

Diplomarbeit

**EndoBarrier™ bei adipösen PatientInnen mit Typ 2
Diabetes - eine Pilot-Studie**

eingereicht von

Anna Maria Antonia Obermayer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Harald Sourij

und

Dr. scient. med. Norbert Tripolt, BSc. MSc

Graz, am 10.09.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.09.2018

Anna Obermayer eh

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Harald Sourij und Herrn Dr. scient. med. Norbert Tripolt, BSc, MSc, für die ausgezeichnete Betreuung bedanken. Bei Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Sourij möchte ich mich speziell für die Bereitstellung des Themas und Förderung meiner Begeisterung für Endokrinologie und Diabetologie bedanken. Bei Herrn Dr. Tripolt und dem Team in der Billrothgasse möchte ich mich besonders für die herzliche Unterstützung bedanken.

Meiner Familie danke ich, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht hat. Meiner Großmutter Hildegard Pietsch, die mich immer unterstützt und meinen Wissensdrang gefördert hat. Meinen Eltern, die mein Interesse an Medizin mit ihrem Enthusiasmus in ihrer ärztlichen Tätigkeit und ihrer Menschlichkeit geprägt haben. Meiner Mutter für die Begeisterung für die Forschung und meinem Vater für das Interesse an kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes. Bei meinen Geschwistern und Frau OÄ Dr.in Helga Warnkroß möchte ich mich außerdem für die motivierenden Gespräche und ihr Vorbild als Internistin bedanken.

Abschließend gilt mein Dank meinem Partner Christopher Alexander Ramirez, der mir in allen Lebenslagen seit vielen Jahren immer zur Seite gestanden ist.

Zusammenfassung

Ziele: Die Häufigkeit von morbid adipösen PatientInnen mit Diabetes Mellitus Typ II (T2DM) und suboptimaler Blutzuckereinstellung steigt global an. Neben Lebensstil-Modifikation, medikamentöser Therapie und bariatrischer Operation steht mittlerweile auch die Behandlung mit einem temporären duodenalen-jejunalen Bypass-Liner zur Verfügung. Ziel dieser Arbeit war es, die kurz- und mittelfristigen Auswirkungen eines duodenojejunalen Bypass-Liners (EndoBarrier™-Systems) auf Insulinresistenz und Beta-Zell-Funktion bei adipösen PatientInnen mit T2DM zu untersuchen.

Methoden: Wir führten eine offene, monozentrische, einarmige Pilotstudie durch. 10 morbid adipösen, PatientInnen mit einem suboptimal eingestellten T2DM ($HbA1c \geq 6,5\%$ bzw. 48 mmol/mol) und einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 30 und 49 kg/m^2 wurde für 9 Monate ein Endobarrier™ implantiert und die Insulinresistenz und Beta-Zell-Funktion mittels Botnia-Clamp-Messungen nach 4 Wochen und 9 Monaten dokumentiert.

Resultate: Nach der Implantation des Endobarrier™ zeigte sich bei PatientInnen eine moderate Gewichtsabnahme mit starken individuellen Schwankungen. Innerhalb von 4 Wochen konnte der BMI von 42.9 ± 4.7 auf 41.2 ± 4.8 ($p < 0.001$), die Fettmasse von $58.1 \pm 12.0 \text{ kg}$ auf $55.0 \pm 12.5 \text{ kg}$ ($p = 0.001$) und der Bauchumfang von $128 \pm 12 \text{ cm}$ auf $125 \pm 11 \text{ cm}$ ($p = 0.014$) reduziert werden. Eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität (bestimmt mittels Glukoseinfusionsrate GIR) von $0.50 \pm 1.02 \text{ mg/kg/min}$ auf $0.86 \pm 0.99 \text{ mg/kg/min}$ ($p = 0.002$) konnte bereits 4 Wochen nach der Implantation festgestellt werden. Auch 9 Monate nach der Implantation blieben der BMI mit 40.6 ± 5.9 ($p = 0.002$), die Fettmasse mit $53.6 \pm 15.2 \text{ kg}$ ($p = 0.011$) und der Bauchumfang mit $124 \pm 13 \text{ cm}$ ($p = 0.007$) signifikant vermindert. Gleichzeitig konnte 9 Monate nach der Implantation eine signifikante Senkung des Blutdrucks von 143 ± 16 auf $125 \pm 21 \text{ mmHg}$ systolisch ($p = 0.007$) sowie 94 ± 10 auf $82 \pm 16 \text{ mmHg}$ diastolisch ($p = 0.021$) festgestellt werden.

Diskussion: Die Implantation des Endobarrier™ führte bei allen PatientInnen zu einer raschen Gewichtsabnahme und einer deutlichen Verbesserung des Glukosestoffwechsels, sowie einer Verbesserung der Insulinsensitivität, die erstmals via Botnia Clamp bzw. Körperzusammensetzung via DXA (dual energy X-ray absorptiometry) gemessen wurde. Besonders PatientInnen, die trotz medikamentöser Therapie hohe Blutzuckerwerte aufweisen, für die aber ein operativer Eingriff aufgrund ihres Körpergewichts ein großes Risiko darstellt, könnten von diesem temporären duodenal-jejunalen Bypass-Liner profitieren.

Abstract

Objectives: The incidence of morbidly obese patients with type II diabetes mellitus (T2DM) and suboptimal glycaemic control is increasing globally. In addition to drug therapy and bariatric surgery, treatment with a temporary duodenal-jejunal bypass liner is now available. The aim of this work was to identify the short- and medium-term effects on insulin resistance and beta-cell function after implantation of the EndoBarrier™ system in obese patients with T2DM.

Methods: This is an open, monocentric, one-arm pilot study. 10 morbid adipose adult patients with suboptimal control of T2DM (HbA1c \geq 6.5% or 48 mmol/mol) and a body mass index (BMI) between 30 and 49 kg/m² were implanted with an Endobarrier™ for 9 months and insulin resistance and beta cell function documented by e.g. means of botnia-clamp measurements.

Results: After implantation of the Endobarrier™, patients showed a moderate weight loss with strong individual fluctuations. Within 4 weeks, the BMI was reduced from 42.9 ± 4.7 to 41.2 ± 4.8 ($p = <0.001$), the fat mass from 58.1 ± 12.0 kg to 55.0 ± 12.5 kg ($p = 0.001$) and the abdominal circumference from 128 ± 12 cm to 125 ± 11 cm ($p = 0.014$) can be reduced. A significant improvement in insulin sensitivity (determined by glucose infusion rate GIR) from 0.50 ± 1.02 mg / kg / min to 0.86 ± 0.99 mg / kg / min ($p = 0.002$) was observed as early as 4 weeks after implantation. Even 9 months after implantation, the BMI with 40.6 ± 5.9 ($p = 0.002$), the fat mass from with 53.6 ± 15.2 kg ($p = 0.011$) and the abdominal circumference with 124 ± 13 cm ($p = 0.007$) remained significantly reduced. At the same time, 9 months after implantation, a significant decrease in blood pressure from 143 ± 16 to 125 ± 21 mmHg systolic ($p = 0.007$) and 94 ± 10 to 82 ± 16 mmHg diastolic ($p = 0.021$) was observed.

Discussion: Implantation of the Endobarrier™ resulted in rapid weight loss and marked improvement in glucose metabolism in all patients, as well as improved insulin sensitivity. This was documented for the first time by Botnia Clamp and body composition via DXA (dual energy X-ray absorptiometry). Patients with high blood sugar levels despite drug therapy, who might be at elevated risk during surgery due to their conditions, can benefit from this temporary duodenal-jejunal bypass liner.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	10
1.1 Hintergrund	10
1.2 Physiologie des Glukosestoffwechsels	10
1.2.1 Glukose.....	10
1.2.2 Insulin	11
1.3 Pathologie des Glukosestoffwechsels	12
1.3.1 Adipositas	12
1.3.2 Prädiabetisches Zustandsbild.....	14
1.3.3 Diabetes Mellitus Typ II (T2DM)	15
1.4 Therapieoptionen	17
1.4.1 Ernährung	17
1.4.2 Körperliche Aktivität.....	18
1.4.3 Medikamentöse Therapien	19
1.4.4 Operative Therapieoptionen	21
1.4.5 Intermittierender Duodenal-Jejunaler Bypass (Endobarrier®)	23
1.5 Studienziel	27
2 Material und Methoden	28
2.1 PatientInnenkollektiv	28
2.1.1 Einschlusskriterien	28
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	28
2.1.3 vorzeitige Beendigung der Studie.....	30
2.2 Studiendesign.....	30
2.3 Untersuchungsmethoden.....	37
2.3.1 Mahlzeitentest.....	37
2.3.2 Botnia Clamp.....	37
2.3.3 DXA-Scan (Body Composition)	38
2.3.4 Weitere durchgeführte Tests.....	39
3 Ergebnisse.....	42
3.1 PatientInnencharakteristika.....	42
3.1.1 Anthropometrische Daten und Körperzusammensetzung mittels DXA.....	42
3.1.2 Ergebnisse nach 4 Wochen.....	43
3.1.3 Ergebnisse nach 9 Monaten.....	44
3.1.4 Individuelle Ergebnisse im Verlauf.....	45
3.1.5 Veränderungen zwischen 4 Wochen und 9 Monaten	46
4 Diskussion	47
5 Literaturverzeichnis.....	51
Anhang – Beispiel für DXA-Scan	58

Glossar und Abkürzungen

13C-UBT	13C-Urease breath test – 13C-Harnstoff-Atemtest
AUC	Area under Curve
BMI	Body Mass Index
BS	Bariatric Surgery
DEGS	Deutsche Erwachsenen Gesundheits-Survey
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry for body composition
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase Inhibitor - 4
HEC	Hyperinsulinemic-euglycaemic Clamp
IDF	International Diabetes Federation
IVGTT	Intravenöser Glukose Tolerance Test
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MMTT	Mixed Meal Tolerance Test
NEMONIT	Nationales Ernährungsmonitoring
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
OGTT	Oral Glukose Tolerance Test
DMT2	Diabetes Mellitus Typ 2
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 „Ominöses Oktett“ Ursprünge der Hyperglykämie nach R. DeFronzo (19)..	16
Abbildung 2 bariatrische Operationen modifiziert nach (34).....	21
Abbildung 3 Endobarrier™ (Foto A. Obermayer)	23
Abbildung 4 Individueller Gewichtsverlauf über 9 Monate.....	45
Abbildung 5 Individueller Verlauf der Fettmasse über 9 Monate.....	45
Abbildung 6 Individueller Verlauf des Bauchumfangs über 9 Monate.....	46
Abbildung 7 Beispiel PatientInnenmessung DXA-Scan	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 BMI Einteilung (11)	13
Tabelle 2 Körperumfangmessung und Risiko metabolischer Komplikationen (12).....	13
Tabelle 3 Glukosegrenzwerte (15)	14
Tabelle 4 Ernährungsempfehlungen (26)	18
Tabelle 5 Aktivitätsempfehlungen nach (27) und (28).....	18
Tabelle 6 Antidiabetische Medikation (29).....	20
Tabelle 7 Visitenüberblick.....	31
Tabelle 8 PatientInnencharakteristika	42
Tabelle 9 Ergebnisse nach 4 Wochen im Vergleich zu Baseline	43
Tabelle 10 Ergebnisse nach 9 Monaten im Vergleich zu Baseline	44

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ist ein global zunehmendes Problem. Vorhersagen für das Jahr 2030 rechnen mit mindestens 439 Millionen PatientInnen mit Typ II Diabetes Mellitus weltweit (1). Etwa 80% der PatientInnen mit T2DM sind übergewichtig. (2) Veränderungen des Lebensstils mit reduzierter körperlicher Aktivität und steigendem Übergewicht begünstigen die Entwicklung von Adipositas (Fettleibigkeit) und T2DM. Adipositas stellt einen deutlichen Risikofaktor für T2DM dar, die Assoziation zwischen einem hohen Body-Mass-Index (BMI) und T2DM wurde 1986 von Haffner et al. beschrieben (3).

Der Endobarrier™, ein duodenal-jejunaler Bypass-Liner, wurde ursprünglich für die Behandlung adipöser PatientInnen entwickelt um eine rasche Gewichtsabnahme zu ermöglichen. Der 60 cm lange Fluorpolymerschlauch überbrückt mit seiner impermeablen Membran das Duodenum, sodass der Speisebrei erst später resorbiert werden kann. (4) Nachdem sich in den ersten Studien eine positive Auswirkung auf den Glukosestoffwechsel der PatientInnen zeigte, wurde die Indikation vom Hersteller geändert. Der Endobarrier™ ist nun für PatientInnen mit T2DM und/oder Adipositas indiziert. (5)

1.2 Physiologie des Glukosestoffwechsels

1.2.1 Glukose

Kohlenhydrate zählen mit Eiweiß und Fett zu den drei Grundnahrungstoffen. Sie dienen dem Körper nicht nur in Form von Zucker als Nahrung, sondern bieten mit spezifischen Kohlenhydratketten, der Glykokalix der Zellmembran, auch eine Möglichkeit der Zellerkennung z.B. bei Blutgruppen-Merkmalen und dienen als organische Bausteine wie z.B. in der Desoxyribonukleinsäure (DNA).

Im Gegensatz zu essentiellen Aminosäuren und Fettsäuren gibt es aber trotz ihrer enorm wichtigen Aufgaben im Organismus keine essentiellen Kohlenhydrate. Da die Versorgung des Gehirns u.a. auf Glukose basiert, wäre die Gefahr der Unterversorgung bei Nahrungskarenz und ohne Eigenproduktion zu groß.

