

Diplomarbeit

**Knochenstoffwechsel bei morbid adipösen PatientInnen
nach einer Magenbypass-Operation**

eingereicht von

Nasifa Ghazi

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

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

Dr.ⁱⁿ med. Eva Svehlikova

Graz, am 30.07.2016

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 30.7.2016

Nasifa Ghazi eh

Zusammenfassung

Einleitung und Fragestellung: Die Magenbypass-Operation stellt eine effektive Methode zur anhaltenden Gewichtsreduktion und Kontrolle des Blutzuckers dar. Jedoch ist wenig über die Auswirkung dieses Eingriffes auf den Knochenmetabolismus bekannt. Ziel der Studie war es daher, die Veränderungen im Knochenstoffwechsel bei morbid adipösen PatientInnen mit und ohne Diabetes mellitus (DM/nonDM) nach einer Magenbypass Operation zu untersuchen.

Material und Methoden: Vor der Operation, zwei Wochen danach und ein Jahr nach der Operation wurden bei 13 DM- und 17 nonDM-PatientInnen Parameter des Knochenstoffwechsels im Serum gemessen. Prä- und ein Jahr postoperativ wurde die Knochendichte mittels DXA evaluiert.

Ergebnisse: Die Calcium-, Phosphat- und PTH-Werte blieben bei allen PatientInnen prä- und postoperativ im Normbereich. 22 von 30 PatientInnen hatten präoperativ einen Vitamin D-Mangel. Ein Jahr postoperativ kam es zu einem Anstieg von 25-OH Vitamin D gleichmäßig in beiden Gruppen, was auf die postoperative Vitamin D Supplementierung zurückzuführen ist. Der Knochenabbaumarker β -Crosslaps (CTX) stieg postoperativ kontinuierlich an, während der Knochenanbaumarker Prokollagen Typ-1 N-terminales Propeptid (P1NP) einen Anstieg erst ein Jahr postoperativ aufwies. Die Veränderungen waren unabhängig vom Diabetesstatus.

Die Knochendichte (BMD) zeigte sich ein Jahr postoperativ im Bereich des Femurhalses sowie des gesamten Femurs in beiden Gruppen reduziert, jedoch weiterhin im Normbereich. Im Bereich der Lendenwirbelsäule gab es postoperativ keine Veränderung.

Schlussfolgerungen: Trotz einer Vitamin D-Supplementierung kommt es nach einer Magenbypass-Operation zum erhöhten Knochenumbau, der mit einer reduzierten Knochendichte im Femurbereich einhergeht, unabhängig vom Diabetesstatus. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer genauen Untersuchung des Knochenstoffwechsels vor und nach einer Magenbypass-Operation.

Abstract

Introduction: Overweight is a growing public health problem. It is a major risk factor for various diseases such as diabetes, cardiovascular diseases and cancer. Gastric bypass surgery is an effective method for sustained weight loss and control of blood sugar. However, there is few data on the effects on bone metabolism. The aim of this study was therefore to examine the changes in bone metabolism of morbidly obese patients with and without Diabetes mellitus (DM/nonDM) after a gastric bypass surgery.

Material und Methods: Bone metabolism parameters were measured ahead of the surgery, two weeks after and one year after the operation in 13 DM and 17 nonDM patients. The bone mineral-density (BMD) was evaluated, pre- and one year postoperatively, using DXA.

Results: Calcium, phosphate and PTH values maintained a normal range with all patients, pre- and postoperatively. 22 of 30 patients were suffering from a vitamin D deficiency ahead of the surgery. An increase of 25-OH vitamin D occurred equally in both groups one year of the operation. That can be traced back to the postoperative vitamin D supplementation.

The bone resorption markers β -cross laps (CTX) increased continuously after the surgery, whereas the bone formation marker procollagen type 1 amino-terminal propeptide (P1NP) increased one year postoperatively. The changes were independent of diabetes status.

The BMD showed a decrease one year postoperatively in both groups in the area of the femur neck as well as in the whole femur, but was still within the normal range.

Conclusion: Despite of the vitamin D supplementation, after gastric bypass surgery an increased bone turnover is noticeable. This is accompanied by a decrease in BMD in the area of the femur, independent of the diabetes status. Our results highlight the importance of a thorough examination of the bone metabolism before and after gastric bypass surgery.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	ii
Abstract.....	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Glossar und Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis.....	ix
1 Einleitung	10
2 Adipositas Therapie – bariatrische Chirurgie.....	11
2.1 Magenband, LAGB (Laparoscopic adjustable gastric band).....	13
2.2 Biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch (BPD-DS).....	15
2.3 Magenbypass, RYGB (Roux-en-Y gastrric Bypass).....	17
2.3.1 Operationsverfahren	18
2.3.2 Komplikationen	18
2.3.3 Vor- und Nachteile des RYGB.....	20
3 Knochenstoffwechsel.....	22
3.1 Knochenstoffwechsel bei Adipösen.....	23
3.2 Knochenstoffwechsel nach Magenbypass	24
4 Ziel der Diplomarbeit	25
5 Material und Methoden	26
5.1 Zielgrößen.....	26
5.2 Patientenpopulation	27
5.3 Statistische Analysen	28
6 Ergebnisse.....	29
6.1 Knochenstoffwechsel bei morbid adipösen PatientInnen vor der Magenbypassoperation	29
6.2 Veränderung des BMIs im 1-Jahr Follow-up:	30

6.3	Veränderung der Knochenstoffwechselfparameter	32
6.3.1	Calcium, Phosphat	32
6.3.2	25-OH-Vitamin D	32
6.3.3	Parathormon	34
6.4	Knochenumbaumarker, CTX und P1NP1	35
6.5	Knochendichte	37
7	Diskussion	39
8	Literaturverzeichnis	42
	Anhang -Projektplan.....	46

Abkürzungen

BMD	bone mineral-density (Knochendichte)
BMI	Body Mass Index
BPD-DS	Biliopankreatische diversion mit duodenal switch
CTX	β -Crosslaps
DXA	Dual X-ray Absorptiometry
EWL	Excess weight loss
LAGB	Laparoscopic adjustable gastric band
LWS	Lendenwirbelsäule
PINP	Prokollagen Typ-1 N-terminales Propeptid
PTH	Parathormon
QCT	quantitative Computertomographie
RYGB	Roux-en-Y gastric bypass

Glossar

Bauhinsche Klappe	Verbindungsstelle zwischen Dünn- und Dickdarm, die den Rückfluss von Darminhalt aus dem Dickdarm in den Dünndarm verhindert.
Bulimia nervosa	eine Essstörung, gekennzeichnet durch wiederkehrende Heißhungerattacken
Cuff	aufblasbare Manschette
Dumping-Syndroms	Symptomenkomplex aus abdominellen Beschwerden und Störungen der Vasomotorik, der nach Operationen am Magen auftreten kann
EWL	Prozentueller Verlust des Übergewichtes

Kortikalis	syn. Substantia compacta; äußere, direkt unterhalb des Periosts gelegene, kompakte Teil des Knochens
Osteopenie	Minderung der Knochendichte – Vorstufe der Osteoporose
Postprandialen	„nach dem Essen“
Pouch	künstlich geschaffenes Reservoir bzw. eine künstlich angelegte Gewebetasche
Spongiosa	Innenraum des Knochens, welches schwammartig ist
Steatorrhö	Vermehrte Ausscheidungen von Lipiden, besonders Neutralfett, im Stuhl

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Therapieschema der Adipositas	11
Abbildung 2. Schemazeichnung des LAGB.....	13
Abbildung 3. Operationsprinzip der BPD-DS.....	16
Abbildung 4. Magenbypass Schema	17
Abbildung 5. Geschlechterverteilung in der Patientenpopulation.....	27
Abbildung 6. BMI Verteilung präoperativ und 1-Jahr postoperativ	30
Abbildung 7. BMI Verteilung in den Subgruppen nonDM und DM	31
Abbildung 8. Verlauf des Vitamin D Spiegels in der gesamten Population	32
Abbildung 9. Verlauf des Vitamin D Spiegels in den Subgruppen nonDM und DM.....	33
Abbildung 10. PTH-Blutspiegel in der gesamten Population	34
Abbildung 11. CTX-Verlauf in den Subgruppen nonDM und DM	35
Abbildung 12. P1NP-Verlauf in den Subgruppen nonDM und DM.....	36
Abbildung 13. BMD Vergleich in den Subgruppen nonDM und DM	37
Abbildung 14. T-score Vergleich in den Subgruppen nonDM und DM.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. <i>Who Klassifikation der Adipositas</i>	10
Tabelle 2. <i>Stadieneinteilung der Osteoporose (nach WHO)</i>	23
Tabelle 3. <i>Knochenstoffwechsel und Knochendichteparameter präoperativ</i>	29
Tabelle 4. <i>Knochenumbau-markerverlauf</i>	35

1 Einleitung

Übergewicht und Fettleibigkeit haben vielen Ländern der Welt nahezu epidemische Ausmaße erreicht. 2008 waren mehr als 1.4 Milliarden Erwachsene übergewichtig und eine halbe Milliarde adipös. Weltweit hat sich die Prävalenz seit 1980 nahezu verdoppelt. In der österreichischen Bevölkerung beträgt die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas 52,3% bei Männern und 27,6% bei Frauen, jeweils mit steigenden Trends im Zeitverlauf. (1)

Übergewicht und Adipositas sind definiert als eine abnorme, exzessive Vermehrung und Speicherung von Fettgewebe im Körper, welche ein Risiko für die Gesundheit darstellen (2). Es handelt sich um eine chronisch progressive Erkrankung, oftmals assoziiert mit Diabetes Mellitus Typ 2 (28% der erwachsenen Adipösen) (3), Major Depression (7%) (4), Koronare Herzkrankheit (14-19%) (5) und Osteoarthritis (10-17%)(5).

