull* 1989; 105:260-275.

Sowemimo OA, Yood SM, Courtney J, Moore J, Huang M, Ross R, McMillian U, Ojo P, Reinhold RB. Natural history of morbid obesity without surgical intervention. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3:73-77.

Strain GW, Gagner M, Inabnet WB, Dakin G, Pomp A. Comparison of effects of gastric bypass and biliopancreatic diversion with duodenal switch on weight loss and body composition 1-2 years after surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3(1):31-36.

Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med*; 1990; 322:1483-1487.

Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica DA, Clore JN. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg* 2003; 237:751-758.

Thaler JP, Cummings DE. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009; 150:2518-2525.

Triplitt C. Improving treatment success rates for type 2 diabetes: recommendations for a changing environment. *Am J Mang Care* 2010; 16:S195-S200.

Uzark K, Jones K, Burwinkle TM, Varni JW. The Pediatric Quality of Life Inventory in children with heart disease. *Progress Pediatr Cardiol* 2003; 18:141-148.

Varni JW, Seid M, Knight TS, Burwinkle TM, Brown J, Szer IS. The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:714-725.

Varni JW, Burwinkle TM, Jacobs JR, Gottschalk M, Kaufman F, Jones KL. The PedsQL in type 1 and type 2 diabetes: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and type 1 diabetes module. *Diabetes Care* 2003; 26:631-637.

Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA et al. Predicting type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996;45:926-933.

Waldhäusl WK, Bratusch-Marrain PR, Francesconi M, Nowotny PI, Kiss A. Insulin production rate in normal man as an estimate for calibration of continuous intravenous insulin infusion in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1982; 5(1):18-24.

Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990;113(12):909-915.

Weight Watchers. Übergewicht beeinträchtigt Psyche und gesundheitsbezogene Lebensqualität. *Medizinischer Newsletter für Ärzte*. Nr. 1/2005.

Weiner RA. *Adipositaschirurgie – Indikation und Therapieverfahren*. 2. Auflage, 2009. UNI-MED, Bremen.

Weiner RA (Hrsg.) *Adipositaschirurgie. Operationstechnik – Komplikationsmanagement - Nachsorge*. 1. Auflage 2010. Urban & Fischer, München.

Weiner RA, Weiner S, Pomhoff I, Jacobi C, Makarewicz W, Weigand G. Laparoscopic sleeve gastrectomy – Influence of sleeve size and resected gastric volume. *Obes Surg* 2007; 17:1297-1305.

WHO. Obesity: prevention and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. World Health Organization 2000, Geneva, Switzerland.

WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization 2006, Geneva, Switzerland.

Wild S, Roglic C, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.

Willet WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341:427-434.

Wirth A. Adipositas – Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. 3. Auflage 2007. Springer, Heidelberg, New York, Berlin.

Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y: preliminary report of five cases. *Obes Surg* 1994; 4:353-357.

Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y - 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg* 2000; 10:233-239.

Zervos EE, Agle SC, Warren AJ, Lang CG, Fitzgerald TL, Dar M, Rotondo MF, Pories WJ. Amelioration of insulin requirement in patients undergoing duodenal bypass for reasons other than obesity implicates foregut factors in the pathophysiology of type II diabetes. *J Am Coll Surg* 2010; 210:564-574.

Zhuo X, Zhang P, Hoerger T. Lifetime cost of type 2 diabetes in the U.S. Presented at American Diabetes Association meeting, 2010. Abstract 0434-PP. 2010.

Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA) : the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet med* 1994; 11:299-303.

Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. *Diabetes Care* 1995; 18:1050-1064.

Zimmet PZ. The burden of type 2 diabetes: Are we doing enough? *Diabetes Metab* 2003; 29:6 S9-S18.

Anhang I

Die vorliegende Dissertationsarbeit wurde unter der Leitung von Dr. med. Dipl.-Biol. Michael Frenken im St. Josef Krankenhaus Monheim, Alte Schulstr. 21-23 in 40789 Monheim /Rhein angefertigt. Die Arbeit wird betreut von Prof. Dr. med. Bernward Ulrich.