Der bedeutendste Vertreter der Kohlenhydrate ist das Monosaccharid Glukose, im deutschsprachigen Raum auch Traubenzucker genannt. Ein physiologischer Blutzuckerspiegel von 70 – 110 mg/dl Glukose wird metabolisch von der Leber aufrechterhalten, da sowohl ein Mangel als auch ein Überschuss von Zucker im Blut für PatientInnen gefährlich werden kann. Der menschliche Körper kann Glukose aus Laktat, Aminosäuren und Glycerin synthetisieren, um den permanenten Bedarf der Erythrozyten und des Gehirns zu decken. (6)

Glukose ist ein hydrophiles Molekül, es benötigt Transportproteine, um in die Zellen aufgenommen zu werden. (7) Von den 14 Membranproteinen, die eine Aufnahme von Monosacchariden ermöglichen, ist GLUT-4 (Glukose Transporter Typ 4) für diese Diplomarbeit besonders von Bedeutung, da GLUT-4 in Skelettmuskelgewebe, Herzmuskel und Adipozyten vermehrt exprimiert und durch Insulin stimuliert wird. (8)

1.2.2 Insulin

Insulin ist ein essentielles anaboles Hormon, das in den β -Zellen der Langerhans-Inseln im Pankreas gebildet wird. Insulin wird aus den Vorstufen Präproinsulin und Proinsulin produziert, indem eine mittlere Molekülkette, das C-Peptid (connecting peptide), abgespalten wird. Die Messung des C-Peptids im Blut erlaubt eine Abschätzung der Funktion der β -Zellen des Pankreas, da gleiche Mengen von Insulin und C-Peptid zeitgleich in die Blutbahn abgegeben werden.

PatientInnen, die zu wenig Insulin produzieren, haben daher auch niedrige C-Peptid-Werte. Die Messung des C-Peptids ist im Vergleich zur direkten Messung des Insulins im Serum von Vorteil, da es nicht von exogenem Insulin beeinflusst wird und durch seine längere Halbwertszeit von ca. 25 Minuten weniger kurzfristigen Schwankungen unterliegt. (2)

Ein Mangel an Insulin oder eine Insulinresistenz der Zellen führen zu hohen Blutzuckerspiegeln (Hyperglykämie), eines der Kennzeichen des Diabetes. Eine länger andauernde Hyperglykämie kann Körperorgane schädigen z.B. mit Nephropathie, Neuropathie und Retinopathie. Wenn der Diabetes behandelt und die Blutzuckerwerte niedrig gehalten werden, können diese Komplikationen meist verzögert oder verhindert werden. (9)

1.3 Pathologie des Glukosestoffwechsels

1.3.1 Adipositas

Unter Adipositas (Fettleibigkeit) versteht man ein pathologisch erhöhtes Körpergewicht durch Zunahme von Fettgewebe mit einer Assoziation zu erhöhter Morbidität und Mortalität. Laut Österreichischem Ernährungsbericht 2017 sind 41% der 18- bis 64-jährigen ÖsterreicherInnen übergewichtig bzw. adipös. Männer leiden häufiger an Übergewicht als Frauen.

2,0% der Untersuchten wurden als untergewichtig dokumentiert, 57,1% normalgewichtig, 28,9% hatten Übergewicht und 12,1% wurden als adipös beschrieben. Die Prävalenz von Übergewicht nimmt mit fortschreitendem Alter zu. Im Vergleich zeigt sich, dass jeder vierte Mann zwischen 15 und 25 Jahren übergewichtig ist, bei den 51- bis 65-jährigen Männern aber schon jeder zweite. Jede sechste Frau zwischen 19 und 25 Jahren hat Übergewicht, sowie jede dritte Frau im Alter von 51 bis 65 Jahren. (10)

Adipositas kann in primäre und sekundäre Adipositas eingeteilt werden. Ursachen der primären Adipositas (95% der Fälle) sind neben genetische Faktoren primär Überernährung und körperlicher Inaktivität. Sekundäre Adipositas wird durch endokrinologische Erkrankungen wie Morbus Cushing, Insulinome oder Hypothyreose verursacht oder kann durch Hirntumoren (Hypophyse, Hypothalamus) zentral bedingt sein. (2)

Die Diagnose von Adipositas erfolgt mittels Messungen des Körpergewichtes, der Körpergröße sowie des Bauchumfangs. Der Body-Mass-Index (BMI) wird zur Einteilung in Adipositaskategorien errechnet. Damit kann die Fettmasse indirekt abgeschätzt werden. Er setzt sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die Körpergröße zum Quadrat zusammen.

$$BMI = kg/m^2$$

PatientInnen mit kaukasischer Herkunft sind laut WHO ab einem BMI von $>25 \text{ kg/m}^2$ als übergewichtig und einem BMI von $>30 \text{ kg/m}^2$ als adipös einzustufen.

Tabelle 1 BMI Einteilung (11)

	BMI (kg/m ²)	Risiko für Folgeerkrankungen
Normalgewicht	18,5-24,9	durchschnittlich
Übergewicht	25-29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30-34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35-39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥40	sehr hoch

Nicht nur das Gesamtausmaß des Übergewichts mittels BMI, sondern auch das Verteilungsmuster der Fettmasse geben Aufschluss über ein mögliches metabolisches oder kardiovaskuläres Risiko. Bei PatientInnen mit einem BMI von <25 sollte der Bauchumfang gemessen werden. (12) Mittels der „waist to hip ratio“, dem Bauchumfang-Hüftumfang-Verhältnis (der Bauchumfang dividiert durch den Hüftumfang) lässt sich abschätzen, ob die Fettverteilung viszeral betont ist. (13)

Tabelle 2 Körperumfangmessung und Risiko metabolischer Komplikationen (12)

Indikator	Männer	Frauen	Risiko metabolischer Komplikationen
Bauchumfang	>94 cm	>80 cm	erhöht
Bauchumfang	>102 cm	>88 cm	stark erhöht
Waist to hip ratio	≥0.90	≥0.85	stark erhöht

Adipositas stellt eine starke Belastung für die Gelenke und die Wirbelsäule dar und geht mit einer erhöhten Schweißneigung und geringeren körperlichen Belastbarkeit einher. Komplikationen der Adipositas sind kardiovaskuläre Erkrankungen, T2DM, aber auch Tumorerkrankungen (z.B. von Kolon/Rektum) (2).

Zunehmende Adipositas führt zu einer Verkürzung der Lebenserwartung. Die Mortalität von PatientInnen mit einem BMI >35 kg/m² ist doppelt so hoch wie bei Normalgewichtigen. (11) Zu den physischen Belastungsfaktoren der Betroffenen kommt häufig noch eine verminderte Lebensqualität und eine Stigmatisierung adipöser Personen. (14)

1.3.2 Prädiabetisches Zustandsbild

Als „prädiabetisch“ wird ein Zustandsbild bezeichnet, bei dem Blutzuckerwerte der PatientInnen pathologisch erhöht sind, die Werte sich aber noch unter der Grenze zur Diagnose des Diabetes Mellitus befinden. Prädiabetische PatientInnen haben ein hohes Risiko, einen T2DM zu entwickeln. Bei prädiabetischen PatientInnen kann auch häufig eine Reduktion der Insulinsensitivität bzw. eine Insulinresistenz festgestellt werden. (9)

Als normal gilt ein Blutglukosewert von nüchtern <100 mg/dl (<5,6 mmol/l) bzw. einem 2 h-Wert bei oralen Glukose-Toleranz-Tests von <140 (<7,8 mmol/l) (2)

1.3.2.1 IGF – Impaired fasting glucose – abnorme Nüchternglukose

IGF bedeutet, dass der Nüchternblutzuckerwert erhöht ist, aber noch unter dem Schwellenwert zur Diagnose eines T2DM.

Der Nüchternblutzucker liegt zwischen 6.1-6.9 mmol/L (110 bis 125 mg/dL) (9) „Nüchtern“ bedeutet in diesem Fall, dass die Blutabnahme nach zumindest 8 Stunden ohne Nahrungsaufnahme erfolgt. (2)

1.3.2.2 IGT – Impaired glucose tolerance – gestörte Glukosetoleranz

Bei der IGT ist der postprandiale Blutzuckerlevel höher als normal und im Bereich ≥ 7.8 bis < 11.1 mmol / L (≥ 140 bis < 200 mg / dl) 2 Stunden nach einer oralen Glukosebelastung von 75 g (9)

Tabelle 3 Glukosegrenzwerte (15)

Diabetes sollte diagnostiziert werden, bei einem oder mehr der folgenden Kriterien	Eine gestörte Glukosetoleranz sollte diagnostiziert werden, wenn BEIDE der folgenden Kriterien erfüllt sind	Eine abnorme Nüchternglukose sollte bei BEIDE der folgenden Kriterien diagnostiziert werden erfüllt sind
Nüchternblutzucker ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl)	Nüchternblutzucker < 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	Nüchternblutzucker 6.1-6.9 mmol/L (110 bis 125 mg/dL)
Plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol / L (200 mg / dl) 2 Stunden nach einer oralen Glukosebelastung von 75 g	Plasmaglukose ≥ 7.8 bis < 11.1 mmol / L (≥ 140 bis < 200 mg / dl) 2 Stunden nach einer oralen Glukosebelastung von 75 g	Plasmaglukose < 7.8 mmol / L (≥ 140 bis < 200 mg / dl) 2 Stunden nach einer oralen Glukosebelastung von 75 g
Eine zufällig gemessene Glukose > 11.1 mmol / L (200 mg / dL) mit Symptomen der Hyperglykämie oder ein HbA1c ≥ 48 mmol / mol ($\geq 6,5\%$)	Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia Report of a WHO/ IDF consultation. World Health Organization. 2006	

1.3.2.3 Insulinresistenz

Bei der Insulinresistenz kann die Glukose nicht adäquat via Insulin-abhängigen Glukosetransportern in die Zellen aufgenommen werden. Dies führt initial zu einer Erhöhung der Insulinausschüttung (Hyperinsulinämie), um die Blutglukoselevel zu senken. Diese Erhöhung kann aber im Laufe der Zeit auch zu einem relativen Insulinmangel führen. (9) Auch infolge einer zunehmenden Betazell-dysfunktion kann ein relativer Insulinmangel auftreten. (16) Durch hohe Insulinspiegel werden die Dichte und Sensibilität der Insulinrezeptoren vermindert (Down-Regulation), dadurch nimmt die Insulinwirkung ab. Eine weitere Steigerung der Insulinausschüttung wird notwendig. Dabei wird ein Circulus vitiosus gestartet. Die Hyperinsulinämie verursacht vermehrtes Hungergefühl und begünstigt somit wieder Adipositas. Durch absinkende Insulinspiegel kann sich die Sensibilität und Dichte der Insulinrezeptoren wieder normalisieren. (2) (17) (18)

1.3.2.4 Metabolisches Syndrom

Als metabolisches Syndrom oder „Wohlstandssyndrom“ bezeichnet man die Kombination von 4 Risikofaktoren:

- Viszerale Adipositas
- Dyslipoproteinämien (erhöhte Triglyzeride sowie vermindertes HDL-Cholesterin)
- essenzielle Hypertonie sowie
- Glukosetoleranzstörungen oder T2DM. (10)

1.3.3 Diabetes Mellitus Typ II (T2DM)

Der Diabetes mellitus fasst eine Gruppe heterogener Krankheiten zusammen, bei denen der Glukosespiegel im Blut pathologisch erhöht ist (Hyperglykämie). Diabetes Mellitus kann weiter unterteilt werden in Diabetes Mellitus Typ I, Diabetes Mellitus Typ II (T2DM), Gestationsdiabetes und selteneren Formen des Diabetes wie monogenetischem Diabetes und sekundären Diabetes als Folge anderer Erkrankungen oder einer Medikation.

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit dem T2DM. T2DM ist die häufigste Form des Diabetes mit ca. 90% aller Diabetesfälle. Die Hyperglykämie des T2DM ist in erster Linie durch eine verminderte Insulinsensitivität sowie einer Betazell-dysfunktion bedingt. T2DM

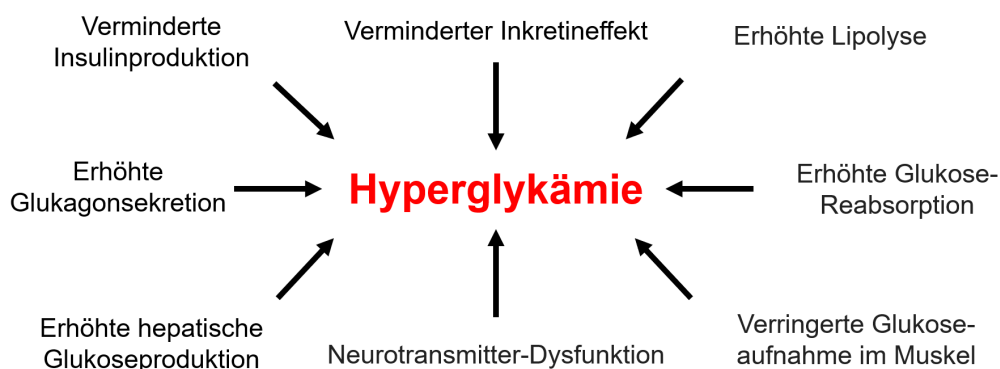
wurde früher auch als „Altersdiabetes“ bezeichnet, kann aber selten auch bei Kindern und Jugendlichen durch die Kombination von Adipositas, Bewegungsmangel und hyperkalorischer Ernährung auftreten. (9)

Die Symptome des T2DM bzw. der Hyperglykämie sind: Polydipsie, Polyurie, Müdigkeit, Leistungsminderung, langsames Heilen von Wunden, häufige (Pilz-) Infektionen und Kribbeln oder Taubheit der Extremitäten im Sinne einer Polyneuropathie.

Die Manifestation des Diabetes Mellitus Typ 1 erfolgt meist rasch, der Beginn des T2DM manifestiert sich jedoch schleichend und es ist häufig schwer, einen genauen Zeitpunkt der ersten Symptome festzulegen. Viele Diabetesfälle werden erst mittels Komplikationen wie Fußulzera, diabetischer Retinopathie oder diabetischer Nephropathie diagnostiziert.

Die Ursachen des T2DM sind nicht vollständig geklärt, es handelt sich um eine multifaktorielle Erkrankung. Diabeteserkrankungen in der Familie, Übergewicht, Ernährung und fehlende körperliche Aktivität sind Einflussfaktoren. (9) Die Pathophysiologie umfasst unter anderem eine gestörte Insulin- und Glukagonsekretion, die zu einer postprandialen Hyperglykämie führen, eine Apoptose von β -Zellen sowie eine herabgesetzte Insulinwirkung (Insulinresistenz) und verminderter Inkretinsekretion und -wirkung. (2)

Abbildung 1 „Ominöses Oktett“ Ursprünge der Hyperglykämie nach R. DeFronzo (19)



T2DM wird mittels Nüchternblutzuckerwerten, HbA1c-Werten und mehrfachen Plasma-Glukosewerten diagnostiziert und kann über einen oralen Glukosetoleranztest nachgewiesen werden. (15) Komplikationen des T2DM umfassen Mikroangiopathien und

Makroangiopathien mit Früharteriosklerose, diabetische Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie, Kardiomyopathie und das diabetische Fußsyndrom. (2)

Eine präzise Kontrolle der Blutglukosewerte (20), sowie des Blutdrucks (21) und des Cholesterins (22) können Komplikationen des T2DM minimieren.