Die Gewichtsklassifikation erfolgt mithilfe des Body Mass Index (BMI), errechnet durch den Quotienten aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2). (2)

Als krankhaft wird die Adipositas bei einem BMI von $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ oder einem BMI von $\geq 35 \text{ kg}/\text{m}^2$ mit Komorbidität bezeichnet. (6)

Tabelle 1. WHO-Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen anhand des BMI (7)

BMI (kg/m^2)	Ernährungsstatus
18.5–24.9	Normalgewicht
25.0–29.9	Übergewicht
30.0–34.9	Adipositas Grad I
35.0–39.9	Adipositas Grad II
≥ 40	Adipositas Grad III

2 Adipositas Therapie – bariatrische Chirurgie

Die Therapie der morbiden Adipositas basiert auf Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltensmaßnahmen sowie in schwerwiegenden Fällen auf pharmakologischen und chirurgischen Behandlungsverfahren (6).

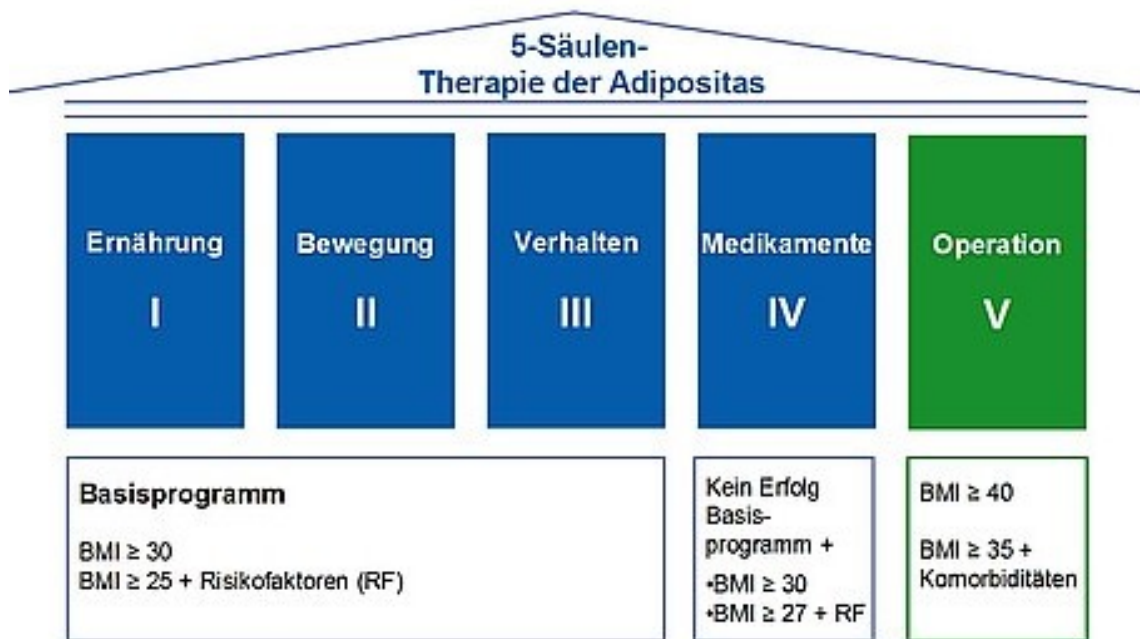


Abbildung 1. Therapieschema der Adipositas (8)

Im Gegensatz zu den konservativen therapeutischen Maßnahmen führt die adipositaschirurgische Therapie nicht nur zu einer langzeitstabilen Gewichtsreduktion, sondern auch zur rapiden Besserung und Normalisierung von Hyperglykämie, Hypertonie, obstruktiver Schlafapnoe, Dyslipidämie sowie der Lebensqualität. (6, 9)

Unterschieden werden drei Hauptgruppen adipositaschirurgischer Eingriffe: restriktive, malabsorptive und restriktiv-malabsorptiv-kombinierte bariatrische Operationen. Die restriktiven Methoden basieren auf einer gastraln Volumenverkleinerung und führen somit zur Reduktion der Nahrungsaufnahme. Die malabsorptiven Methoden dagegen schränken die Verstoffwechslung der Nahrung durch Verminderung der Resorptionsfläche im Dünndarm und einer schnelleren Transitzeit ein. (10)

Die Indikation für einen chirurgischen Eingriff ist immer nur nach Erschöpfen einer intensiven konservativen Therapie gegeben. Indiziert ist die chirurgische Intervention bei PatientInnen mit Adipositas Grad III (BMI ≥ 40) ohne Kontraindikationen oder Adipositas Grad II (BMI ≥ 35) mit erheblichen adipositas-assoziierten Komorbiditäten wie zum

Beispiel Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, etc, oder auch bei extrem adipösen Jugendlichen (6). Ein höheres Lebensalter allein stellt hierbei keine Kontraindikation dar(11).

Kontraindiziert sind instabile psychopathologische Zustände, aktive Substanzabhängigkeit und eine unbehandelte Bulimia nervosa. Nach Behandlung und Erreichen eines stabilen Zustandes sollte eine Reevaluation erfolgen. Schwere und/oder chronische Erkrankungen wie Neoplasien, Leberzirrhose, welche sich durch den postoperativen katabolen Stoffwechsel verschlechtern können, erhöhen das perioperative Risiko und stellen daher eine Kontraindikation dar. Absolute Kontraindikationen gibt es in der Adipositaschirurgie jedoch keine. (11)

Für Operationen wird in den allermeisten Fällen (>90%) der laparoskopische Zugang gewählt, da dies in der Regel mit geringeren postoperativen Komplikationen und kürzeren Krankenhausaufenthaltszeiten assoziiert ist (12). In weiterer Folge ist eine lebenslange interdisziplinäre Betreuung zur Vermeidung möglicher Spätkomplikationen unbedingt erforderlich.

Peri- und postoperativ können Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Thrombosen und Pulmonalembolien bei etwa 5-15% der PatientInnen auftreten. Die Mortalität beträgt etwa 1%. Da jedoch bariatrische Operationen immer häufiger durchgeführt werden, haben sich Effizienz und Sicherheit dieser Verfahren auch erheblich gebessert. (11, 13)

Die weltweit etablierten Standardverfahren sind das Magenband, Sleeve-Gastrektomie (Schlauchmagen), Magen-Bypass und die biliopankreatische Diversion mit duodenal Switch (BPD-DS). 2011 wurden weltweit 340.768 Adipositas-Operationen durchgeführt. Die am häufigsten durchgeführten Verfahren in diesem Zeitraum waren der Roux-en-Y Magenbypass (46,6%), Schlauchmagen (27,8%), Magenband (17,8%) und die BPD-DS (2,2%). (14)

Welches Verfahren letztendlich durchgeführt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab, unter anderem vom Alter, Geschlecht, BMI, Adhärenz, Beruf, Komorbiditäten, individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnis der Prozedur sowie auch schlicht vom Patientenwunsch. (9, 10)

2.1 Magenband, LAGB (Laparoscopic adjustable gastric band)

Das in Europa am häufigsten durchgeführte Magenband zählt zu den rein restriktiven Operationsverfahren. Das Prinzip des Magenbands, schematisch dargestellt in der Abbildung 2, beruht auf der Restriktion der Nahrungszufuhr durch Implantieren eines Silikonringes um den proximalen Magen, welches den Magen in einen kleinen etwa 15ml fassenden gastralen Pouch und einen Restmagen teilt. Dem Silikonring ist innen ein Cuff anliegend, welches postoperativ über ein Portsystem mit einer subkutan implantierten Portkammer im Epigastrium oder im linken Oberbauch, beliebig befüllt und damit die Einengung des Magens gesteuert werden kann. (10)

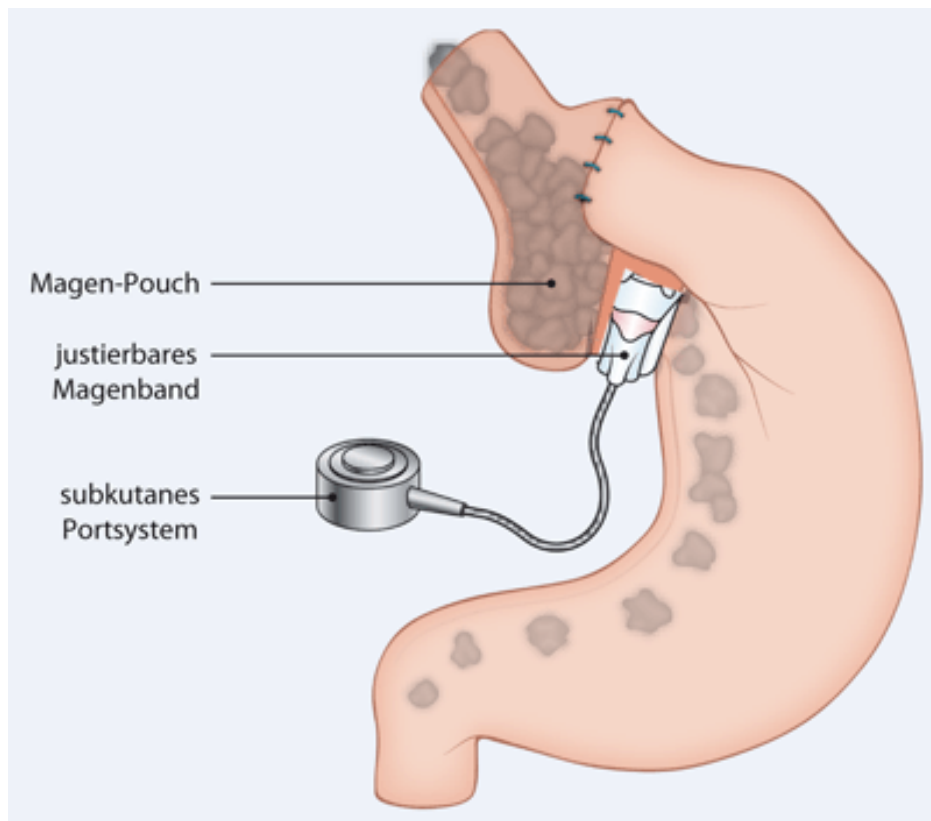


Abbildung 2. Schemazeichnung des LAGB (15)

Durch das Pouchvolumen von nur wenigen Millimetern und dem Passagehindernis zum Restmagen wird ein Sättigungsgefühl schneller erreicht und eine übermäßige Nahrungsaufnahme effektiv unterbunden. Dies führt zu einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 20% bis 25% vom Gesamtkörpergewicht innerhalb von fünf Jahren. (9)

Da die Operation laparoskopisch erfolgt und der Magen intakt bleibt, ist dieses Verfahren am wenigsten traumatisch und es ergeben sich kürzere Hospitalisationszeiten (16).