Anhang II

Teile der vorliegenden Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

Cho E-Y, Tunger S, Röhrig I, Frenken M. Duodenal switch operation for the treatment of insulin-dependent type 2 diabetes mellitus: one-year results. 3rd Congress of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders – European Chapter (IFSO-EC). *Obes Surg* 2008; 18:432-485.

Cho E-Y. BPD with DS in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: is the Chance of Cure Dependent on Severity and Duration of the Disease? 7th International Obesity Surgery Expert Meeting, March 8th-11th 2009, Saalfelden, Österreich.

Cho E-Y, Tunger S, Röhrig I, Frenken M. Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: is the Chance of Cure Dependent on Severity and Duration of the Disease? 14th World Congress of IFSO (International Federation for the Surgery of Obesity and metabolic disorders). *Obes Surg* 2009; 19:1004,O-072.

Cho E-Y. Biliopankreatische Diversion mit duodenalem Switch (BPD-DS) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus: Ist die Chance einer kompletten Remission von der Schwere und Dauer des Diabetes abhängig? 6th Frankfurter Meeting 18.-19.11.2010.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden publiziert:

Cho E-Y, Kemmet O, Frenken M (2011) Biliopancreatic diversion with duodenal switch in patients with type 2 diabetes mellitus: Is the chance of complete remission dependent on therapy and duration of insulin treatment? *Obes Facts*; 4(suppl 1): 18-23.

Frenken M, Cho EY, Karcz WK, Grueneberger J, Kuesters S (2011) Improvement of type 2 diabetes mellitus in obese and non-obese patients after the duodenal switch operation. *J Obes*; Article ID 860169, 5 pages, doi: 10.1155/2011/860169.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass ich die von mir eingereichte Dissertation selbstständig verfasst und ohne unerlaubt fremde Hilfe angefertigt, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Quellen und Hilfsmitteln wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorliegende Dissertationsarbeit hat weder einer anderen medizinischen Fakultät vorgelegen noch wurde sie von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt.

Düsseldorf, den

(Eun-Young Cho)

Lebenslauf

Schulbildung:	03/73-02/79 03/79-02/85	Key-Sung Primary School, Daegu/Korea Won-Hwa Junior/Senior High School, Daegu/Korea
Universität:	03/85-02/87 10/87-03/88 04/88-09/88 10/88-09/89 10/89-04/99 April 1999	Kyungpook National University, Math.-Nat. Fakultät. College of Engineering, Department of Electronics, Daegu/Korea Universität Siegen : Basic German Language Course Universität Aachen : Advanced German Language Course Universität Bonn : Studienkolleg Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät : Studium der Medizin <ul style="list-style-type: none"> • Staatsexamen und Approbation
Famulaturen:	02/94-03/94 09/94-10/94 09/96-09/96	Keimyung University, Dong San Medical Center, Daegu/Korea (Ambulanz, Innere Medizin, Plastische Chirurgie) Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Merheim (Plastische Chirurgie, Hand- und Wiederherstellungschirurgie sowie Intensivmedizin) Gemeinschaftspraxis Dr. med. V. Niermann u. K. W. Ebeling, Düsseldorf (Allgemeinmedizin)
PJ:	04/98-08/98 08/98-11/98 12/98-03/99	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Innere Medizin, Infektiologie Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie Chirurgie
AIP:	08/99-03/00 03/00-02/01	Praxis Dr. med. Ansari, Chirurgie Abt. Handchirurgie, St. Josef-Krankenhaus Essen-Kupferdreh
Assistenzärztin:	02/01-05/01 05/01-07/03 08/03-12/09 Dez. 2007 01/10- 07/10 10/10- jetzt	Handchirurgie, St. Josef-Krankenhaus Essen-Kupferdreh (CA Dr. Steffens) Erziehungsurlaub Chirurgie, St. Josef Krankenhaus Monheim (CA Dr. Frenken) <ul style="list-style-type: none"> • Fachärztin Chirurgie Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Handchirurgie, St. Antonius Krankenhaus Eschweiler (CA PD Dr. Bach) Chirurgie und Zentrum für Minimal Invasive Chirurgie, Kliniken Essen-Mitte (CA Prof. Dr. Dr. Walz)