1.4 Therapieoptionen

Die Basis der Behandlung von T2DM stellt ein gesunder Lebensstil mit abwechslungsreicher Ernährung, ausreichend körperlicher Bewegung, RaucherInnen-Entwöhnung bei Nikotinabusus und das Beibehalten eines gesunden Gewichts dar. (23) Prädiabetische PatientInnen profitieren besonders von Lebensstilinterventionen wie Ernährungsumstellung mit Kalorienreduktion und Bewegungstherapie/Ausdauertraining. (24)

Eine Entwicklung des prädiabetischen Zustandsbildes zu einem ausgeprägten T2DM kann häufig mittels Lebensstiländerungen verzögert oder verhindert werden. (25) Neben der Blutglukose sollte auch der Blutdruck engmaschig kontrolliert und eingestellt werden, um eine Schädigung der Nieren frühzeitig zu erkennen und zu minimieren.

Außerdem sollte der Augenhintergrund jährlich beim Augenarzt auf Retinopathien geprüft und die Füße der PatientInnen regelmäßig auf Ulzera kontrolliert werden. (9)

1.4.1 Ernährung

Wird dem Körper mit hyperkalorischer Ernährung mehr Energie zugeführt als er verbrauchen kann, kommt es zu einer Zunahme des Körpergewichts. Etwa 75% der Gewichtszunahme erfolgt durch eine Zunahme des Fettgewebes.

1 kg Körpergewicht entspricht etwa 7000 kcal. Bereits 50 kcal zusätzlicher Nahrung pro Tag können zu einer Gewichtszunahme von ca. 2,5 kg pro Jahr führen. 50 kcal entsprechen ca. 1/8 Liter Bier oder 7 Gummibärchen. Eine Gewichtsreduktion mittels negativer Energiebilanz sollte angestrebt werden und Bestandteil eines langfristigen Behandlungskonzepts sein, da es PatientInnen ermöglicht, ihr Gewicht im Zielbereich (BMI 18,5-25) zu halten. (2)

Die Internationale Diabetes Föderation empfiehlt in ihrer Stellungnahme 2017 als gesunde Ernährung für die Durchschnittsbevölkerung:

Tabelle 4 Ernährungsempfehlungen (26)

Wasser, ungesüßten Tee oder Kaffee statt Fruchtsäften, Limonaden oder anderen gesüßten Getränken zu wählen
Jeden Tag mindestens 3 Portionen Gemüse zu konsumieren, einschließlich grünes Blattgemüse
Bis zu 3 Portionen frischer Früchte am Tag zu konsumieren
Als Snack Nüsse, ein Stück frisches Obst oder eine Portion ungesüßtes Joghurt zu wählen
Alkohol auf ein Maximum von zwei Getränken pro Tag zu limitieren
Magere Stücke helles Fleisch, Hühnerfleisch oder Meeresfrüchte statt rotem bzw. verarbeitetem Fleisch u wählen
Statt Schokoladenaufstrichen oder Marmelade eher Erdnussbutter zu verwenden
Vollkornbrot, Wildreis und Vollkornpasta statt Weißbrot, weißem Reis oder normalen Nudeln zu verwenden
Ungesättigte Fette wie z.B. Olivenöl statt gesättigten Fetten wie Butter, Kokosnussfett oder Palmöl zu verwenden

1.4.2 Körperliche Aktivität

Empfehlung der WHO für die körperliche Aktivität verschiedener Altersgruppen:

Tabelle 5 Aktivitätsempfehlungen nach (27) und (28)

Kinder/Jugendliche	5-17 Jahre	Mindestens 60 Minuten körperliche Aktivität mit mittlerer bis starker Intensität täglich
Erwachsene	18-64 Jahre	Mindestens 150 Minuten aerober körperlicher Aktivität mittlerer Intensität (zügiges Gehen, Joggen, Gartenarbeit) verteilt auf die ganze Woche oder mindestens 75 Minuten aerober körperlicher Aktivität mit hoher Intensität während der gesamten Woche oder eine äquivalente Kombination aus gemäßigter und kräftiger Intensität
Ältere Personen	65+ Jahre	Es wird die gleiche Menge an körperlicher Aktivität wie für Erwachsene wird empfohlen, es sollten aber auch Balance und Muskeln gestärkt werden und die Aktivität an die individuellen Fähigkeiten und Umstände angepasst werden

1.4.3 Medikamentöse Therapien

Wenn die Lebensstilmodifikation nicht ausreichend für eine Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist, wird eine Therapie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) eingeleitet. Mittel der ersten Wahl bei adipösen PatientInnen mit T2DM ist Metformin.

Sollte die Medikation mit Metformin alleine nicht ausreichen, können andere orale Antidiabetika oder GLP-1-Rezeptoragonisten dazu kombiniert werden. Wenn auch mit der Kombination oraler Antidiabetika der Blutzuckerspiegel nicht kontrolliert werden kann, wird eine Insulin-Therapie aufgenommen. Diese kann als Basalinsulintherapie mit einem OAD bzw. GLP1-Rezeptoragonisten oder als Basalinsulin plus Bolusinsulin mit einem OAD erfolgen. (9)

Die pharmakologische Behandlung laut ADA 2018 (American Diabetes Association) (29)

Monotherapie

PatientInnen mit einem HbA1c von $<9\%$

Eine Metforminmonotherapie ist die erste Wahl, wenn keine Kontraindikationen ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) oder Unverträglichkeiten vorliegen. Wenn der HbA1c $\geq 9\%$ ist sollte eine Dualtherapie in Betracht gezogen werden.

Dualtherapie

PatientInnen mit einem HbA1c von $\geq 9\%$ bis <10

Wenn der HbA1c nicht ausreichend mit einer Monotherapie gesenkt werden kann, ist es möglich bei PatientInnen ohne Atherosklerose Metformin mit einem weiteren oralen Antidiabetikum zu kombinieren. PatientInnen mit Atherosklerose profitieren besonders von SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Zur Dualtherapie eignen sich Sulfonylharnstoffe, Insulin-Sensitizer (Glitazone), DPP-4-Hemmer, SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Bei einer insuffizienten Senkung des HbA1c-Werts nach etwa 3 Monaten sollte eine Tripletherapie durchgeführt werden,

Tripletherapie

Eine Kombination von 3 verschiedenen oralen Antidiabetika. Sollte die Tripletherapie nicht ausreichen um den HbA1c in den Zielbereich zu senken, wird eine Kombination mit Insulin empfohlen.

Kombination mit Insulininjektionstherapie

PatientInnen mit Blutglukosewerten ≥ 300 mg/dL oder einem HbA1c $\geq 10\%$

Initial wird ein Basalinsulin empfohlen, das einmal am Tag injiziert wird, kombiniert mit Metformin \pm einem weiteren oralen Antidiabetikum.

Eine Intensivierung der Therapie kann mit einem schnell wirksamen Insulin vor der Hauptmahlzeit, der Einleitung einer zusätzlichen Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder einer Erhöhung der Insulininjektion auf 2-mal am Tag.

Sollten auch diese Maßnahmen nicht ausreichen um den Blutzucker dauerhaft zu senken können ≥ 2 schnellwirksame Insulininjektionen vor den Mahlzeiten erfolgen (Basis-Bolus-Therapie) oder eine Therapie mit Mischinsulin 3-mal am Tag begonnen werden. (29)

Tabelle 6 Antidiabetische Medikation (29)

	Wirksamkeit	Hypoglykämierisiko	Gewichtsveränderungen	Kosten	Applikation
Metformin	hoch	Nein	Leichte Abnahme	Gering	Oral
SGLT-2-Inhibitoren	mittel	Nein	Abnahme	Hoch	Oral
GLP-1-A	hoch	Nein	Abnahme	Hoch	Subkutan
DPP4-Inhibitoren	mittel	Nein	Neutral	Hoch	Oral
Glitazone	hoch	Nein	Zunahme	Gering	Oral
Sulfonylharnstoffe	hoch	Ja	Zunahme	Gering	Oral
Insulin	höchste Wirksamkeit	Ja	Zunahme	Variabel	Subkutan

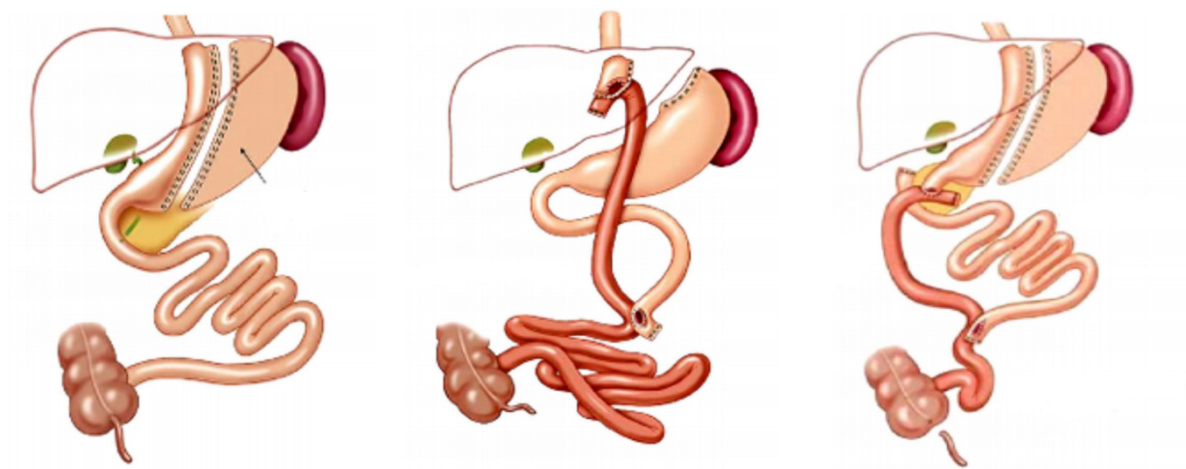
1.4.4 Operative Therapieoptionen

Eine Bariatrische Operation (bariatric surgery, BS) wurde als Behandlungsoption für krankhaft adipöse PatientInnen oder adipöse PatientInnen mit Komorbiditäten wie T2DM etabliert (30). Diese PatientInnen profitieren von einer Verringerung des Körpergewichts und PatientInnen mit DMT2 zeigen eine verbesserte glykämische Kontrolle (31). Kardiovaskuläre Ereignisse (32) und die Gesamtmortalität bei übergewichtigen PatientInnen wird reduziert. (33)

Beispiele für operative Verfahren sind: (34)

- eine Verkleinerung des Magens: „Schlauchmagen“ (SG – sleeve gastrectomy) (31)
- Restriktiv-malabsorptive Verfahren: Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) (35) oder
- eine Kombination von Magenverkleinerung und Umgehung des oberen Dünndarms: Biliopankreatische Diversion mit Duodenal-Switch (BPD-DS) (36)

Abbildung 2 bariatrische Operationen modifiziert nach (34)



Schlauchmagen

RYGB

BPD-DS

Interessanterweise scheinen der Grad der Verbesserung der Hyperglykämie oder die Verringerung der kardiovaskulären Ereignisse oder der Mortalität nicht direkt mit dem Ausmaß an Gewichtsverlust verbunden zu sein, was auf die Bedeutung anderer Mechanismen in diesem Zusammenhang hindeutet (37).

Eine entscheidende Beobachtung ist, dass die glykämische Verbesserung innerhalb der ersten Wochen nach BS schnell auftritt und nicht durch den relativ geringen Gewichtsverlust in dieser kurzen Zeit erklärt werden kann. Diese vorteilhaften glykämischen Veränderungen nach Bypass-Verfahren wurden Veränderungen der Inkretinspiegel und anderer Darmhormone zugeschrieben. (38)

Die schnellere Stimulation des distalen Ileums nach operativem Ausschluss des Duodenums und des proximalen Jejunums wurde als Erklärung für die beobachteten Hormonveränderungen vorgeschlagen (39).

Die definitiven Mechanismen, die zu einer raschen Verbesserung der Glykämie oder sogar einer Remission des Diabetes nach BS führen, müssen jedoch noch geklärt werden. Chirurgische Eingriffe sind jedoch irreversibel und nicht komplikationsfrei.

In einigen Fällen erfordern sie eine erneute Operation oder es mussten endoskopische Verfahren zur Korrektur von Problemen wie Fisteln etc. durchgeführt werden (40).

Laut den American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2018 wird BS für geeignete chirurgische Kandidaten bei kaukasischen PatientInnen mit T2DM mit einem BMI von $>40\text{kg/m}^2$ bzw. asiatischen PatientInnen mit einem BMI $>37.5\text{kg/m}^2$ unabhängig von der glykämischen Kontrolle oder den blutglukosesenkenden Therapien empfohlen.

Für kaukasische PatientInnen mit T2DM und einem BMI zwischen 35.0 und 39.9kg/m^2 bzw. asiatischen PatientInnen mit einem BMI von 32.5 bis 37.5kg/m^2 wird BS empfohlen, wenn die Blutglukosewerte mit Lifestyleintervention und optimaler medikamentöser Therapie nicht erreicht werden.