Weitere Vorteile sind unter anderem die Anpassungsfähigkeit an die speziellen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten durch die einfache Steuerbarkeit des Banddurchmessers, die Reversibilität, die geringere postoperative Komplikationsrate im Vergleich zu anderen bariatrischen Operationsmethoden und die fehlende Notwendigkeit einer Substitutionstherapie, da es schließlich zu keiner Malabsorption kommt. (16)

Komplikationen, die im Rahmen dieses Eingriffes auftreten können, sind unter anderem ein Verrutschen des Magenbandes (Slipping), Insuffizienz und damit ein Funktionsverlust des Magenbandes. Darüber hinaus kann es zu Bänderosion, Pouchdilatation oder Portinfektion kommen. Infolgedessen kann ein neuerlicher Eingriff zum Anpassen, Austauschen oder Entfernen des Magenbandes erforderlich werden. (17)

2.2 Biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch (BPD-DS)

Gewichtsabnahme primär durch Malabsorption wird mittels der biliopankreatischen Diversion mit Duodenal Switch, kurz BPD-DS erreicht. Dieses ursprünglich zur Behandlung des Gallerefluxes entwickelte Verfahren hat aufgrund der Komplexität eine hohe Morbiditätsrate, aber auch die größte Gewichtsverlustrate mit einem EWL-Wert von 64 – 74% sowie eine nachgewiesene Langzeitstabilität im Gewichtsverlauf. (10, 18)

Die BPD-DS kann offen aber auch laparoskopisch durchgeführt werden. Die Malabsorption wird durch eine Ausschaltung des Dünndarms von der Nahrungspassage herbeigeführt. (10)

Die Operation kann ein- oder zweizeitig (z. B. bei PatientInnen mit einem BMI > 60kg/m²) durchgeführt werden. Zunächst wird eine sogenannte „Sleeve Gastrektomie“ durchgeführt. Hierbei wird die große Kurvatur des Magens, unter Belassung eines Schlauchmagens von etwa 75-150ml Volumen, reseziert. Dieses Verfahren hat den Vorteil der Erhaltung des Pylorus. Dadurch ist das Auftreten eines Dumping-Syndroms unwahrscheinlich. (10, 18)

Das Duodenum wird blind verschlossen. Das Jejunum wird etwa 250cm proximal zur Bauhinschen Klappe durchtrennt und mittels einer Enteroenterostomie mit dem Magen verbunden. Nun wird der Biliopankreatische Schenkel seit-zu-seit, etwa 50cm proximal der Bauhinklappe mit dem Jejunum anastomosiert. So entsteht ein etwa 200cm langer alimentärer Schenkel. Dort gelangt die Nahrung unter Umgehung des Großteils des Dünndarms in den nur 50cm langen Common Channel und tritt erstmals mit dem im biliopankreatischen Schenkel transportierten Verdauungssäften und Enzymen aus Magen, Leber und Pankreas in Kontakt. (10)

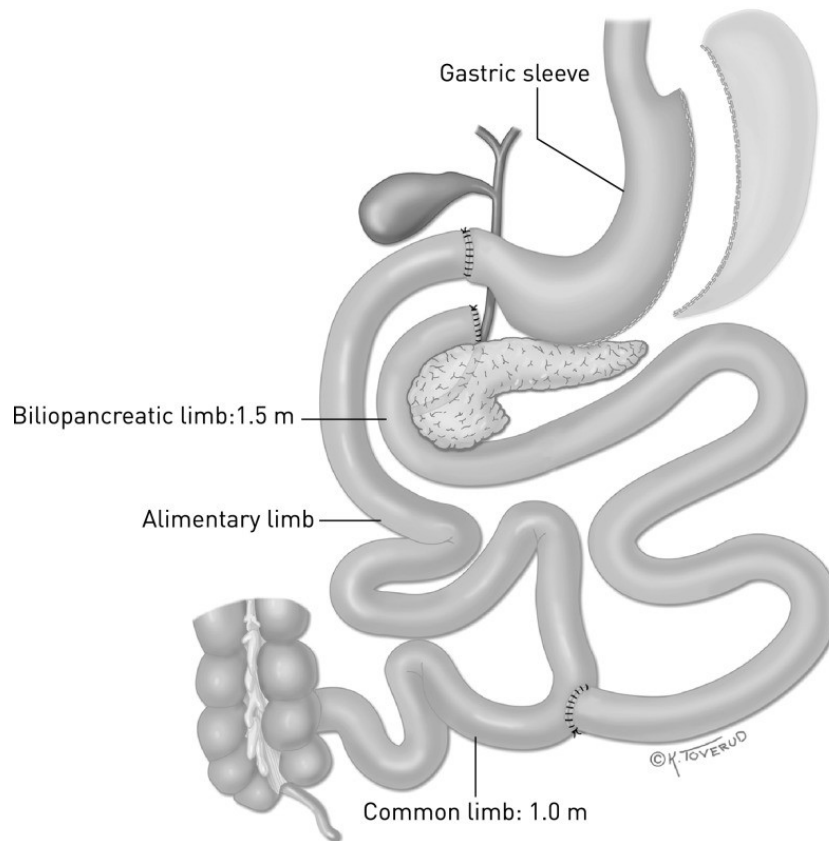


Abbildung 3. Operationsprinzip der BPD-DS (19)

Die Biliopancreatische Diversion mit Duodenal Switch hat das höchste perioperative Risiko, weil das Verfahren technisch äußerst schwierig ist. Es liefert allerdings auch die besten Ergebnisse in Bezug auf die Gewichtsabnahme sowie die Remissionsrate bei Diabetes mellitus Typ 2 und anderen Begleiterkrankungen. Aufgrund der Sleeve Gastrektomie hat die BDS-DS auch eine restriktive Komponente; die Gewichtsabnahme jedoch kommt hauptsächlich durch die starke Malabsorption zustande.

Die Folge dieser Malabsorption sind häufig Durchfälle und Steatorrhö. Aufgrund der veränderten Anatomie kommt es auch zu Veränderungen der Bakterienzusammensetzung im Darm, was zu übelriechenden Faeces führt.

Durch die Malabsorption können Störungen im Hormonhaushalt auftreten. Außerdem kommt es zu Protein-, Vitamin- sowie Spurenelementangelzuständen, welche z.B. aufgrund der Aufnahmestörung für Kalzium und Eiweiß zu Osteoporose führt. Um einer Mangelernährung vorzubeugen, ist daher eine engmaschige und lebenslange Betreuung der PatientInnen zwingend erforderlich. (18, 20)

2.3 Magenbypass, RYGB (Roux-en-Y gastric Bypass)

Der proximale Roux-en-Y-Magenbypass ist der am häufigsten durchgeführte Eingriff in der bariatrischen Chirurgie, da er im Allgemeinen mit guten Kurz- und Langzeiterfolgen assoziiert ist. (9)

Das Prozedere dieses Verfahrens besteht aus zwei Komponenten: einerseits aus der Verkleinerung des Magenvolumens, wodurch es zur Restriktion der Nahrungsaufnahme kommt, andererseits aus der Umgehung des ersten Dünndarmabschnittes, welche durch die Verkleinerung der Resorptionsfläche des Dünndarms einen malabsorptiven Effekt erzielt. (10, 18)

Wie in der Abbildung 4 zu sehen, wird der Dünndarm in einen alimentären und einen biliodigestiven Schenkel geteilt.

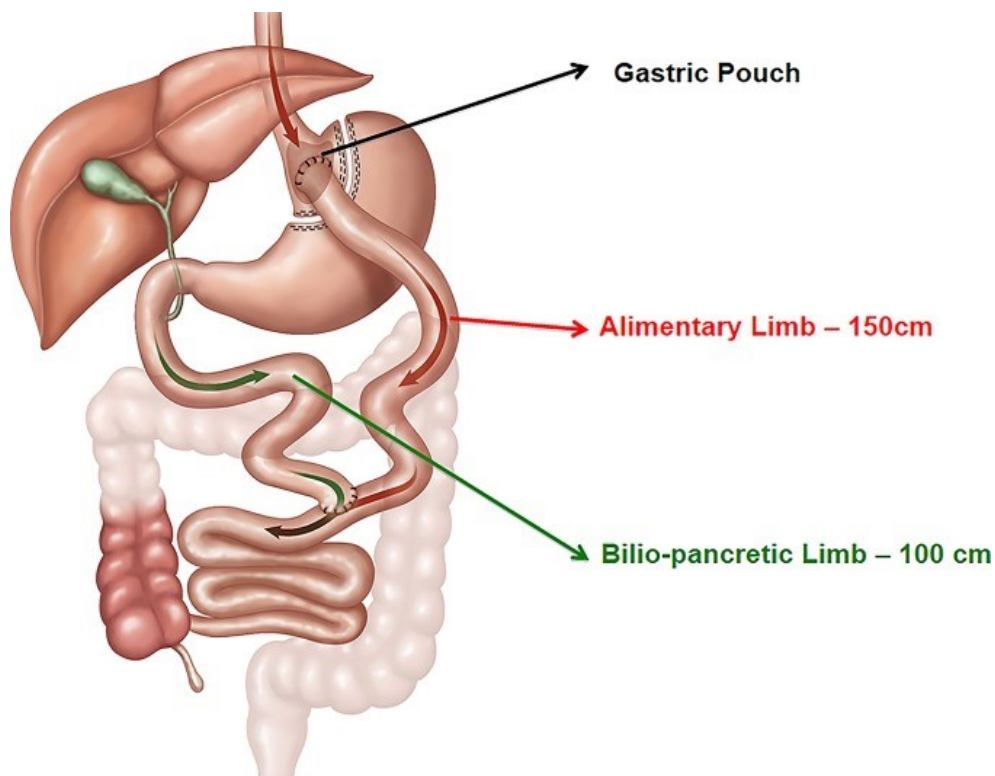


Abbildung 4. Magenbypass Schema (21)