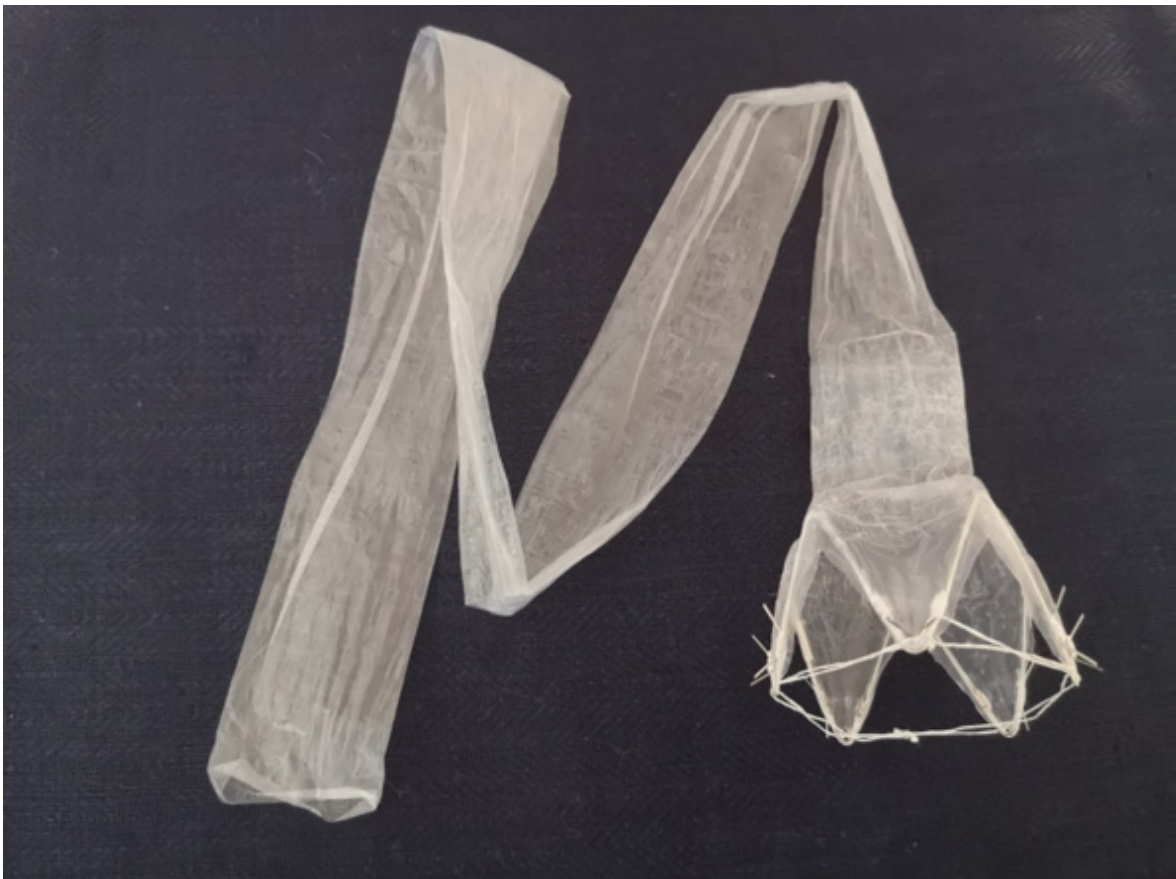
Bei kaukasischen PatientInnen mit T2DM und einem BMI zwischen 30.0 und 34.9kg/m^2 bzw. asiatischen PatientInnen mit einem BMI zwischen 27.5 und 32.4kg/m^2 stellt BS eine Therapieoption dar, wenn trotz optimaler medikamentöser Therapie mittels oraler Antidiabetika oder Insulintherapie keine adäquate Senkung der Blutglukosewerte erreicht werden kann. (29)

1.4.5 Intermittierender Duodenal-Jejunaler Bypass (Endobarrier®)

Der EndoBarrier™ (EndoBarrier™ Gastrointestinal Liner; GI Dynamics, Inc., Lexington, MA, USA) ist ein 60 cm langer, undurchlässiges Fluoropolymer-Schlauch der endoskopisch über den Mund platziert und im Zwölffingerdarm verankert wird, um einen vorübergehenden Duodenal-Jejunum-Bypass für bis zu 12 Monate zu schaffen. Der Endobarrier™ kann jederzeit endoskopisch wieder entfernt werden.

Er ermöglicht den Übergang von Speisebrei aus dem Magen in das Jejunum ohne Kontakt mit der Zwölffingerdarmwand. Da dies kein Vermischen des Speisebreis mit exokrinen Galle- und Pankreassekreten im proximalen Jejunum zulässt, ahmt es einen Duodenal-Jejunum-Bypass nach und kann daher einen Gewichtsverlust induzieren ohne die Anatomie der PatientInnen dauerhaft zu verändern.

Abbildung 3 Endobarrier™ (Foto A. Obermayer)



Langzeit-Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für eine größere Anzahl an PatientInnen, denen ein EndoBarrier™ implantiert wurde, fehlen jedoch noch. Darüber hinaus sind die detaillierten Mechanismen einer verbesserten metabolischen Kontrolle durch den EndoBarrier™ und die Zeitabläufe, sowie sein Einfluss auf Darmpeptide oder Darmmikrobiota weitgehend unbekannt.

Da angenommen wurde, dass Veränderungen der Darmmikrobiota mit Veränderungen der Darmpermeabilität, nachfolgender chronischer Entzündung und Insulinresistenz sowie Glykämie einhergehen (41), muss der Einfluss des Endobarrier™ auf die Darmmikrobiomzusammensetzung weiter aufgeklärt werden, es ist sehr wahrscheinlich, dass er die Darmflora beeinflussen kann.

Obwohl nach der EndoBarrier™-Implantation ein Effekt auf die Glukosekontrolle und die Inkretinspiegel gezeigt wurde, sind Daten zur Nachhaltigkeit dieser Effekte nach Entfernung des Geräts noch nicht verfügbar.

Mehrere kleine Studien haben gezeigt, dass es möglich ist, dieses Gerät mit anschließender Gewichtsreduktion zu implantieren (42)(43)(44).

Bei adipösen T2DM-PatientInnen wurde eine signifikante Verbesserung der glykämischen Parameter nach EndoBarrier™-Implantation beobachtet (45) und eine kleine randomisierte Einjahresstudie an 18 T2DM-PatientInnen mit Schein-Endoskopie als Vergleichsgruppe zeigte eine Überlegenheit des Liners in Bezug auf glykämische Kontrolle im Vergleich zur Routine-Diabetes-Behandlung (5).

Eine kürzlich durchgeführte kleine Pilotstudie legte nahe, dass die Implantation der Bypass-Vorrichtung die Sekretion von Inkretinhormonen wie dem glucagonähnlichen Peptid 1 (Glukagon-like peptide-1, GLP-1) verstärkt, was die Verbesserung der beobachteten glykämischen Parameter erklären könnte. (46)

Die potenziellen Vorteile des EndoBarrier™ bestehen darin, dass er minimal invasiv ist und endoskopisch mit einem ambulanten Eingriff unter Sedierung eingesetzt und entfernt werden kann. Die mutmaßlichen Kosten sind insgesamt damit deutlich geringer als bei BS.

Der EndobarrierTM besitzt einen Anker aus Nitinol (einer Nickel-Titan-Legierung), der sich mit proximal und distal gerichteten Metallhaken im Duodenum fixiert. Er enthält 2 Zugbänder zur Entfernung, die ein Zusammenziehen des Metallankers ermöglichen. Der 60 cm lange impermeable Fluorpolymerschlauch, der an den Anker angeschlossen ist, hat proximal einen strahlenundurchlässigen Marker zur Lagekontrolle.

1.4.5.1 Implantation

Die PatientInnen erhalten 3 Tage vor der Implantation 40 mg PPI (Protonenpumpen-inhibitoren) um das Risiko von Blutungen zu minimieren und erhalten diese PPI bis mindestens 2 Wochen nach der Explantation. Um das Risiko von Infektionen zu verringern, erhalten die PatientInnen 1-2 Stunden vor der Implantation eine antibiotische Prophylaxe.

Der EndobarrierTM wurde entwickelt, um in einem ambulanten Setting implantiert und explantiert zu werden. Die Implantationen und Explantationen in dieser Studie erfolgten unter Vollnarkose an der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, da diese Eingriffe erstmals am Univ. Klinikum Graz durchgeführt wurden.

Vor der Implantation erfolgt eine endoskopische Untersuchung des Magens, des Pylorus und des Duodenums, um Anomalitäten des oberen Gastrointestinaltrakts auszuschließen, die eine Implantation, Funktion oder die Explantation des EndobarriersTM behindern könnten.

Die korrekte Platzierung des EndobarriersTM erfordert eine Röntgenkontrolle. Ein inkorrekt platzierter EndobarrierTM könnte die Funktion des Pylorus oder der Gallengänge einschränken. Sollte der EndobarrierTM falsch platziert werden, ist er zu entfernen. Eine Korrektur der Lage nachdem der Anker entfaltet ist, kann nicht mehr erfolgen, da die Metallhaken bei zu intensiven Bewegungen Blutungen verursachen können. Ein EndobarrierTM, der die Gallengänge obstruiert, ist ebenfalls umgehend zu entfernen.

Der EndobarrierTM wird mittels einer Kapsel implantiert, die unter endoskopischer Kontrolle eingeführt wird. Die Kapsel enthält einen atraumatischen Ball, der die Entfaltung des EndobarriersTM im Dünndarm herbeiführt. Der Ball wird bei korrekter Lage von der Kapsel gelöst und zieht den EndobarrierTM bei seinem Weg durch den Dünndarm mittels

Darmperistaltik mit. Bei vollständiger Entfaltung des EndobarriersTM löst sich der Ball schließlich vom EndobarrierTM-Schlauch und wird von den PatientInnen ausgeschieden.

Nachdem eine endoskopische Begutachtung des oberen Verdauungstrakts durchgeführt wurde, wird ein Führungsdraht durch das Gastroskop geschoben. Der Führungsdraht wird bis ins Duodenum vorgeschoben, während das Gastroskop zurückgezogen wird. Nun wird die EndobarrierTM-Kapsel entlang des Führungsdrahtes in das Duodenum vorgeschoben. Daraufhin kann der Führungsdraht entfernt werden. Mittels Durchleuchtung und wiedereingeführtem Endoskop kann die korrekte Positionierung der Endobarrier-Kapsel durchgeführt werden. Bei korrekter Lage kann nun der atraumatische Ball an der distalen Spitze der EndobarrierTM-Kapsel gelöst werden, um den EndobarrierTM-Schlauch zu entfalten.

Während der Ball durch die Darmperistaltik weiter durch den Dünndarm bewegt wird, befindet sich der Anker des EndobarrierTM noch immer in der Kapsel. Die Kapsel liegt knapp distal des Pylorus, durch den Rückzug der Kapsel wird der Metallanker freigesetzt, der sich direkt nach dem Pylorus entfaltet. Die ideale Platzierung des EndobarriersTM ist ca. 5-10 mm nach dem Pylorus. Unter ständiger endoskopischer Kontrolle wird die korrekte Lage des Ankers kontrolliert, bis die Metallhaken sich in der Dünndarmwand fixiert haben. Eine Repositionierung eines inkorrekt platzierten EndobarriersTM ist nicht mehr möglich, da die Metallhaken Verletzungen der Dünndarmschleimhaut verursachen würden.

Die Lage und Durchgängigkeit des EndobarriersTM wird mittels eines in den Magen applizierten Kontrastmittels überprüft. Bei korrekter Lage und Funktion des EndobarriersTM zeigt sich nun eine Füllung des EndobarrierTM-Schlauches mit Flüssigkeit und Kontrastmittel. Wenn das Kontrastmittel den EndobarrierTM vollständig passiert hat und eine endoskopische Lagekontrolle durchgeführt wurde, können Kapsel und Endoskop entfernt werden. Die Implantation ist damit abgeschlossen.

1.4.5.2 Explantation

Die Explantation des EndobarriersTM erfolgte 9 Monate nach der Implantation. Bei der Durchführung der Explantation kommt eine biegsame Plastikkappe, sowie ein Haken zum Einsatz. Röntgenkontrollen sind notwendig, um zu kontrollieren, ob der Anker ausreichend

zusammengezogen wurde und um sicherzustellen, dass die Metallhaken sich vollständig in der Plastikkappe befinden.

Nach Einleiten der Vollnarkose wird ein Gastroskop eingeführt und eine endoskopische Begutachtung des oberen Gastrointestinaltraktes durchgeführt. Das Gastroskop wird daraufhin wieder entfernt, da die biegsame Plastikkappe an seiner Spitze befestigt wird. Daraufhin wird das Gastroskop erneut eingeführt und vorgeschoben bis der Anker des EndobarriersTM sichtbar wird.

Eine der beiden Rückführzugbänder kann nun mit einem Haken welcher durch das Gastroskop vorgeschoben wird erfasst werden. Beim Rückzug des Hakens wird ein Teil des Rückführungszugbandes in die Plastikkappe gezogen. Nun kann die Plastikkappe vorgeschoben werden, während der Anker sich gleichzeitig durch den Zug am Rückführungszugband zusammenzieht. Durch das Zusammenziehen des Ankers kann der Anker in die Plastikkappe gezogen werden.

Wenn der Anker sich vollständig in der Plastikkappe befindet, kann das Gastroskop mit der Plastikkappe und dem darin enthaltenen Anker zurückgezogen werden. Unter Röntgenkontrolle kann das Gastroskop nun vollständig entfernt werden. Bei diesem Schritt ist es wichtig, dass sich die Metallhaken sicher in der Plastikkappe befinden, um Verletzungen des Magens und des Ösophagus zu vermeiden. Nach der Explantation des EndobarriersTM wird der obere Gastrointestinaltrakt noch einmal mittels Gastroskop auf Verletzungen und Blutungen überprüft. Damit ist die Explantation abgeschlossen.

1.5 Studienziel

Ziel der Studie ist es, die kurz- und langfristigen Auswirkungen der EndoBarrierTM Implantation auf die Insulinresistenz und die Betazellfunktion durch wiederholte Botnia-Clamps zu untersuchen. Zusätzlich werden die Veränderungen der Darmpeptide und Darmpermeabilität nach Implantation dieses intermittierenden Duodenal-Jejunalen-Bypassliners bei adipösen PatientInnen mit suboptimal eingestelltem T2DM bestimmt. Darüber hinaus werden die Veränderungen des Körpergewichts und der Körperzusammensetzung untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 PatientInnenkollektiv

Die Studienpopulation beträgt 10 Personen mit T2DM und einem BMI zwischen 30 und 49 kg/m². Nach erfolgter Genehmigung durch die Ethikkommission wurden die PatientInnen seitens der Diabetesambulanz der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie und Anzeigen identifiziert und rekrutiert.