2.3.1 Operationsverfahren

Zur Verkleinerung des Magenvolumens wird der proximale Magen mittels Linearstaplern unter Bildung eines möglichst kleinen Magenpouches im Volumen von etwa 15ml durchtrennt. Rekonstruiert wird die Nahrungspassage mit einer nach Roux-Y ausgeschalteten Jejunumschlinge. Dazu wird der Dünndarm etwa 75cm distal des Treitz-Bandes durchtrennt und das distale Ende mit dem Magenpouch anastomosiert. Dies stellt den alimentären Schenkel dar. Der proximale Anteil des Dünndarms wird mit dem Jejunum mittels einer Seit-zu-Seit-Anastomose verbunden. So bilden Restmagen, Duodenum und proximales Jejunum den biliodigestiven Schenkel. (10)

Die großteils unverdaute Nahrung wird im alimentären Schenkel direkt vom gastralen Pouch in das distale Jejunum befördert. Hier, im sogenannten „common chanel“, kommt es zum erstmaligen Kontakt mit den Verdauungssäften und Enzymen aus Magen, Leber und Pankreas, welche im biliodigestiven Schenkel transportiert wurden. Somit findet die eigentliche Digestion und Resorption erst hier statt. (22)

Das Verfahren wird in zahlreichen Variationen und Modifikationen hinsichtlich Pouch-Konstruktion, Technik der gastrojejunalen Anastomose und Länge der alimentären und biliodigestiven Schlingen durchgeführt. Diese haben einen großen Einfluss auf den Gewichtsverlust, aber auch auf Nebenwirkungen. Zum Beispiel steht die Länge des alimentären Schenkels in direkter Korrelation mit der erzielten Gewichtsreduktion, ist jedoch auch mit dem Auftreten von stärkeren Diarrhöen assoziiert. (10, 18)

2.3.2 Komplikationen

Grundsätzlich können die Komplikationen in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- chirurgische Komplikationen – verursacht durch die modifizierte Anatomie des Magen-Darmtraktes;
- ernährungsabhängige Komplikationen – verursacht durch unzureichende bezüglich Ernährungs- und Supplementeinnahmeempfehlungen.

Zu den ernährungsabhängigen Komplikationen nach einer Magenbypassoperation zählen unter anderem das Auftreten von Vitamin- und Spurenelementdefizienzen (10-52%) wie Vitamin B12, Folsäure, Eisen, Kalzium, Vitamin D und B1- sowie Eiweißmangel. (23, 24) Studien zeigen in der postoperativen Phase nach einer RYGB eine Malabsorption von Kalzium und Vitamin D mit konsekutivem Parathormonanstieg, welcher bei längerfristiger Nichtkorrektur über einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu Osteoporose führen kann. (25) Regelmäßige Laborkontrollen sowie eine Supplementierung mit Multivitaminpräparaten, Calcium 1.500 mg - 2.000 mg/Tag, Vitamin B12 1000 µg alle drei Monate i.m sowie eine Eiweißzufuhr von 60 bis 90g pro Tag – werden daher nach einem Roux-en-Y-Magenbypass empfohlen (26).

Ein weiteres Problem sind Post-Bypass-Hypoglykämien (10-93%) (24). Es ist bekannt, dass der Magenbypass durch hormonelle Veränderungen in der Regulation des Blutzuckers zu einer deutlichen Besserung bis hin zur Remission (80%) des Typ 2 Diabetes mellitus führen kann (22). Diese Veränderungen führen jedoch bei nicht-zuckerkranken PatientInnen nach Magenbypass zu wiederholten hypoglykämischen Zuständen bis hin zum Kollaps. Meist tritt dies im Rahmen des sogenannten Dumping-Syndroms auf. Da bei der Magenbypass-Operation der Pylorus nicht erhalten wird, entfällt die Regulation der Nahrungspassage und es kommt immer wieder zu einer Sturzentleerung des Mageninhalts in den Dünndarm. Dies führt zu einer plötzlichen Dehnung der Darmwand, Flüssigkeitsverschiebungen, fehlerhafter Hormonfreisetzung sowie zu einem biphasischen Verlauf des postprandialen Glukosespiegels. Die schnelle Magenentleerung führt zu einer primären Hyperglykämie, welche daraufhin eine massive Insulinsekretion provoziert und damit zu der für das Dumping-Syndrom typischen Hypoglykämie. Weitere Symptome sind unter anderem Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Herzrasen, Blutdruckabfall, Schwäche und Zittern. (24)

Zu den chirurgischen Frühkomplikationen nach einer RYGB zählen unter anderem die Anastomoseninsuffizienz und intraabdominale Abszesse. Lebensbedrohlich ist dabei die Anastomoseninsuffizienz. Sie tritt mit einer Inzidenz von 2–5% auf und betrifft am häufigsten die gastrojejunale Anastomose.

Die Anastomosenstenose stellt eine weitere lebensbedrohliche Komplikation dar, welche im längeren postoperativen Verlauf auftritt. Sie tritt mit einer Inzidenz von ca. 3-9% im Bereich der gastrojejunalen Anastomose auf. In diesem Fall klagen betroffene Patienten über Dysphagie, postprandiale Schmerzen und Erbrechen.

Außerdem können Strikturen (bei ca. 0,8%), Obstruktionen (bei 4-5%), verursacht durch innere Hernien oder Adhäsionen des Dünndarms, Ulzera (bei 10%) sowie gastrogastrale Fisteln im Sinne einer Verbindung zwischen Pouch und Restmagen bei >1% der Patienten vorkommen. (15, 16).

Die Symptomatik ist bei den chirurgischen und ernährungsbedingten Komplikationen unspezifisch und überlappend. Für die Abklärung der Komplikationen ist daher eine ausführliche Anamnese, inklusive Ernährungsanamnese und Lebensmittelauswahl notwendig.

2.3.3 Vor- und Nachteile des RYGB

Der durchschnittliche prozentuale Verlust des Übergewichtes (EWL) nach einer RYGB beträgt 61,6% und ist somit deutlich größer als bei restriktiven Verfahren. So beträgt zum Beispiel der erzielte EWL-Wert beim Magenband 47,5% (14).

Da das Verfahren großteils laparoskopisch durchgeführt wird, treten postoperative Komplikationen wie Wundinfektionen und Narbenhernien sehr selten auf. Kürzere Hospitalisationszeiten sowie weniger postoperative Schmerzen sind weitere Vorteile dieses Verfahrens.

Nach Magenbypassoperationen kommt es in 80,3% der Fälle zu einer Remission des Typ 2 Diabetes mellitus (22). Auch der positive Effekt auf weitere adipositas-assoziierte Komorbiditäten wie Dyslipidämie und Hypertonus sind nach Bypassoperationen ausgeprägter als nach rein restriktiven Verfahren (27).

Neben den bereits erwähnten Früh- und Spätkomplikationen ist ein weiterer Nachteil der Magenbypassoperation das mögliche Auftreten von muskuloskelettalen Beschwerden und Schmerzen, auch bekannt als das „bypass bone disease“. Diese sind auf die Demineralisierung der Knochen, den gestörten Kalziumstoffwechsel sowie Vitamin-D-Mangel zurückzuführen. Das sogenannte „high bone turnover“, ein beschleunigter Knochenstoffwechsel, führt trotz einer Substitutionstherapie von Kalzium und Vitamin D zu einer Abnahme der Knochendichte und äußert sich klinisch mit erhöhten Frakturraten. (28)

Weiterhin ist zu beachten, dass nach Bypass-Operationen sowohl der Restmagen als auch das Duodenum und die Gallenwege endoskopisch nicht mehr untersucht werden können. Der größte Nachteil besteht jedoch in der Irreversibilität des Verfahrens. (27)

3 Knochenstoffwechsel

Der Knochen unterliegt einem ständigen Auf- und Abbau zur Anpassung an die unterschiedlichen mechanischen Belastungen auf das Skelettsystem sowie zur Reparatur von Mikrotraumen. Diese Umbauprozesse werden hauptsächlich von Osteoblasten und Osteoklasten durchgeführt und befinden sich im Idealfall Gleichgewicht.

Osteoblasten differenzieren aus Knochenmark Stromazellen und sind verantwortlich für den Knochenaufbau. Sie produzieren und mineralisieren die Knochenmatrix (Prokollagen, Proteoglykane, Glykoproteine). Dazu nehmen sie Ca^{2+} sowie Phosphat auf und sezernieren dieses. Aufgrund des niedrigen Löslichkeitsproduktes der beiden Ionen kommt es zu einer Übersättigung und zum Ausfallen von Calciumphosphat, sodass die Knochengrundsubstanz mineralisiert wird.

Osteoklasten, große mehrkernige Zellen, die im Knochenmark aus hämatopoetischen Vorläuferzellen entstehen, sind Gegenspieler der Osteoblasten und bauen Knochen ab. Sie umfassen dazu den abzubauenen Bereich und geben H^+ -Ionen ab. In diesem sauren Milieu werden Ca^{2+} Ionen aus Knochen herausgelöst. Den Abbau der Knochengrundsubstanz übernehmen Proteasen.