2.1.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden für einen Einschluss in die Studie herangezogen:

- Der/die Patient/in ist Willens und in der Lage, eine Einverständniserklärung für die Teilnahme an dieser Studie zu unterzeichnen
- Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Bestehender Typ 2 Diabetes
- BMI zwischen 30 und 49 kg/m²
- HbA1c \geq 6.5% (48 mmol/mol)
- Die PatientInnen haben bereits selbst ihre Lebensgewohnheiten zu verändern versucht, konnten aber ihr Gewicht in den vergangenen 6 Monaten nicht reduzieren oder einen klinisch positiven Gewichtsverlust nicht stabil halten
- Die PatientInnen sind körperlich in der Lage, an der Studie teilzunehmen
- Die PatientInnen willigen in langfristig angelegte Nachbeobachtungsstudien ein

2.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden für den Ausschluss aus der Studie festgelegt:

- Diabetes Mellitus Typ 1
- Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)
- Sekundärer Diabetes durch andere Erkrankungen oder eine Glukokortikoid-Therapie

- Schwangerschaft oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Verhütung
- Stillende Frauen
- Hypothalamische Ursachen von Adipositas oder ein Morbus Cushing
- Psychiatrische Erkrankungen, Essstörungen oder vorbekannter Drogen- oder Alkoholmissbrauch
- vorbekannte bariatrische oder komplexe abdominelle chirurgischen Eingriffe
- Reizdarmsyndrom
- Pankreatitis
- Cholelithiasis
- Unkontrollierter Gastroösophagealer Reflux
- Vorbekanntes Risiko für Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts z.B. Ösophagus- oder Magenvarizen
- Angeborene oder erworbene Anomalien des oberen Gastrointestinaltrakts, z.B. Stenosen
- PatientInnen mit bestehenden oder in der Krankengeschichte bekannten Koagulopathien, oberen Magen-Darm-Blutungen Erkrankungen wie Ösophagus- oder Magen-Varizen, angeborene oder erworbene Teleangiektasien
- Eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) oder Aspirin (Personen, die während der Implantationsdauer nicht in der Lage sind, NSAIDs (nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente) abzusetzen)
- Vorherige GI-Operationen, die die korrekte Positionierung oder die Funktion des Implantats beeinträchtigen könnten
- GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Therapie
- Vorbekannte Durchblutungsstörungen des Herzens oder Herzinsuffizienz
- Vorgeschichte eines Schlaganfalls
- Aktive Infektionen mit Helicobacter pylori (PatientInnen konnten an der Studie teilnehmen, wenn in der Vorgeschichte eine Infektion mit Helicobacter pylori bekannt war, diese aber erfolgreich behandelt wurde)
- Akute Eisenmangelanämie
- PatientInnen mit einer bekannten Diagnose oder Familienanamnese von systemischem Lupus Erythematosus, Sklerodermie oder anderen Autoimmunerkrankungen des Bindegewebes
- Maligne Tumorerkrankungen oder Multimorbidität

2.1.3 vorzeitige Beendigung der Studie

Die PatientInnen hatten zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit, die Studie abzubrechen. Weiters konnte der Prüfer die Studie jederzeit unterbrechen oder abbrechen unter folgenden Umständen:

- Signifikante Abweichungen vom Studienprotokoll
- Signifikante Non-Compliance bei Behandlungsmethoden oder Untersuchungsverfahren
- Vorliegen eines unerwünschten Ereignisses, das den Abbruch der Studie notwendig gemacht hätte
- Rückzug der PatientInnen-Einwilligung
- Fehlende Verfügbarkeit in der Nachbeobachtungszeit aus diversen Gründen Andere Situationen, die in der Einschätzung des Prüfers eine Fortsetzung der Studie für die PatientInnen bedenklich gemacht hätte

Die Studie wäre umgehen eingestellt worden, hätten sich medizinische Aspekte gezeigt, die auf eine Schädigung der PatientInnen hingewiesen hätten.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine offene, monozentrische Pilotstudie. Das Hauptziel der Studie ist die Untersuchung kurz- und langfristiger Effekte nach der Implantation des EndobarrierTM auf Insulinresistenz und Beta-Zellfunktion mittels Botnia-Clamps.

Weiters werden auch die Veränderungen der Darmpeptide und der Darmpermeabilität nach der Implantation ausgewertet und es werden die Veränderungen von Körpergewicht, Körperkomposition, Mikrobiom und die Veränderungen des kardiovaskulären Risikos vom Beginn bis 9 Monate später mittels der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) risk engine analysiert. (47)

Es sind 11 Studienvisiten vorgesehen. Die Dauer der Studie von der ersten Visite der ersten PatientInnen bis zur letzten Visite der letzten PatientInnen sollte 30 Monate betragen.

Zu Beginn der Studie werden alle Probanden eine Messung der Körperzusammensetzung (Dual-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA)), einen Botnia-Clamp, Blutabnahmen sowie einen Mahlzeit-Toleranz-Test (MMTT) und einen Lactulose-/Mannitol-Test zur Messung der Darmpermeabilität durchführen.

Nach 4 Wochen, 36 Wochen sowie 62 Wochen nach der EndoBarrierTM-Implantation werden alle ProbandInnen erneut den oben genannten Tests und Untersuchungen unterzogen. Zusätzlich werden bei der Ausgangsvisite sowie nach einem Jahr Gewebeproben und Darminhalt endoskopisch gesammelt.

Tabelle 7 Visitenüberblick

	Screening	Baseline				Follow up				
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
Einverständniserklärung	x									
Einschluss-/Ausschlusskriterien	x	x								
Demographie/Anamnese	x									
Begleitmedikation	x	x			x		x		x	
Vitalparameter	x	x			x		x		x	
Körperliche Untersuchung	x	x			x		x		x	
Schwangerschaftstest	x	x			x		x		x	
Botnia Clamp		x			x		x		x	
Blutabnahme	x		x			x		x		x
DXA		x			x		x		x	
Elektrokardiogramm	x									
Mixed Meal Tolerance Test (MMTT)			x			x		x		x
¹³ C-Harnstoff Atemtest	x									
Bypassliner Implantation				x						
Bypassliner Entfernung							x			
Ernährungsfragebogen (FFQ)		x			x		x		x	
Biopsien				x			x			
Kontrolle auf unerwünschte Ereignisse			x	x	x		x		x	
Stuhlproben			x			x		x		x
Lactulose-/Mannitol-Test			x			x		x		x
Gastroskopie, Abdomen-Sonographie, Leber-Elastographie		x								

Folgende Untersuchungen wurden im Detail durchgeführt:

Visite 1 (1 bis 14 Tage vor der möglichen Aufnahme in die Studie)

Als Zielgruppe können stark adipöse PatientInnen mit DMT2 an der Studie teilnehmen. Wenn die PatientInnen alle Einschlusskriterien und keine der Ausschlusskriterien erfüllen, werden sie nach der Unterzeichnung der PatientInnen-Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen und den folgenden Untersuchungen in der Screening-Visite unterzogen:

- Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- demographische Daten, medizinische und chirurgische Anamnese und Begleitmedikation
- Geburtsdatum, Geschlecht, Ethnizität, RaucherInnenstatus und Alkoholkonsum
- Körpergewicht und Körpergröße
- Vitalparameter: Ruhepuls und Blutdruck
- Baseline-Blutabnahme (Nüchtern): Blutbild, Nierenfunktionstests, Leberfunktionstests sowie Blutprobe für HbA1c
- Körperliche Untersuchung
- Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter
- ¹³C-Harnstoff-Atemtest

Visite 2

Am Morgen der zweiten Studienvisite (V2) kommen die ProbandInnen zwischen 07:00 und 08:00 Uhr des vereinbarten Tages nach mindestens 8 Stunden Fasten an die Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie.

Während der V2 wird ein Botnia-Clamp (Testverfahren kombiniert mit intravenösem Glukosetoleranztest [IVGTT] und hyperinsulinämisch-euglykämischem Clamp [HEC]) durchgeführt.

Wenn die Laboranalysen der letzten Blutprobe (innerhalb von 6 Wochen) zur Verfügung stehen, um die Eignung eines Probanden/einer Probandin während des Screening-Besuchs zu bestätigen, kann die Visite 2 auch zusammen mit den Screening-Verfahren durchgeführt werden. Im Rahmen dieses Besuchs werden folgende Verfahren durchgeführt:

- Ein - und Ausschlusskriterien überprüfen
- Vitalparameter: Ruhepuls und Blutdruck
- Körpergewicht
- Körperliche Untersuchung
- Begleitmedikation
- Botnia-Clamp
- DXA
- Schwangerschaftstest bei Frauen gebärfähigen Alter
- Gastroskopie
- Abdomen Sonographie
- Leber-Elastographie
- Diätanweisungen

Visite 3 Baseline (bis zu 3 Tage nach V2)

Der Studienbesuch 3 findet spätestens 3 Tage nach V2 statt. Die ProbandInnen kommen nach einem Fasten über Nacht (mindestens 8 Stunden) an die Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie.

Der Mahlzeitentoleranztest (MMTT) wird bei V3 durchgeführt. Außerdem werden die ProbandInnen bei Visit 3 von einer qualifizierten Person angewiesen, die erste Woche nach der EndoBarrier™ -Platzierung eine flüssige Diät zu konsumieren, die Diät in der zweiten Woche zu pürieren und eine normale Diät (1200 - 1500 kcal / Tag) kombiniert mit Bewegung und Lifestyle-Änderung für die restliche Implantationsdauer wahrzunehmen.

Die TeilnehmerInnen werden außerdem aufgefordert, einen Protonenpumpenhemmer (40 mg BID Omeprazol) 3 Tage vor der Implantation bis 2 Wochen nach der Explantation einzunehmen. Tägliche Multivitamin- und Eisenpräparate werden während der 52 Wochen der Implantationsdauer zur Verfügung gestellt und empfohlen.

- Mahlzeit Toleranz-Test
- Blutprobenahme
- Stuhlproben
- Lactulose- /Mannitol Test

Visite 4 (Implantation des EndoBarrier™)

PatientInnenvorbereitung:

1. Die PatientInnen müssen 8 Stunden vor dem Eingriff fasten.
2. Die PatientInnen müssen drei Tage vor dem Eingriff mit der Einnahme eines Protonenpumpenhemmers (40 mg zweimal täglich) begonnen haben und diese bis zwei Wochen nach dem Entfernen des Endobarrier™ fortführen.
3. Spasmolytika können verwendet werden.
4. Das Verfahren wird unter Sedierung durchgeführt.
5. Das Einsetzen wird gemäß den Anweisungen des Herstellers von gastroenterologischen SpezialistInnen durchgeführt.

Visite 5 (Woche 4 ± 2 Wochen)

Der Studienbesuch 5 findet spätestens sechs Wochen nach der Implantation des EndoBarrier™ statt.

- Körperliche Untersuchung
- Vitalparameter: Ruhepuls und Blutdruck
- Körpergewicht
- Begleitmedikation Überprüfung
- Botnia-Clamp
- DXA
- Bewertung unerwünschter Ereignisse
- Schwangerschaftstest bei Frauen gebärfähigen Alter

Visite 6 (bis 3 Tage nach V5)

Der Studienbesuch 6 findet spätestens 3 Tage nach V5 statt.

- Mahlzeit Toleranz-Test
- Stuhlproben
- Blutproben
- Lactulose- /Mannitol Test

Visite 7 (36 Wochen ± 3 Wochen)

Der Studienbesuch 5 findet spätestens 39 Wochen nach der Implantation des EndoBarrier™ statt. Bei diesem Besuch wird der Endobarrier™ entfernt.

- Vitalparameter: Ruhepuls und Blutdruck
- Körpergewicht
- Überprüfung der Begleitmedikation
- DXA
- Bewertung unerwünschter Ereignisse
- Entnahme von Biopsien
- Botnia-Clamp

Visite 8 (bis 1 Woche nach V7)

Der Studienbesuch 8 findet spätestens 1 Woche nach V7 statt.

- Vitalparameter: Ruhepuls und Blutdruck
- Körpergewicht
- Begleitmedikation
- Bewertung unerwünschter Ereignisse
- Mahlzeit Toleranz-Test
- Stuhlproben
- Blutproben
- Lactulose- /Mannitol Test

Visite 9 (62 Wochen ± 3 Wochen)

Der Studienbesuch 9 findet spätestens 29 Wochen nach der Entfernung des EndoBarrier™ statt.

- Körperliche Untersuchung
- Vitalfunktionen: Ruhepuls und Blutdruck
- Körpergewicht
- Begleitmedikation
- Botnia-Clamp
- DXA
- Bewertung unerwünschter Ereignisse
- Schwangerschaftstest bei Frauen gebärfähigen Alter

Visite 10 (bis 1 Woche nach V9)

Der Studienbesuch 8 findet spätestens 1 Woche nach V9 statt.

- Mahlzeit Toleranz-Test
- Stuhlproben
- Blutproben
- Lactulose- /Mannitol Test
- Studienende

2.3 Untersuchungsmethoden

2.3.1 Mahlzeitentest

Definition:

Der MMTT (Mixed Meal Tolerance Test) misst die Insulinfreisetzung nach einer Mahlzeit von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten.

Durchführung:

Der Test wird morgens durchgeführt. Die PatientInnen dürfen in den vergangenen 8 Stunden keine Nahrung zu sich genommen haben, das Trinken von Wasser ist erlaubt. Eine Standard-Gauge-Kanüle wird zur Blutentnahme in eine subkutane Vene eingeführt. Um eine Blutgerinnung in der Kanüle zu verhindern und die Kanüle offen zu halten, wird sie regelmäßig mit steriler Kochsalzlösung gespült.

Eine Blutprobe wird vor der Mahlzeit entnommen (- 5 Minuten) und dann werden alle ProbandInnen gebeten, Fortimel compact (10 kcal / kg) über einen Zeitraum von ca. 2-4 Minuten (Zeitpunkt: 0 Minuten) zu trinken. Während des Mahlzeitentests werden weitere Blutproben nach 15, 30, 60 und 120 Minuten entnommen.

Auswertung:

Alle Proben werden zur Bestimmung von Glukose und Insulin verwendet. Das Blut wird mit einem Fluoridoxalat-Röhrchen (1 ml) für Plasmaglukose und mit einem Serumröhrchen für Insulin abgenommen und in die Labors gebracht. (48)

2.3.2 Botnia Clamp

Definition:

Botnia Clamp: kombinierter IVGTT (intravenöser Glukose Toleranz Test) und hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp.

Durchführung:

Nach einem nächtlichen Fasten von mindestens 8 Stunden und nachdem die Baseline-Proben erhalten wurden, werden zum Startzeitpunkt 0,3g/kg Körpergewicht 20%ige Glukose-

Lösung gegeben. Blutproben für die Messung von Plasmaglukose, Insulin und C-Peptid werden bei -10, 0, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten erhalten. 60 Minuten nach dem Glukosebolus wird eine hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp gestartet, um die Insulinsensitivität zu bestimmen.

Eine Initialdosis Insulin (3 IE/m^2), gefolgt von einer Infusion ($40 \text{ mU/m}^2/\text{min}$) eines kurzwirksamen Humaninsulins, wird 120 min lang infundiert. Die Blutglukose wird bei einer Konzentration von $5,0 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$ durch eine variable Infusion von 20%iger Glukose gehalten. Blutproben zur Messung der Plasmaglukosekonzentrationen werden im Abstand von 5 Minuten zur Messung der Insulinkonzentrationen in Intervallen von 30 Minuten in der gesamten Klemme erhalten.

Auswertung:

Die durchschnittliche Menge an Glukose, infundiert während der letzten 60 min des euglykämischen Clamps, wird verwendet, um die Rate der Ganzkörper-Glukoseaufnahme zu berechnen. Der Botnia-Clamp ist ein validiertes Design zur Beurteilung der Betazellfunktion und der Insulinsensitivität (41).

2.3.3 DXA-Scan (Body Composition)

Definition:

Messung des Körperfettanteils mittels DXA (dual-energy X-ray absorptiometry).

Durchführung:

Die DXA-Messung wird mit einem GE Lunar iDEXA (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) zur Schätzung des prozentualen Körperfettanteils gemäß der Standardarbeitsanweisung der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie durchgeführt. Die Körperregionen werden unter Verwendung von anatomischen Standardpartitionen definiert.

Auswertung:

Scanbereiche werden analysiert, um Magermasse, Fettmasse, Knochenmineralgehalt und Gesamtkörper-Flüssigkeitsprozentsatz zu bestimmen (49).

2.3.4 Weitere durchgeführte Tests

2.3.4.1 Darmpermeabilitätstest

Definition:

Intestinaler Permeabilitätstest mit Lactulose und Mannitol, gemessen mittels Harnproben.

Durchführung:

Die PatientInnen trinken eine Lösung mit 200 ml Wasser, die 5 g Lactulose und 1 g Mannitol enthält. Der Harn wird über 5 Stunden gesammelt, während das Fasten für 3 Stunden nach dem Studienbeginn fortgesetzt wird. Das nach 5 Stunden gesammelte Harnvolumen wird gemessen und 1 ml Aliquots werden sofort bei -80° C ohne Konservierungsmittel für die anschließende Analyse durch eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie eingefroren. Die mobile Phase dieser Methode ist entgastetes Acetonitril in destilliertem deionisiertem Wasser (70/30 Vol.) mit einer Fließgeschwindigkeit von 1 ml / min.

Auswertung:

Die Detektion wird durch einen Brechungsindex-Detektor (LC 1240 R. I. Detector; GBC Scientific Equipment, Dandenong, Australien) durchgeführt. (50)

2.3.4.2 Laboranalysen

Definition:

Glukose-, Insulin- und C-Peptidmessungen im venösen Blut

Durchführung:

Die Glukosekonzentration in venösen Blutproben wird zweifach gemessen, wobei zwei Hitado Super GL-Geräte (Hitado, Möhnesee, Deutschland) verwendet werden. Plasma-Aliquote werden unmittelbar nach der Blutabnahme hergestellt und bis zur Chargenweisen Analyse bei -80 ° C gelagert. Jeweils 20 ml Serum und Plasma werden bei den Visiten 3, 6, 8 und 10 für zukünftige Biomarkeranalysen entnommen und gelagert. Die Messungen erfolgen an der Endokrinologie-Laborplattform der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie.

Auswertung:

Insulin und C-Peptid werden unter Verwendung von routinemäßig verfügbarer Chemilumineszenz-Messmethoden auf einem ADVIA Centaur-System (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) gemessen.

Weitere Routineparameter werden mit einem Cobas-Analysator (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) bestimmt. (51)

2.3.4.3 Darmmikrobiom-Analyse

Definition:

Analyse des Darmmikrobioms mittels Biopsien und 16S Next-Generation-Sequencing

Durchführung:

Gewebeprobe und Darminhalt werden endoskopisch aus dem oberen Dünndarm (Zwölffingerdarm) zusätzlich zu Stuhlproben vor und nach der Implantation (zum Zeitpunkt der Entfernung) des endoskopischen Duodenal-Jejunum-Bypass-Liners entnommen.

Auswertung:

Die Proben werden für die Dünndarm- und die fäkale Mikrobiota mittels 16S-rDNA-basiertem mikrobiellen Community-Profilings durch Next-Generation-Sequencing (NGS) analysiert. Die Messungen erfolgen an der Core-Facility NGS am ZMF (Zentrum für medizinische Forschung) der Med Uni Graz. In Abhängigkeit von diesen Ergebnissen kann in einem zweiten Schritt eine Shot-Gun-Sequenzierung des gesamten Genoms für die intestinale Metagenomanalyse durchgeführt werden. Weitere mögliche Untersuchungen sind Analysen des Dünndarmschleimhaut-Immunsystems und der enteroendokrinen Zellen mittels Immunphänotypisierung von Biopsien basierend auf Immunhistochemie (IHC) und FACS-Analysen. (52)

2.3.4.4 ^{13}C -Urea breath test (^{13}C -UBT) – ^{13}C -Harnstoff Atemtest

Definition:

Atemgastest mit dem Kohlenstoffisotop ^{13}C zum Nachweis von *Helicobacter Pylori*

Durchführung:

Die PatientInnen erhalten oral einen mit dem Kohlenstoffisotop ^{13}C markierten Harnstoff. Die Ausatemluft wird vor und nach der Gabe des Harnstoffs gemessen.

Auswertung:

Der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest ist ein nicht-invasiver Ansatz, der auf der potenten Ureaseaktivität von *Helicobacter pylori* basiert (53). *Helicobacter Pylori* spaltet den ^{13}C -Harnstoff mittels Urease zu Kohlenstoffdioxid und Ammoniak. Mit einer Massenspektrometrie kann der Anteil des $^{13}\text{CO}_2$ am ausgeatmeten CO_2 gemessen werden. Der ^{13}C -UBT dient zur Diagnose einer *Helicobacter pylori*-Infektion im intakten Magen und ist besonders nützlich zur Beurteilung der Ergebnisse einer Eradikationstherapie (54) (55) .

3 Ergebnisse

Von den 11 rekrutierten Personen wurden 10 PatientInnen in die Studie eingeschlossen. Eine Person zog die Teilnahme nach der 3. Visite aus persönlichen Gründen zurück. Alle 10 PatientInnen konnten alle Visiten der Studie erfolgreich beenden und ihre Daten wurden ausgewertet. Ein Patient zeigte nach der Implantation ein Ulkus der Duodenalwand, das sich unter Lokaltherapie regredient zeigte.

3.1 PatientInnencharakteristika

3.1.1 Anthropometrische Daten und Körperzusammensetzung mittels DXA

Von der Gesamtzahl der PatientInnen waren 60% männlich und 40% weiblich. Die PatientInnencharakteristika (Mittelwerte und Standardabweichung) sowie die minimalen und maximalen Werte sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8 PatientInnencharakteristika

Geschlecht (Männer/Frauen)	6/4	n.a.
Alter (Jahre)	48 ± 9	[37-67]
Diabetesdauer (Jahre)	7 ± 6	[1-20]
Körpergröße (m)	1,68 ± 0,1	[1,57-1,89]
Körpergewicht (kg)	122 ± 19	[92-153]
BMI (kg/m²)	43,3 ± 5,0	[36-51]
Bauchumfang (cm)	131 ± 13	[116-158]
Hüftumfang (cm)	128 ± 7	[116-142]
Bauch/Hüftumfang Ratio	1,03 ± 0,09	[0,89-1,14]
Blutdruck systolisch (mmHg)	143 ± 16	[103-162]
Blutdruck diastolisch (mmHg)	94 ± 10	[70-107]
Fettmasse (kg)	58.1±12.0	[42-78]
HbA1c (mmol/mol)	61 ± 8,9	[47-72]

3.1.2 Ergebnisse nach 4 Wochen

Vier Wochen nach der Eingangsvisite wurden folgende Veränderungen der Parameter festgestellt: siehe Tabelle 9.

Das Gesamtkörpergewicht hat 4 Wochen nach der Implantation im Vergleich zur Voruntersuchung signifikant von 121.2 ± 18.5 kg auf 116.3 ± 18.2 kg um 4,3% abgenommen. Die Fettmasse reduzierte sich ebenfalls signifikant von 58.1 ± 12.0 kg auf 55.0 ± 12.5 kg um 5,6%, der BMI von 42.9 ± 4.7 auf 41.2 ± 4.8 um 4,1%.

Der Bauchumfang nahm im gleichen Zeitraum signifikant von 128 ± 12 cm auf 125 ± 11 cm um 2,4% ab, während der Hüftumfang und die Waist to hip ratio unverändert blieben.

Der Blutdruck verminderte sich systolisch von 143 ± 16 mmHg auf 129 ± 24 mmHg um 10,9% und diastolisch von 94 ± 10 mmHg auf 85 ± 15 mmHg um 10,6% war insgesamt aber nicht signifikant reduziert.

Unter den glukoseassoziierten Parametern zeigte sich, dass der HbA1c signifikant von 61 ± 10 mmol/mol auf 56 ± 9 mmol/mol um 8,9% reduziert war. Die GIR (Glukoseinfusionsrate) ist signifikant von 0.50 ± 1.02 mg/kg/min auf 0.86 ± 0.99 mg/kg/min um 58,1% angestiegen. Das C-Peptid zeigte sich mit einer Verminderung von 8.10 ± 3.01 ng/ml/min auf 7.27 ± 3.76 ng/ml/min mit 11,4% nicht signifikant verändert.

Tabelle 9 Ergebnisse nach 4 Wochen im Vergleich zu Baseline

	Baseline	4 Wochen	p ¹
Körpergewicht (kg)	121.2 ± 18.5	116.3 ± 18.2	<0.001
Fettmasse (kg)	58.1 ± 12.0	55.0 ± 12.5	0.001
BMI (kg/m²)	42.9 ± 4.7	41.2 ± 4.8	<0.001
Bauchumfang (cm)	128 ± 12	125 ± 11	0.014
Waist to hip ratio	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.06	0.516
Blutdruck sys. (mmHg)	143 ± 16	129 ± 24	0.059
Blutdruck dia. (mmHg)	94 ± 10	85 ± 15	0.107
HbA1c (mmol/mol)	61 ± 10	56 ± 9	0.016
GIR (mg/kg/min)	0.50 ± 1.02	0.86 ± 0.99	0.002
C-Peptid AUC (ng/ml/min)	8.10 ± 3.01	7.27 ± 3.76	0.440

3.1.3 Ergebnisse nach 9 Monaten

Neun Monate nach der Baseline konnten weitere Veränderungen der Parameter festgestellt werden: siehe Tabelle 10.

Das Gesamtkörpergewicht hat nach 9 Monaten der Implantation im Vergleich zur Baseline von 121.2 ± 18.5 kg auf 115.1 ± 21.4 kg signifikant um 5,2% abgenommen. Die Fettmasse reduzierte sich ebenfalls signifikant von 58.1 ± 12.0 kg auf 53.6 ± 15.2 kg um 8,3%, der BMI von 42.9 ± 4.7 auf 40.6 ± 5.9 um 5,7%.

Der Bauchumfang nahm im gleichen Zeitraum signifikant von 128 ± 12 cm auf 124 ± 13 cm um 3,2% ab, während die Waist to hip ratio nicht signifikant verändert war.

Der Blutdruck verminderte sich systolisch von 143 ± 16 mmHg auf 125 ± 21 mmHg um 14,4% und diastolisch von 94 ± 10 mmHg auf 82 ± 16 mmHg um 14,6% und zeigte sich damit im Vergleich zur Baseline signifikant.

Unter den glukoseassoziierten Parametern zeigte sich, dass der HbA1c nicht mehr signifikant aber von 61 ± 10 mmol/mol auf 55 ± 12 mmol/mol um 10,9% reduziert. Die GIR (Glukoseinfusionsrate) ist signifikant von 0.50 ± 1.02 mg/kg/min auf 0.97 ± 1.42 mg/kg/min um 51,5% angestiegen. Das C-Peptid zeigte sich mit einer Verminderung von 8.10 ± 3.01 ng/ml/min auf 7.04 ± 3.09 ng/ml/min und somit einer Reduktion von 15% nicht signifikant.