Zur Bestimmung von Störungen in Knochenumbauprozessen kann eine Reihe von biochemischen Markern untersucht werden. Marker der Knochenformation sind die Alkalische Phosphatase, Osteocalcin und Prokollagen Typ-I-N-Terminales Propeptid (P1NP). Wichtigster Marker zur Erkennung eines erhöhten Knochenabbaus ist das β -Crosslaps, oder CTX, ein Abbaufragment des Kollagens. (29)

Zu Quantifizierung der Knochendichte wird die Methode der Dual X-ray Absorptiometry (DXA) eingesetzt. Gemessen wird dabei im Bereich der LWS sowie in der Hüfte, da in der Regel diese Skelettareale am frühesten und stärksten von einer Osteoporose betroffen sind. Definitionsgemäß kann die Diagnose der Osteoporose ab einem T-Wert von $< -2,5$ SD gestellt werden, wobei der T-Wert der Vergleich der gemessenen Knochendichte mit der eines normalen jungen Erwachsenen darstellt. (30)

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Osteoporose (nach der Weltgesundheitsorganisation WHO)

Grad 0	Osteopenie	Knochenmineralgehalt ↓ (T-Score: -1bis-2,5), keine Frakturen
Grad 1	Osteoporose	Knochenmineralgehalt ↓ (T-Score: <-2,5), keine Frakturen
Grad 2	Manifeste Osteoporose	Knochenmineralgehalt ↓ (T-Score: <-2,5), 1 bis 3 Wirbelkörperfrakturen
Grad 3	Fortgeschrittene Osteoporose	Knochenmineralgehalt ↓ (T-Score: <-2,5), multiple Wirbelkörperfrakturen, oft auch extraspinale Frakturen

Als Spezialform des herkömmlichen CT-Verfahrens stellen die QCT (quantitative Computertomographie) und die pQCT (periphere quantitative Computertomographie) weitere Standardmethoden zur Knochendichtemessung dar, wobei die QCT mit einer höheren Strahlendosis einhergeht. Die QCT ermöglicht eine getrennte Analyse der Kortikalis und Spongiosa. Gemessen wird die QCT an der Wirbelsäule, die pQCT peripher, zum Beispiel am Unterarm oder Unterschenkel. (31)

3.1 Knochenstoffwechsel bei Adipösen

Epidemiologischen Daten zufolge korreliert Adipositas mit einer erhöhten Knochenmasse, unter anderem weil der erhöhte Druck vermeintlich auf die Knochen zu einer Stimulation von Knochensubstanzproduktion führt. Diese Sichtweise wird durch neue Studien jedoch zunehmend in Frage gestellt. So gibt es widersprüchliche Daten zum Einfluss der Adipositas auf den Knochenstoffwechsel. Die Tatsache, dass sich Adipozyten und Osteoblasten aus denselben mesenchymalen Stammzellen entwickeln, deutet darauf hin, dass die Differenzierung von Adipozyten auf Kosten der Osteoblasten erfolgt und somit zur einem verminderten Knochenformationspotenzial führt.

Weiterhin produzieren Adipozyten proinflammatorische Zytokine, welche zu einer gesteigerten Osteoklastogenese führen und somit eine erhöhte Knochenresorption und Osteoporose begünstigen. Fettgewebe produziert auch das Enzym Aromatase, welches die Umwandlung der Androgene in Östrogene katalysiert und somit eine wichtige protektive Wirkung auf den Knochen hat. Vor allem bei adipösen postmenopausalen Frauen kann dieser Mechanismus für den protektiven Effekt der Fettmasse auf den Knochen verantwortlich gemacht werden. (32, 33)

3.2 Knochenstoffwechsel nach Magenbypass

Vitamin-D-Mangel wird bei Adipositas generell häufig beobachtet (34). Durch die chirurgisch induzierte Malabsorption (Magenbypass, BPD), durch Mangelernährung und durch fehlende UV-Lichtexposition wird dieser postoperativ verstärkt. Die Folge ist ein sekundärer Hyperparathyreodismus mit verstärkter Kalzium-Mobilisation aus dem Knochen und Erhöhung des Osteoporose-Risikos. Zusätzlich ist die Aufnahme von Kalzium aus dem Darm nach Magenbypass reduziert. (20) Darüber hinaus zeigen bariatrische Studien einen Anstieg der Knochenresorptions sowie der Knochenformationsparameter, wobei die Knochenresorption größer als die Knochenformation ist (35).

DXA Untersuchungen ein Jahr nach der Operation zeigen eine Reduktion des BMDs um 14% im Bereich des Femurhalses. Die Änderungsrate im LWS-Areal ist dagegen sehr variabel und liegt im Bereich zwischen -8% und +6%. In der Tibia zeigt sich eine Reduktion der kortikalen Knochendichte um 2%. Hier erfolgt die Messung mittels der pQCT. Dass die hauptgewichtstragenden Knochen am stärksten betroffen sind, könnte möglicherweise auch auf eine Assoziation mit der mechanischen Entlastung aufgrund der starken Gewichtsreduktion deuten. Ähnliche Ergebnisse sind auch bei Studien mit Probanden nach einer 60-tägigen Bettlägerigkeit oder einem 6-monatigem Aufenthalt im Weltraum beobachtet worden. (36)

Eine in Taiwan durchgeführte retrospektive Kohortenstudie verglich die Frakturnraten bei adipösen PatientInnen nach einer bariatrischen Operation mit adipösen PatientInnen ohne Operation. Das Ergebnis war eine 1,21-mal höhere Frakturnrate in der operierten Kohorte als in der Kontrollgruppe und eine signifikant höhere Tendenz bei PatientInnen, welche sich bariatrische Operationen mit einer malabsorptiven Komponente unterzogen. Hier zeigte sich ein erhöhtes Frakturrisiko ein bis zwei Jahre postoperativ. (37)

4 Ziel der Diplomarbeit

Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht sind sehr häufig gemeinsam auftretende Erkrankungen, deren Inzidenzen in naher Zukunft weiter zunehmen werden. Bariatrische Chirurgie stellt eine effektive Methode zur anhaltenden Reduktion des Übergewichtes und Kontrolle des Blutzuckers dar. Allerdings ist noch wenig über die Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel bekannt.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, diese Aspekte in Zusammenschau mit der Adaptierung des Stoffwechsels nach einer Magenbypass-Operation näher zu untersuchen. Dazu werden die Daten von 30 Magenbypass-Operierten zum Knochenstoffwechsel (Knochendichte und Knochenumbau-marker) sowie das Outcome der PatientInnen explorativ statistisch aufbereitet, ausgewertet und die Ergebnisse interpretiert.

5 Material und Methoden

5.1 Zielgrößen

An der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie wurde die offene, kontrollierte Längsschnittstudie mit der EK-Nummer 20-334 ex 08/09 durchgeführt, die als primäre Zielgröße Veränderungen des Glukosestoffwechsels bei morbid adipösen PatientInnen nach einer Magenbypassoperation untersuchte. Ergänzend wurden im Zuge der internistischen prä- und postoperativen Untersuchungen und im Rahmen der Routinekontrollen die Knochenumbaumarker im Blut zu drei Zeitpunkten und die Knochendichte mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry zwei Mal gemessen. Die erste Messung erfolgte präoperativ, die zweite Messung ein bis zwei Wochen postoperativ und die dritte Messung ein Jahr nach der Magenbypassoperation.

Hauptzielgrößen waren die Parameter des Knochenstoffwechsels Kalzium, Phosphat, PTH intakt, 25-(OH) Vitamin D3, N-Terminales Prokollagen I und beta-Crosslaps sowie die Knochendichte (BMD).

5.2 Patientenpopulation

Das Patientenkollektiv bestand aus morbid adipösen PatientInnen, welche sich zwischen 2009 und 2012 einer Magenbypass-Operation im Rahmen der klinischen Studie EK 20-334 ex 08/09 zur Gewichtsabnahme unterzogen hatten und den folgenden Kriterien entsprachen:

- ✓ Alter \geq 18 Jahre
- ✓ Indikation zur Durchführung einer bariatrischen Operation
- ✓ Keine neoplastische Erkrankung
- ✓ Gegebene OP-tauglichkeit
- ✓ Bei Frauen im gebärfähigem Alter musste eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden und eine effektive Kontrazeption vorliegen
- ✓ Typ 2 Diabetes mellitus (für die DM Subgruppe)
- ✓ Patientenaufklärung und Einwilligung in die Studie

PatientInnen, die die Studie abgebrochen haben, wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Es ergab sich eine Patientenpopulation von 30 morbid adipösen PatientInnen, von denen 13 zusätzlich Typ 2 Diabetes (DM-Gruppe) hatten und 17, die keinen bekannten Diabetes mellitus (nonDM-Gruppe) hatten. Das mittlere Alter der Probanden betrug $45,2 \pm 11,1$ Jahre, das Durchschnittsgewicht lag bei $126,8 \pm 17,1$ kg.

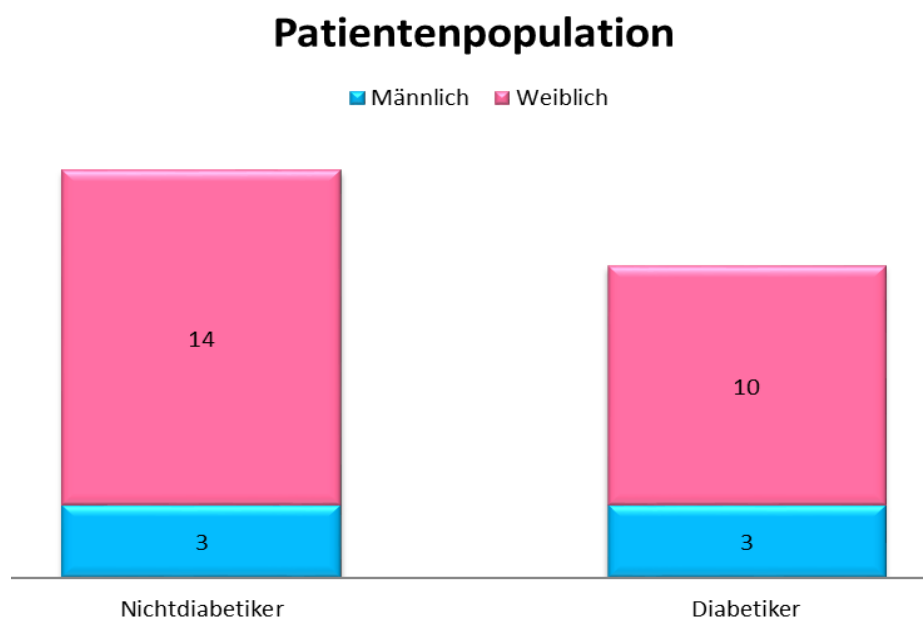


Abbildung 5. Graphische Darstellung der Geschlechterverteilung in der Patientenpopulation

5.3 Statistische Analysen

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten aus den Krankenakten und Befunden der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 22 und Excel für Windows, die Grafikdarstellung mittels Excel und GraphPad Prism 7 für Windows durchgeführt.

Die Hauptzielgrößen wurden mittels explorativer Datenanalyse analysiert, indem Gruppenunterschiede zwischen adipösen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus sowie kurzfristige und längerfristige postoperative Veränderungen untersucht wurden.

Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen wurden präoperativ, zwei Wochen postoperativ und im ein-Jahr Follow-Up untersucht. Die Veränderung des BMI und der Parameter des Knochenstoffwechsels (Kalzium, Phosphat, PTH, Vitamin D, P1NP und CTX) wurden im postoperativen Verlauf mittels T-Test für zwei abhängige Stichproben und ANOVA mit Messwertwiederholung untersucht. Die Unterschiede zwischen den Subgruppen nonDM und DM wurden mittels T-Test für zwei unabhängige Stichproben untersucht.

Zur Untersuchung der Veränderung der Knochendichte (BMD) im Zeitverlauf kam der Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben zum Einsatz. Der Unterschied in den Subgruppen nonDM und DM wurde hier mittels Mann-Whitney-Test analysiert.

Das Signifikanzniveau betrug 0,05. Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm SD angegeben.

6 Ergebnisse

6.1 Knochenstoffwechsel bei morbid adipösen PatientInnen vor der Magenbypassoperation

Die Mittelwerte der präoperativ gemessenen Kalzium-, Phosphat- und PTH-Werte lagen in der gesamten Population im Normbereich (siehe Tabelle 3). 12 von 30 Probanden hatten niedrige Kalzium-Blutwerte, 22 Probanden (73%) hatten einen Vitamin D-Mangel. Eine Vitamin D-Supplementation lag bei 11 Probanden vor, davon erhielten zwei zusätzlich eine Kalzium-Substitution. Zwei Probanden in der nonDM-Subgruppe hatten einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit erhöhtem PTH und gleichzeitig ein niedriges Kalzium- und Vitamin D-Defizit.

Die Knochenumbaumarker waren im Durchschnitt in der gesamten Population im Normbereich. Drei PatientInnen hatten grenzwertig erhöhte P1NP-Werte.

Die präoperativ durchgeführte DXA Untersuchung deuteten bei zwei Probanden (einer aus der nonDM und einer aus der DM-Gruppe) mit einem T-Wert < -1 auf eine Osteopenie hin. Die Mittelwerte der T-Werte lagen jedoch im Normbereich. Es wurden keine präoperativen Unterschiede im Knochenstoffwechsel zwischen DM und nonDM Subgruppen gefunden.

Tabelle 3: Parameter des Knochenstoffwechsels und Knochendichte präoperativ in der Gesamten Population sowie in den Subgruppen nonDM und DM.

	Gesamt	DM	nonDM	Referenzbereich
Ca	2,30 ± 0,12	2,33 ± 0,11	2,28 ± 0,11	2,3-2,6 [mmol/l]
Phosphat	3,00 ± 0,41	2,89 ± 0,38	3,08 ± 0,46	2,7 - 4,8 [mg/dl]
PTH	43,6 ± 13,9	40,6 ± 13,7	46,3 ± 14,8	15 – 65 [pg/ml]
Vit. D	26,5 ± 11,3	24,4 ± 8,9	27,5 ± 12,7	30 – 60 [ng/ml]
P1NP	37,7 ± 15,6	31,6 ± 10,4	43,8 ± 16,5	16 – 67 [ng/ml]
CTX	0,20 ± 0,10	0,17 ± 0,10	0,22 ± 0,08	0,08–0,46 [ng/ml]
T-Wert Femur Hals	0,8 ± 1,4	1,5 ± 1,8	0,5 ± 1,1	> -1SD
T-Wert Femur ges.	1,3 ± 1,2	1,9 ± 1,3	0,9 ± 0,9	> -1SD

6.2 Veränderung des BMIs im 1-Jahr Follow-up:

Das Durchschnittsgewicht der gesamten Population betrug vor der Magenbypass-Operation $126,8 \pm 17,1$ kg und verringerte sich im ein-Jahr Follow-up auf durchschnittliche $88,2 \pm 13,8$ kg. Der BMI-Mittelwert der gesamten Stichprobe reduzierte sich hoch signifikant von $44,59 \text{ kg/m}^2$ auf $30,98 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$). (Siehe Abbildung 6).

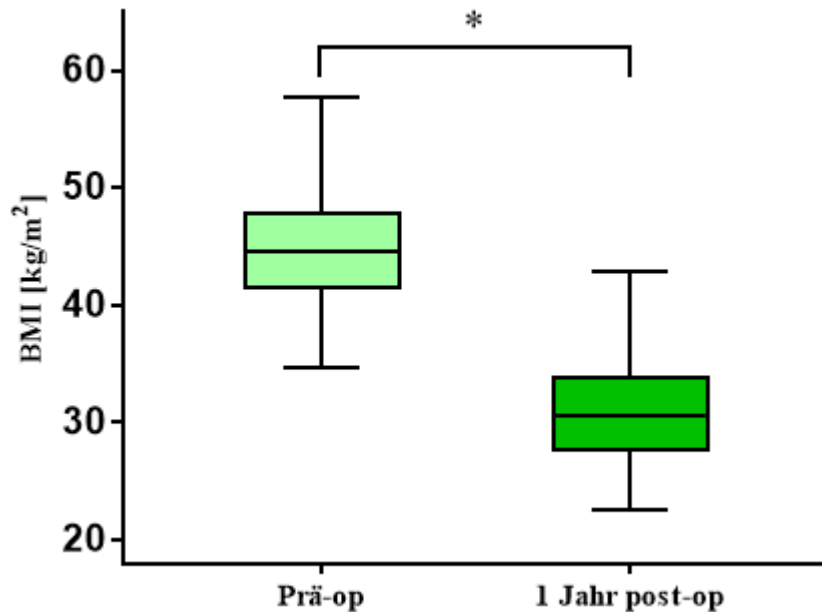


Abbildung 6. BMI Verteilung präoperativ und 1-Jahr postoperativ in der gesamten Population. * $p < 0,001$

Der durchschnittliche BMI in der Subgruppe DM betrug präoperativ $45,49 \text{ kg/m}^2$ und in der nonDM-Gruppe $43,89 \text{ kg/m}^2$. In beiden Subgruppen war die BMI-Abnahme ein Jahr postoperativ hoch signifikant (DM: $31,77 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$; nonDM: $30,37 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$) und ohne Unterschiede zwischen den Subgruppen. Siehe Abbildung 7.

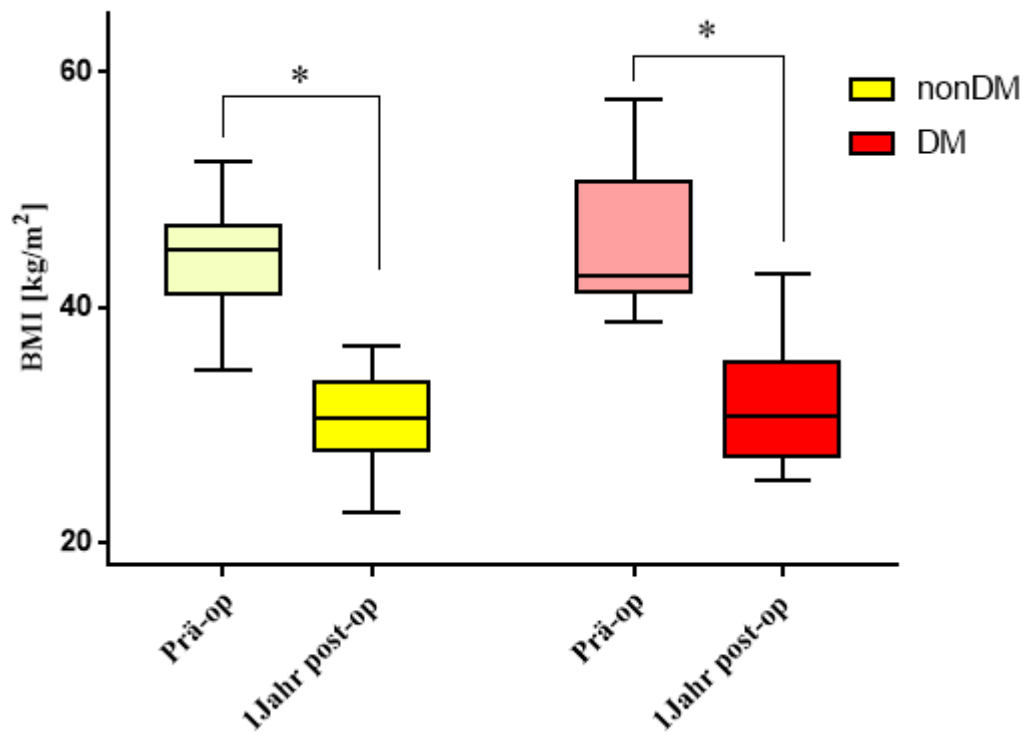


Abbildung 7. BMI Verteilung präoperativ und im 1-Jahr Follow-up in den Subgruppen nonDM und DM. * $p < 0,001$

6.3 Veränderung der Knochenstoffwechselfparameter

6.3.1 Kalzium, Phosphat

Zwei Wochen postoperativ gab es in der gesamten Population einen statistisch signifikanten Abfall im Kalziumspiegel (prä-op: $2,30 \pm 0,1$ mmol/l; zwei Wochen post-op: $2,26 \pm 0,1$ mmol/l; $p < 0,05$). Ein Jahr später war ein Anstieg zu verzeichnen, sodass kein signifikanter Unterschied zum präoperativen Kalziumspiegel vorlag: ein Jahr post-op ($2,29 \pm 0,1$ mmol/l; $p > 0,05$).