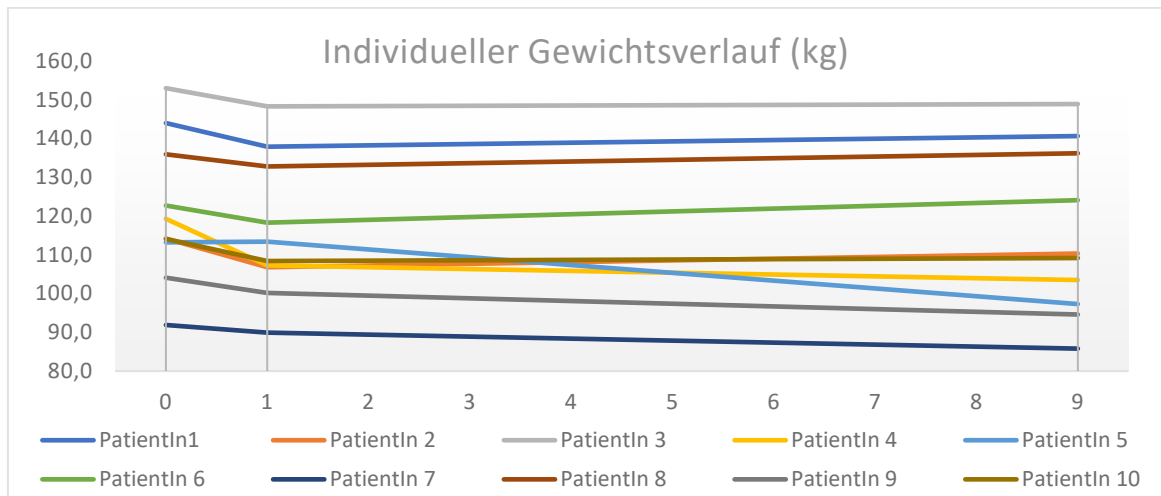
Tabelle 10 Ergebnisse nach 9 Monaten im Vergleich zu Baseline

	Baseline	9 Monate	p²
Körpergewicht (kg)	121.2 ± 18.5	115.1 ± 21.4	0.007
Fettmasse (kg)	58.1 ± 12.0	53.6 ± 15.2	0.011
BMI (kg/m²)	42.9 ± 4.7	40.6 ± 5.9	0.002
Bauchumfang (cm)	128 ± 12	124 ± 13	0.007
Waist to hip ratio	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.06	0.405
Blutdruck sys. (mmHg)	143 ± 16	125 ± 21	0.007
Blutdruck dia. (mmHg)	94 ± 10	82 ± 16	0.021
HbA1c (mmol/mol)	61 ± 10	55 ± 12	0.216
GIR (mg/kg/min)	0.50 ± 1.02	0.97 ± 1.42	<0.001
C-Peptid AUC (ng/ml/min)	8.10 ± 3.01	7.04 ± 3.09	0.177

3.1.4 Individuelle Ergebnisse im Verlauf

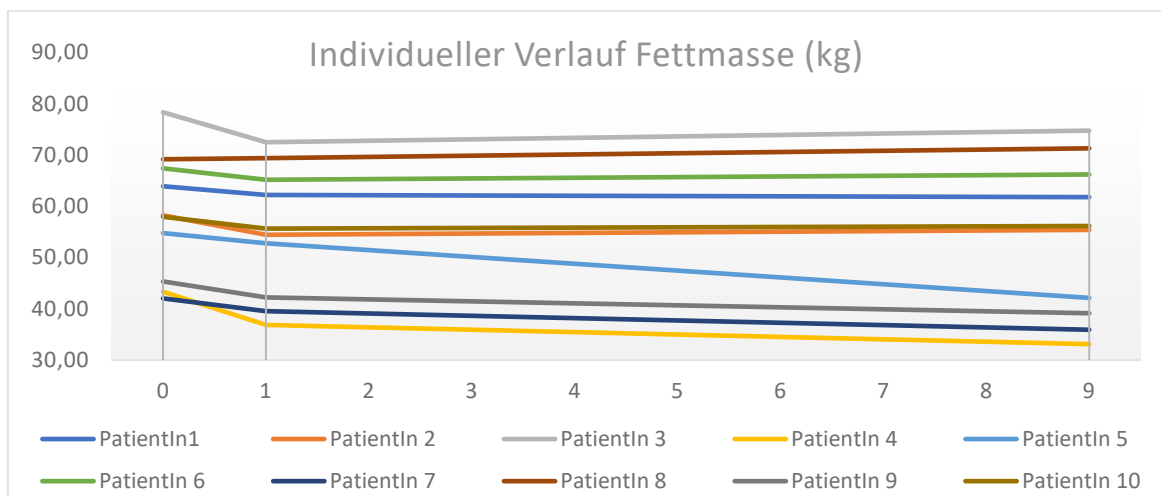
Der Gewichtsverlauf einzelner TeilnehmerInnen war durchaus unterschiedlich. Die meisten PatientInnen zeigten innerhalb der ersten 4 Wochen einen raschen Abfall des Körpergewichts um danach in eine stabile Phase überzugehen. Eine Person zeigte initial eine leichte Gewichtszunahme mit einer nachfolgenden deutlichen Gewichtsreduktion über 9 Monate.

Abbildung 4 Individueller Gewichtsverlauf über 9 Monate



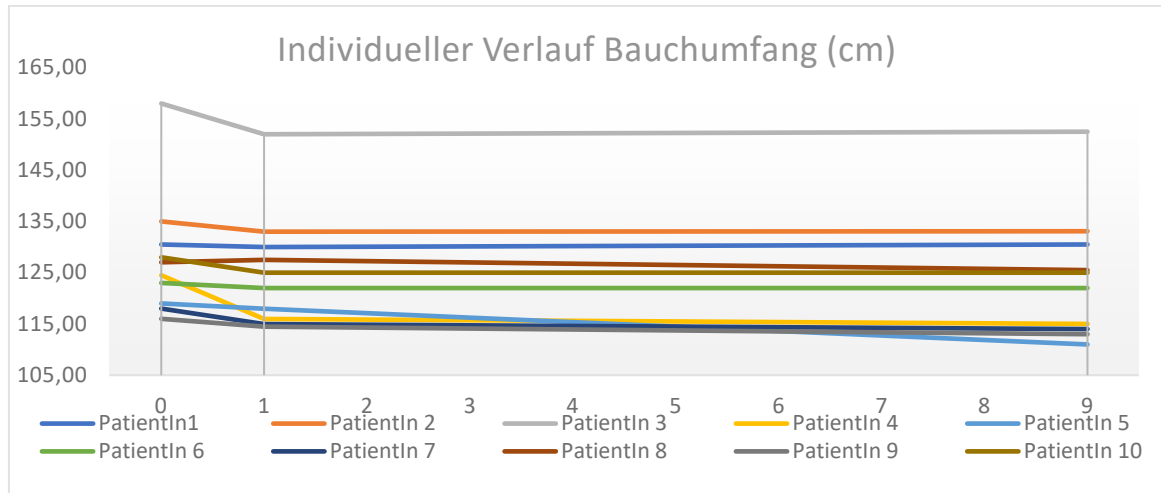
Eine Reduktion der Fettmasse konnte bei fast allen PatientInnen nach 4 Wochen erreicht werden. Vier von 10 ProbandInnen konnten ihre Fettmasse dauerhaft reduzieren.

Abbildung 5 Individueller Verlauf der Fettmasse über 9 Monate



Alle PatientInnen konnten ihren Bauchumfang über 9 Monate Studiendauer reduzieren. Auch hier zeigten sich individuell starke Unterschiede sowohl im Ausmaß der Reduktion als auch in der Stabilität der Ergebnisse.

Abbildung 6 Individueller Verlauf des Bauchumfangs über 9 Monate



3.1.5 Veränderungen zwischen 4 Wochen und 9 Monaten

Im Vergleich der Daten von 4 Wochen und 9 Monaten nach der Baseline zeigt das Körpergewicht eine Senkung von 116.3 ± 18.2 kg auf 115.1 ± 21.4 kg um 1,0% ($p= 0,544$), ebenso die Fettmasse mit einer Abnahme von 55.0 ± 12.5 kg auf 53.6 ± 15.2 kg um 2,6% ($p= 0,259$).

Zwischen 4 Wochen und 9 Monaten nach der Implantation konnte der BMI von 41.2 ± 4.8 auf 40.6 ± 5.9 nicht mehr weiter signifikant reduziert werden ($p=0,516$). Der Bauchumfang reduzierte sich zwischen den Messungen 4 Wochen und 9 Monate nach der Implantation von 125 ± 11 cm auf 124 ± 13 cm um 0,8% ($p=0,140$), Waist to hip ratio veränderte sich zwischen 4 Wochen und 9 Monaten im Mittelwert von 1.00 ± 0.06 auf 1.00 ± 0.06 nicht ($p=0,726$).

Der systolische Blutdruck von 4 Wochen und 9 Monaten zeigt sich von 129 ± 24 mmHg auf 125 ± 21 mmHg mit 3,2% vermindert, aber nicht signifikant verändert bei einem p-Wert von 0,894, der diastolische Blutdruck verminderte sich von 85 ± 15 mmHg auf 82 ± 16 mmHg um 3,6% ($p=0,968$). Ebenfalls leicht reduziert war der HbA1c-Wert von 56 ± 9 mmol/mol auf 55 ± 12 mmol/mol mit 1,8% zwischen 4 Wochen und 9 Monaten, allerdings nicht signifikant verändert ($p= 0,808$).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit zum Ansprechen der Insulinsensitivität und Beta-Zellfunktion auf eine 9-monatige Intervention mit dem Endobarrier™ System konnten eine deutliche Reduktion der Insulinresistenz, der Körpermaße und des Blutdrucks nachgewiesen werden.

Signifikante Kurzzeiteffekte ergaben sich, wie beschrieben, bereits nach 4 Wochen für Körpergewicht und HbA1c. Im Vergleich zu einer Studie an PatientInnen mit einem seit langer Zeit bestehenden T2DM von Vilarrasa et al. 2017 (56), waren deren PatientInnen durchschnittlich um 6 Jahre älter und hatten einen geringeren mittleren BMI (33,4 vs. 43,3 in der vorliegenden Studie). Die Abnahme des Körpergewichts (56) von durchschnittliche $91,2 \pm 12,2$ kg auf $82,1 \pm 12,2$ kg und die Reduktion des HbA1c von ursprünglich 9,1 % auf etwa 7,7 % waren stärker ausgeprägt als in der vorliegenden Studie, die deutlich heterogenere Gewichtsdaten zeigte.

In einer weiteren Studie von Forner et al. 2017 (57) wurden PatientInnen mit ähnlichen Charakteristika eingeschlossen, von denen knapp ein Drittel PatientInnen mit T2DM waren. Der Gewichtsverlust nach 4 Monaten (frühere Messzeitpunkte nicht vorliegend) betrug von ursprünglich 115 ± 21 kg auf ca. 109 ± 21 etwa 5% und ist mit den vorliegenden Daten vergleichbar.

Cohen et al. 2013 (58) zeigten auch bei PatientInnen mit einem geringeren BMI eine zu den vorliegenden Ergebnissen analoge Gewichtsreduktion von $84,0 \pm 16,6$ auf $80,5 \pm 16,7$ kg entsprechend etwa 4,3% in 4 Wochen.

Nach der Implantation des Endobarriers™ zeigt sich damit bei PatientInnen mit unterschiedlichem Ausgangsgewicht eine signifikante Reduktion des Körpergewichts zwischen 4 und 10% innerhalb von 4 Wochen.

Weitere Kurzzeiteffekte ergaben sich in der vorliegenden Studie hinsichtlich der Fettmasse, die mittels DXA-Messung einen genauen Rückschluss auf die Körperzusammensetzung erlaubt. Diese Messung wurde in der zugänglichen Literatur bisher nicht angewandt. Auch die Messung der Veränderung von Bauch und Hüftumfang ist in den bisher veröffentlichten Arbeiten nicht kontinuierlich beschrieben. Damit können diese Beobachtungen in der vorliegenden Studie eine wesentlich genauere Charakterisierung der Körperzusammensetzung nach der Implantation des Endobarrier™ widerspiegeln.

Ähnliches gilt für Blutdruckmessungen, die sich in der vorliegenden Studie in den ersten 4 Wochen nach der Implantation noch nicht signifikant verändert hatten.

Die Veränderungen hinsichtlich Glukosestoffwechsel sind in der Literatur deutlich besser dokumentiert. Während in der vorliegenden Studie HbA1c-Reduktionen von fast einem Zehntel in den ersten 4 Wochen zu verzeichnen waren, fanden Vilarrasa et al. 2017 (56) in ihrem Kollektiv eine durchschnittliche HbA1c-Senkung von 74,9 mmol/mol auf etwa 61,2 mmol/mol entsprechend einer relativen Reduktion von etwa 14%, wobei diese PatientInnen wie bereits oben angemerkt deutlich niedrigere BMI-Werte aufwiesen. Die HbA1c-Reduktion korrelierte bei Vilarrasa et al. (56) nicht mit der jeweiligen individuellen Gewichtsabnahme. In weiteren Studien von Forner et al. (57) und Cohen et al. (58) finden sich keine Kontrollwerte für den HbA1c nach 4 Wochen, bei letzterem ist der HbA1c-Wert nach 12 Wochen von 8.7 ± 0.9 auf 7.2 ± 0.9 um fast ein Viertel verringert, was einer vorübergehenden Senkung des HbA1c im Zeitraum zwischen 4 und 12 Wochen entsprechen könnte.

Nach 9 Monaten zeigten sich in der vorliegenden Studie eine Reduktion des Gesamtgewichts von 5,2%, der Fettmasse von 8,3% und des BMI von 5,7%. Im selben Zeitraum konnten Cohen et al. 2013 (58) eine Gewichtsreduktion von 8,1% bei PatientInnen mit einem mittleren BMI von ursprünglich 30kg/m^2 zeigen. Da schon eine Gewichtsreduktion von 5-10% einer deutlichen Reduktion des kardiovaskulären Risikos entspricht (59) sind auch Studienergebnisse von (56) und (57) nach 48 Wochen mit einer Reduktion des Körpergewichts von etwa 14% bzw. ca. 10% als erfolgreich zu bewerten.

In den aktuellen Studiendaten konnte ein signifikanter Langzeiteffekt auf die Blutdruckwerte der PatientInnen erhoben werden. Eine Reduktion der Blutdruckmedikation war dadurch möglich. Der Endobarrier™ zeigte schon in früheren Studien eine Verbesserung von kardiovaskulären Risikofaktoren wie eine Blutdrucksenkung. (60) Ca. 20% der hypertensiven PatientInnen konnten ihre Medikation pausieren, ebenso wurden Cholesterinsenker bei 30% der Dyslipidämien abgesetzt. Insbesondere konnte ein hohes LDL gesenkt werden. (56)

Bezüglich des Glukosestoffwechsels zeigte sich bei Vilarrasa et al. (56), dass PatientInnen mit einem hohen Ausgangswert des HbA1c auch rascher und ausgeprägter wieder zu hohen

Werten zurückkehrten. Diese Subgruppierung von PatientInnen mit einem cut-off von HbA1c von 7 konnte in der vorliegenden Studie aufgrund der Einschlusskriterien nicht durchgeführt werden. Möglicherweise sind auch Änderungen der Medikation und der Compliance der PatientInnen für diese Veränderungen verantwortlich. Die Reduktion oder das Pausieren der Antidiabetika bzw. des Insulins machen die Bewertung des HbA1c der vorliegenden Studie zumindest teilweise problematisch.