Der Phosphatspiegel zeigte erst im Follow-Up ein Jahr nach der Operation eine signifikante Erhöhung, die jedoch immer noch im Normbereich lag (prä-op: $3,0 \pm 0,4$ mg/dl; 1-Jahr post-op: $3,4 \pm 0,4$ mg/dl; $p < 0,001$).

6.3.2 25-OH-Vitamin D

Wie aus Abbildung 8 ersichtlich wird, zeigte der 25-OH-Vitamin D Spiegel im Zwei-Wochen-Follow-up keinen signifikanten Anstieg ($p > 0,05$). Im Ein-Jahres-Follow-up hingegen war ein signifikanter von $26,74 \pm 11,21$ ng/ml präoperativ auf $34,73 \pm 13$ ng/ml Anstieg zu beobachten.

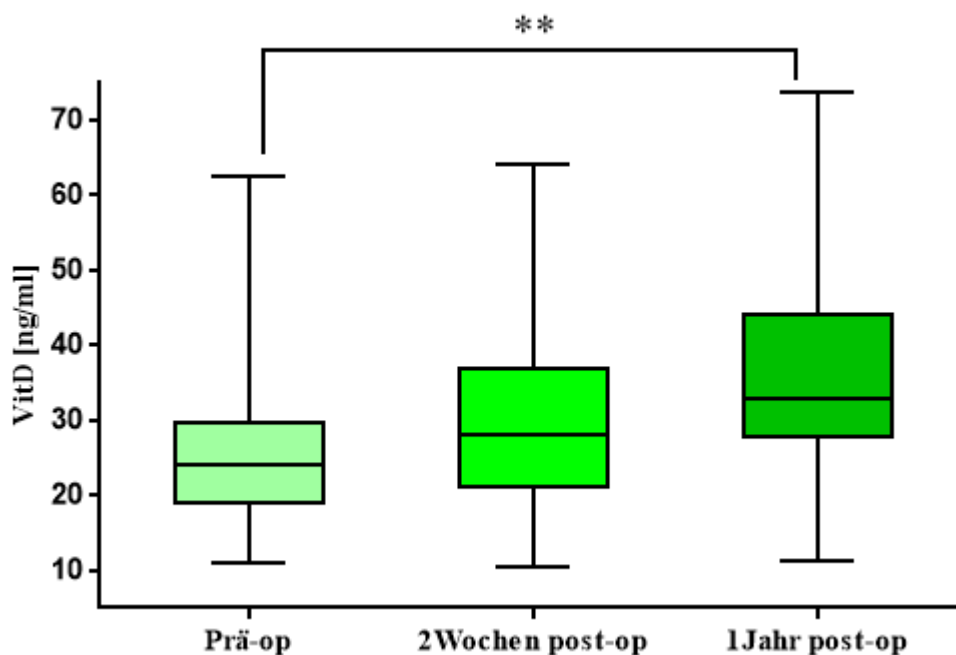


Abbildung 8. Verlauf des Vitamin D Spiegels in der gesamten Population. ** $p < 0,01$

Auch in den beiden Subgruppen DM und nonDM war ein signifikanter Unterschied des Vitamin D-Spiegels erst ein Jahr nach der Operation zu beobachten (siehe Abbildung 9).

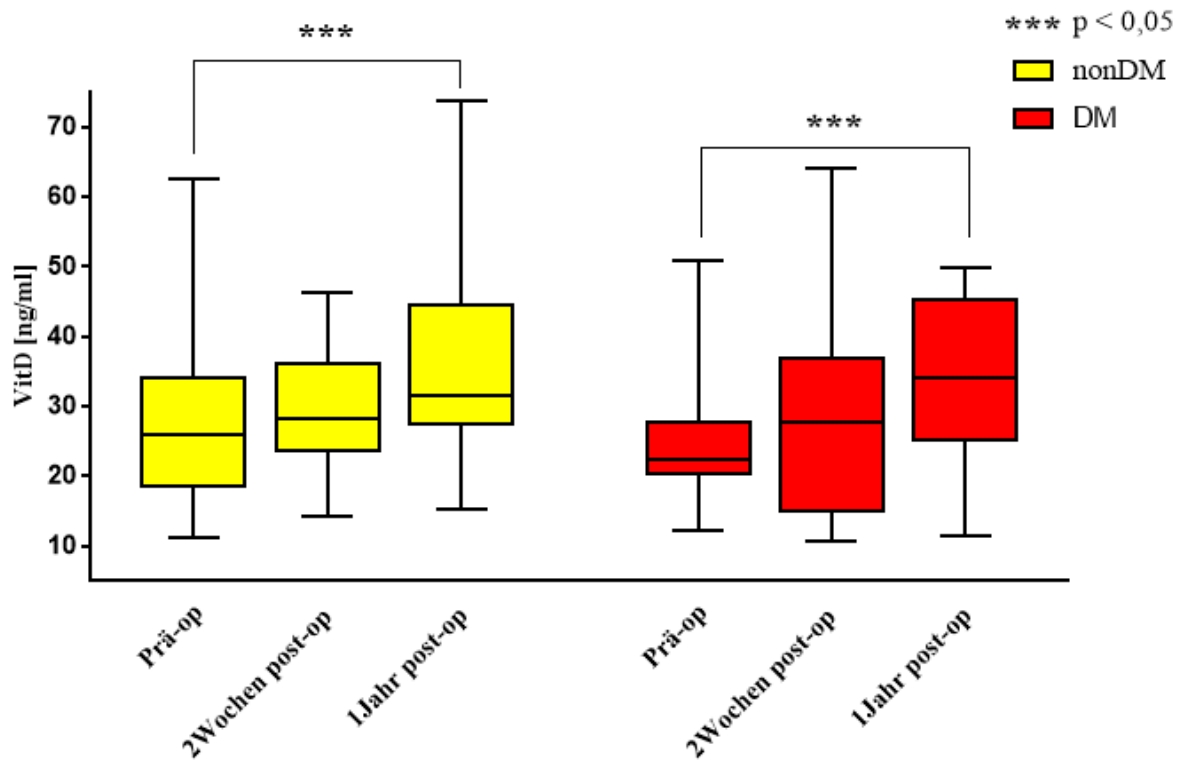


Abbildung 9. Verlauf des Vitamin D Spiegels in den Subgruppen nonDM und DM.

6.3.3 Parathormon

Der Parathormon-Blutspiegel veränderte sich sowohl in der gesamten Population als auch in den Subgruppen DM und nonDM kaum (siehe Abb. 10).

Zwei Wochen postoperativ stieg der PTH-Blutspiegel in der gesamten Population von $43,6 \pm 13,9$ pg/ml auf $46 \pm 12,7$ pg/ml an. Ein Jahr später lag der PTH-Blutspiegel bei $44,2 \pm 13,1$ pg/ml. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Es wurden keine Unterschiede zwischen DM und nonDM Subgruppen gefunden.

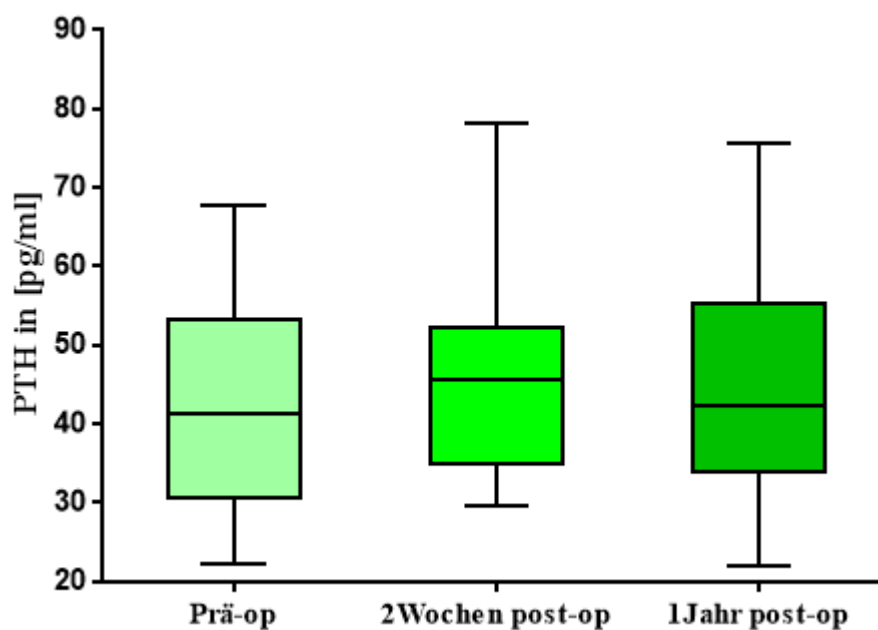


Abbildung 10. PTH-Blutspiegel in der gesamten Population

6.4 Knochenumbaumarker, CTX und P1NP1

Der Mittelwert des Knochenabbaumarker CTX zeigte zwei Wochen postoperativ sowie im Ein-Jahres-Follow-up eine signifikante Zunahme in der gesamten Population.