Insgesamt ist eine Verminderung der Insulinresistenz über eine gesteigerte hepatische Insulinsensitivität und eine reduzierte endogene Glukoseproduktion mittels Gewichtsabnahme möglich. In einer multiplen Regressionsanalyse an größeren PatientInnenzahlen zeigte sich das Gewicht einen Monat nach der Implantation des EndobarrierTM als ein signifikant prädiktiver Marker für die metabolische Kontrolle ein Jahr nach der Implantation. (56)

Als besondere Stärke der vorliegenden Studie ist der Botnia Clamp anzusehen, der eine genaue Einschätzung der Insulinsensitivität (GIR) zulässt. Eine genaue Messung der Körperzusammensetzung mittels DXA konnte zum ersten Mal zur Abschätzung der Körperfettmasse herangezogen werden, wobei eine Messung bei hochgradig adipösen Personen eine technische Herausforderung darstellt.

Standardisierte Blutdruckmessungen und die Erhebung von Bauch- und Hüftumfang geben ein differenziertes Bild von den Vorgängen nach der Implantation des EndobarriersTM ab. Da die Implantation des EndobarriersTM das erste Mal am Univ.-Klinikum Graz durchgeführt wurde, konnte der Eingriff nicht wie ursprünglich vom Hersteller vorgesehen in Analgosedierung erfolgen, sondern wurde in Vollnarkose durchgeführt. Damit war die Implantation für die PatientInnen wesentlich schonender. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Limitationen der Studie zeigten sich in der geringen Fallzahl, die eine statistische Auswertung nur eingeschränkt ermöglicht, allerdings ist die PatientInnengruppe homogen und klar definiert. Eine weitere Einteilung der PatientInnen in Subkategorien z.B. nach Medikation war allerdings statistisch nicht möglich. Weiters ist das Fehlen einer Sham-Implantations-Kontrollgruppe eine Limitation, die aber einer aufwändigen Pseudo-Implantation bedurft hätte, die auch ethisch zu hinterfragen ist.

Insgesamt wird aufgrund der weltweit publizierten Studien Endobarrier™ als eine relativ einfach durchzuführende und sichere Möglichkeit angesehen, bereits vor der Durchführung eines eventuellen bariatrischen Eingriffes Gewicht zu reduzieren, wodurch eine solche Operation günstig beeinflusst oder möglich wird (z.B. Schouten et al. (43)). Insbesondere bei Kinder und Jugendlichen z.B. bei genetischen Grunderkrankungen oder u.a. Kraniopharyngeomen mit morbid Adipositas könnte der Endobarrier™ als eine reversible Hilfestellung zur Reduktion des Körpergewichtes angewandt werden, da er die Anatomie nicht dauerhaft verändert. Der Endobarrier™ könnte ein wichtiger Schritt zwischen der medikamentösen Therapie und der operativen Behandlung bei Adipositas und T2DM sein.

Conclusio

Die Implantation des Endobarrier™ führte bei allen PatientInnen zu einer raschen aber moderaten Gewichtsabnahme und einer deutlichen Verbesserung des Glukosestoffwechsels, sowie einer Verbesserung der Insulinsensitivität, die erstmals via Botnia Clamp bzw. Körperzusammensetzung via DXA (dual energy X-ray absorptiometry) gemessen wurde. Der Endobarrier™ stellt damit eine weitere Behandlungsmöglichkeit des T2DM für morbid adipöse PatientInnen dar. Besonders PatientInnen, die trotz medikamentöser Therapie hohe Blutzuckerwerte aufweisen, für die aber ein operativer Eingriff aufgrund ihres Körpergewichtes ein großes Risiko darstellt, könnten von diesem temporären duodenal-jejunalen Bypass-Liner profitieren.

Zukunftsaspekte

Wichtige Aspekte weiterer Forschungsfragen sind die Besiedelung des Endobarrier™ und dessen Interaktion mit dem Darmmikrobiom, die Darmpermeabilität und ihre Veränderungen bei T2DM. Auswirkungen der Endobarrier™-Implantation auf das Metabolom im Blut und im Darm und die Inkretin-Sekretion, die wiederum die Glukosetoleranz beeinflussen dürfte. Interessante Aspekte sind genetische Prädisposition zu Glukosetoleranzstörungen und die epigenetische Regulation auch im Zusammenhang mit Umweltveränderungen.

5 Literaturverzeichnis

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4–14.
2. Herold G. *Herold Innere Medizin* 2018. Köln: Eigenverlag; 2018.
3. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* [Internet]. 1986;6(2):123–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3513749>
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of implantation of a duodenal-jejunal bypass sleeve for managing obesity. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; *Lancet.* 2012;(October):1–38.
5. Rodriguez L, Reyes E, Fagalde P, Oltra MS, Saba J, Aylwin CG, et al. Pilot Clinical Study of an Endoscopic, Removable Duodenal-jejunal Bypass Liner for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2009;11(11):725–32. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2009.0063>
6. Horn F. *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium.* 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
7. Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: Traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2012;13(6):383–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3351>
8. Cura AJ, Carruthers A. The role of Monosaccharide Transport Proteins in carbohydrate assimilation, assimilation, distribution, metabolism and homeostasis. *Compr Physiol.* 2013;2(2):863–914.
9. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas Eighth edition.* 2017.
10. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Österreichischer Ernährungsbericht 2017 [Internet]. 2017. Available from: https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/9/5/0/CH1048/CMS1509620926290/erna_hrungsbericht2017_web_20171018.pdf
11. Hauner Buchholz, G., Hamann, A., Husemann, B., Koletzko, B., Liebermeister, H., Wabitsch, M., Westenhöfer, J., Wirth, A., Wolfram, G. H. *Prävention und Therapie der Adipositas.* 2007;1–29.
12. WHO. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation.* World Heal Organ. 2008;(December):8–11.

13. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk: a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2010;64(1):16–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2009.68>
14. Stegenga H, Haines A, Jones K, Wilding J. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *Bmj* [Internet]. 2014;349(nov27 2):g6608–g6608. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g6608>
15. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : report of a WHO/ IDF consultation. World Health Organization. 2006;50. Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/index.html
16. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:3–19.
17. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2017*. *Diabetes Care*. 2017;40(January):S11–24.
18. De Moura EG, Orso IR, Martins BC, Sauniti G, De Oliveira SL, Aurélio Santo M, et al. Sa1428 Improvement of Insulin Resistance and Reduction of Cardiovascular Risk Among Obese Patients With Type 2 Diabetes With the Duodenojejunal Bypass Liner. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2013;77(5):AB201-AB202. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510713006949>
19. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–95.
20. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* [Internet]. 1998;352(9131):837–53. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/1310755/>
21. Turner R, Matthews D, Neil a., Mcelroy H. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med Journal*. 1998;317:703–13.
22. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre

- randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2004;364(9435):685–96. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325833>
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604168955>
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-00481439>
23. Howells L, Musaddaq B, McKay AJ, Majeed A. Clinical impact of lifestyle interventions for the prevention of diabetes: An overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2016;6(12):1–17.
 24. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Effects of Lifestyle Intervention or Metformin on Diabetes Development and Microvascular Complications: the DPP Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;3(11):866–75.
 25. Baker MK, Simpson K, Lloyd B, Bauman AE, Singh MAF. Behavioral strategies in diabetes prevention programs: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011;91(1):1–12. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.06.030>
 26. International Diabetes Federation. Federation international Diabetes Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care International Diabetes Federation - 2017. 2017. 1-43 p.
 27. Cecchini M, Sassi F, Lauer JA, Lee YY, Guajardo-Barron V, Chisholm D. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: Health effects and cost-effectiveness. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9754):1775–84. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61514-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61514-0)
 28. Fianu A, Bourse L, Naty N, Le Moullec N, Lepage B, Lang T, et al. Long-Term Effectiveness of a Lifestyle Intervention for the Primary Prevention of Type 2 Diabetes in a Low Socio-Economic Community – An Intervention Follow-Up Study on Reunion Island. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(1):e0146095. Available from:
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0146095>
 29. Dorsey JL, Becker MH, Al. E. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S55–64.
 30. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *New Engl J Med* [Internet]. 2012;366(17):1577–85. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449317>

31. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 3-Year Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(21):2002–13. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1401329>
32. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *Jama*. 2012;307(1):56–65.
33. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219–34.
34. Ionut V, Bergman RN. Mechanisms responsible for excess weight loss after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(5):1263–82.
35. Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery: Involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling? *Diabetologia*. 2009;52(11):2270–6.
36. Ting CH, Syu YF, Chen LY, Lee FY, Lee SD, Lee WJ, et al. Perspectives on interventional diabetology: Duodenal exclusion is promising for human type 2 diabetes mellitus remission. *Nutrition* [Internet]. 2016;32(1):141–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.07.006>
37. Mitchell P, Med M, Wriedt C, Graves S, Phil D, Staples MP, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *Sci York*. 2009;557–68.
38. Laferrère B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? *Int J Obes*. 2011;
39. 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* [Internet]. 2004;239(1):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14685093>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356185/pdf/20040100s00001p1.pdf>
40. Neto MPG, Ramos AC, Campos JM, Murakami AH, Falcao M, De Moura EHG, et al. Endoscopic removal of eroded adjustable gastric band: Lessons learned after 5 years and 78 cases. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2010;6(4):423–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2009.09.016>
41. Tripathy D, Wessman Y, Gullstöm M, Tuomi T, Groop L. Importance of Obtaining Independent Measures of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity During the Same

- Test. *Diabetes Care* [Internet]. 2003;26(5):1395–401. Available from:
<http://care.diabetesjournals.org/content/26/5/1395.abstract>
42. Gersin KS, Rothstein RI, Rosenthal RJ, Stefanidis D, Deal SE, Kuwada TS, et al. Open-label, sham-controlled trial of an endoscopic duodenojejunal bypass liner for preoperative weight loss in bariatric surgery candidates. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2010;71(6):976–82. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2009.11.051>
 43. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, Janssen IM, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg* [Internet]. 2010;251(2):236–43. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858703>
 44. Escalona A, Pimentel F, Sharp A, Becerra P, Slako M, Turiel D, et al. Weight Loss and Metabolic Improvement in Morbidly Obese Subjects Implanted for 1 Year With an Endoscopic Duodenal-Jejunal Bypass Liner. *Ann Surg*. 2012;255(6):1080–5.
 45. de Moura EGH, Martins BC, Lopes GS, Orso IR, de Oliveira SL, Galvão Neto MP, et al. Metabolic Improvements in Obese Type 2 Diabetes Subjects Implanted for 1 Year with an Endoscopically Deployed Duodenal–Jejunal Bypass Liner. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2012;14(2):183–9. Available from:
<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2011.0152>
 46. de Jonge C, Rensen SS, Koek GH, Joosten MF, Buurman WA, Bouvy ND, et al. Endoscopic duodenal-jejunal bypass liner rapidly improves plasma parameters of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1517–20.
 47. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Mehta R, Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA. UKPDS Risk Engine, decode and diabetes PHD models for the estimation of cardiovascular risk in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6(1):1–8.
 48. Shankar SS, Vella A, Raymond RH, Staten MA, Calle RA, Bergman RN, et al. Standardized mixed-meal tolerance and arginine stimulation tests provide reproducible and complementary measures of β -cell function: Results from the foundation for the national institutes of health biomarkers consortium investigative series. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1602–13.
 49. Achamrah N, Colange G, Delay J, De P, Folope V. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index : A retrospective study on 3655 measures. 2018;5:1–13.

50. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):1–25.
51. Abbasi A, Sahlqvist AS, Lotta L, Brosnan JM, Vollenweider P, Giabbanelli P, et al. A systematic review of biomarkers and risk of incident type 2 diabetes: An overview of epidemiological, prediction and aetiological research literature. *PLoS One.* 2016;11(10).
52. Fanning S, Proos S, Jordan K, Srikumar S. A review on the applications of next generation sequencing technologies as applied to food-related microbiome studies. *Front Microbiol.* 2017;8(SEP):1–16.
53. Koletzko S, Koletzko B, Haisch M, Hering P, Seeboth I, Hengels K, et al. Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of *Helicobacter pylori* infection with ¹³C-urea breath test. *Lancet [Internet].* 1995;345(8955):961–2. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673695907041> <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673695907041>
54. Graham DY, Evans DJ, Alpert LC, Klein PD, Evans DG, Opekun AR, et al. *Campylobacter Pylori* Detected Noninvasively By the ¹³C-Urea Breath Test. *Lancet.* 1987;329(8543):1174–7.
55. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 1995;109(1):136–41.
56. Vilarrasa N, de Gordejuela AGR, Casajoana A, Duran X, Toro S, Espinet E, et al. Endobarrier® in Grade I Obese Patients with Long-Standing Type 2 Diabetes: Role of Gastrointestinal Hormones in Glucose Metabolism. *Obes Surg [Internet].* 2017;27(3):569–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2311-0>
57. Forner PM, Ramacciotti T, Farey JE, Lord R V. Safety and Effectiveness of an Endoscopically Placed Duodenal-jejunal Bypass Device (EndoBarrier®): Outcomes in 114 Patients. *Obes Surg.* 2017;27(12):3306–13.
58. Cohen RV, Neto MG, Correa JL, Sakai P, Martins B, Schiavon CA, et al. A Pilot Study of the Duodenal-jejunal Bypass Liner in Low Body Mass Index Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab [Internet].* 2013;98(2):E279–82. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-2814>
59. Rosenfalck AM, Hendel H, Rasmussen MH, Almdal T, Andersen T, Hilsted J, et al.

- Minor long-term changes in weight have beneficial effects on insulin sensitivity and β -cell function in obese subjects. *Diabetes, Obes Metab.* 2002;4(1):19–28.
60. Koehestanie P, De Jonge C, Berends FJ, Janssen IM, Bouvy ND, Greve JWM. The effect of the endoscopic duodenal-jejunal bypass liner on obesity and type 2 diabetes mellitus, a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2014;260(6):984–92.

Anhang – Beispiel für DXA-Scan

Abbildung 7 Beispiel PatientInnenmessung DXA-Scan