Der Knochenformationsmarker P1NP hingegen zeigte zwei Wochen postoperativ noch keine statistisch signifikante Veränderung. Erst im Ein-Jahres-Follow-up gab es einen statistisch signifikanten Anstieg. (siehe Tab. 4)

Tabelle 4. Knochenumbaumarkerverlauf in der gesamten Population

	Mittelwert \pm SD			p-Wert		
	a) Prä-op	b) 2W-postop	c) 1J-postop	a – b	a – c	b – c
CTX	0,20 \pm 0,1	0,45 \pm 0,2	0,65 \pm 0,2	< 0,001	< 0,001	< 0,001
P1NP	37,62 \pm 15,1	45,67 \pm 18,9	66,20 \pm 25,8	0,18	< 0,001	< 0,001

Beim Vergleich der nonDM- und DM-Gruppe hinsichtlich der Veränderung der Knochenumbaumarker von präoperativ zu ein Jahr postoperativ konnte für keinen der beiden Knochenumbaumarker ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (CTX: $p > 0,05$; P1NP: $p > 0,05$)

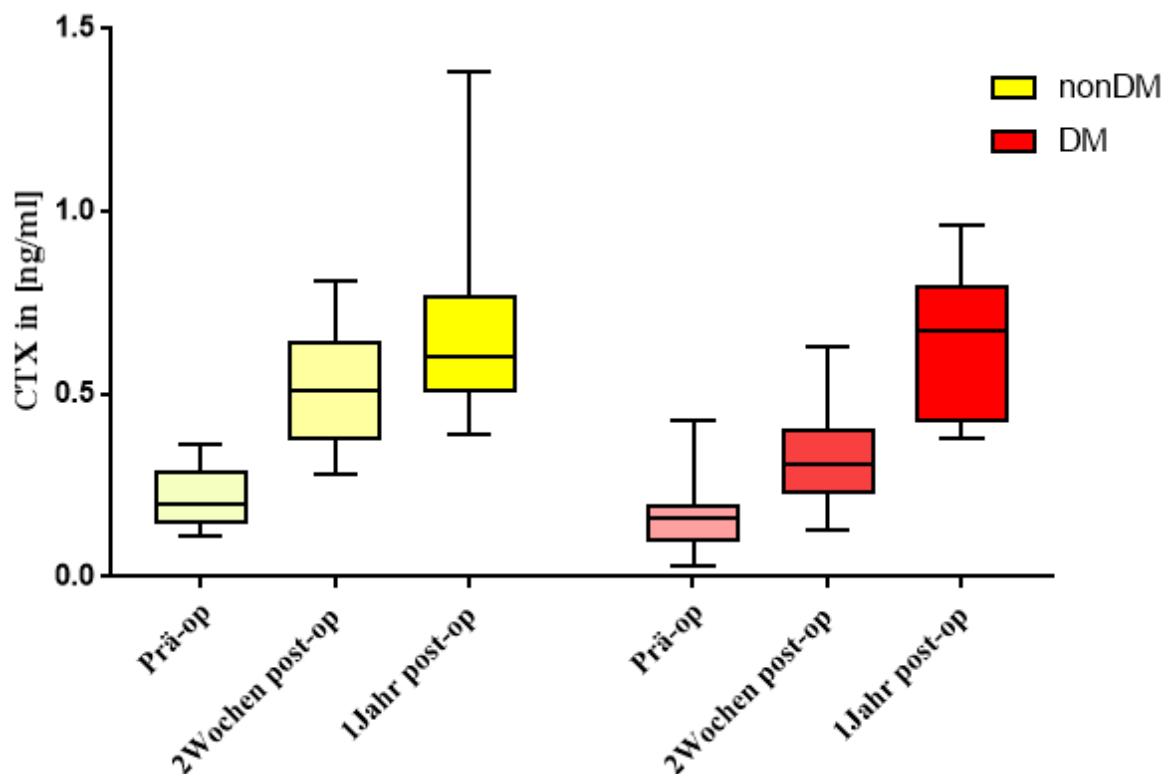


Abbildung 11: Vergleich des CTX-Verlaufs zwischen den Subgruppen nonDM und DM

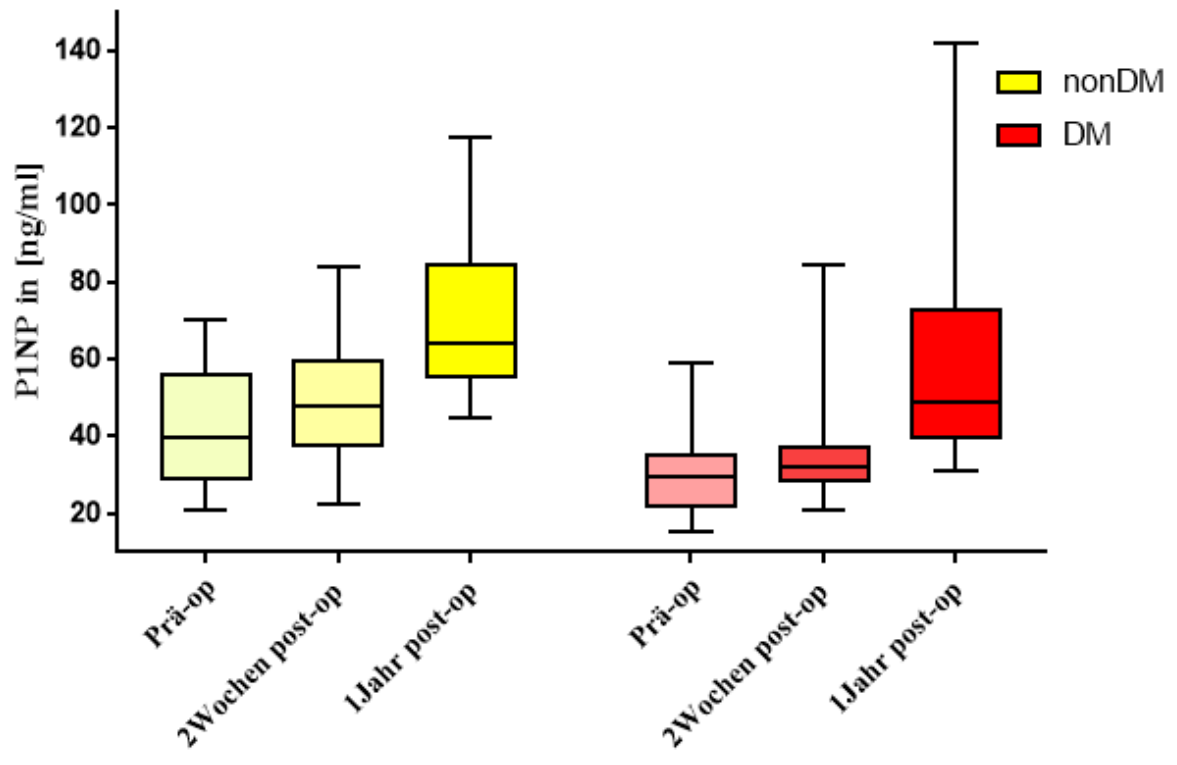


Abbildung 12: Vergleich des P1NP-Verlaufs zwischen den Subgruppen nonDM und DM

6.5 Knochendichte

Die Knochendichte, sowohl als BMD als auch als T-Score dargestellt, zeigte in der gesamten Population im Bereich des Femurhalses sowie im gesamten Femur eine statistisch signifikante Reduktion im Ein-Jahres-Outcome. Jedoch war die Veränderung im LWS-Bereich nicht signifikant (siehe Abbildungen 13 und 14).

Innerhalb der Subgruppen nonDM und DM waren keine Unterschiede feststellbar.

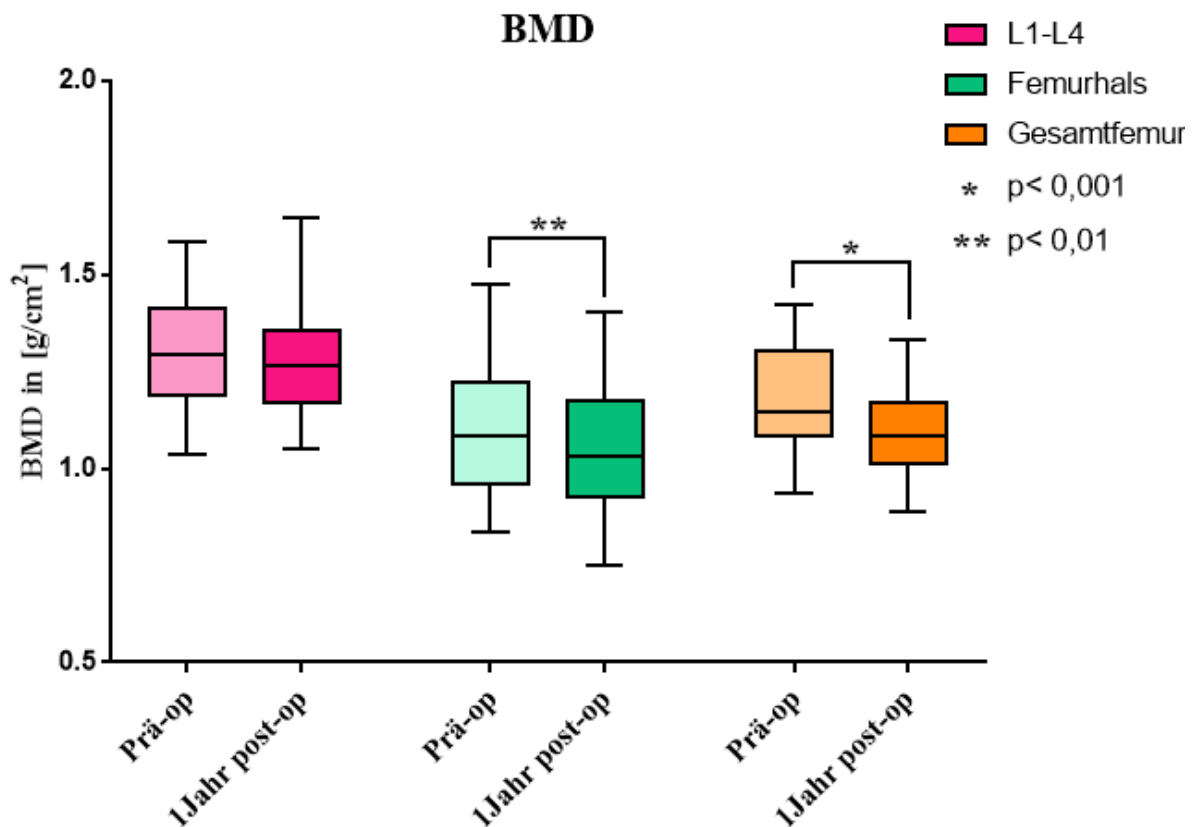


Abbildung 13. BMD Vergleich im Bereich des LWS, Femurhalses und Gesamtfemurs in der Gesamtpopulation im Zeitverlauf

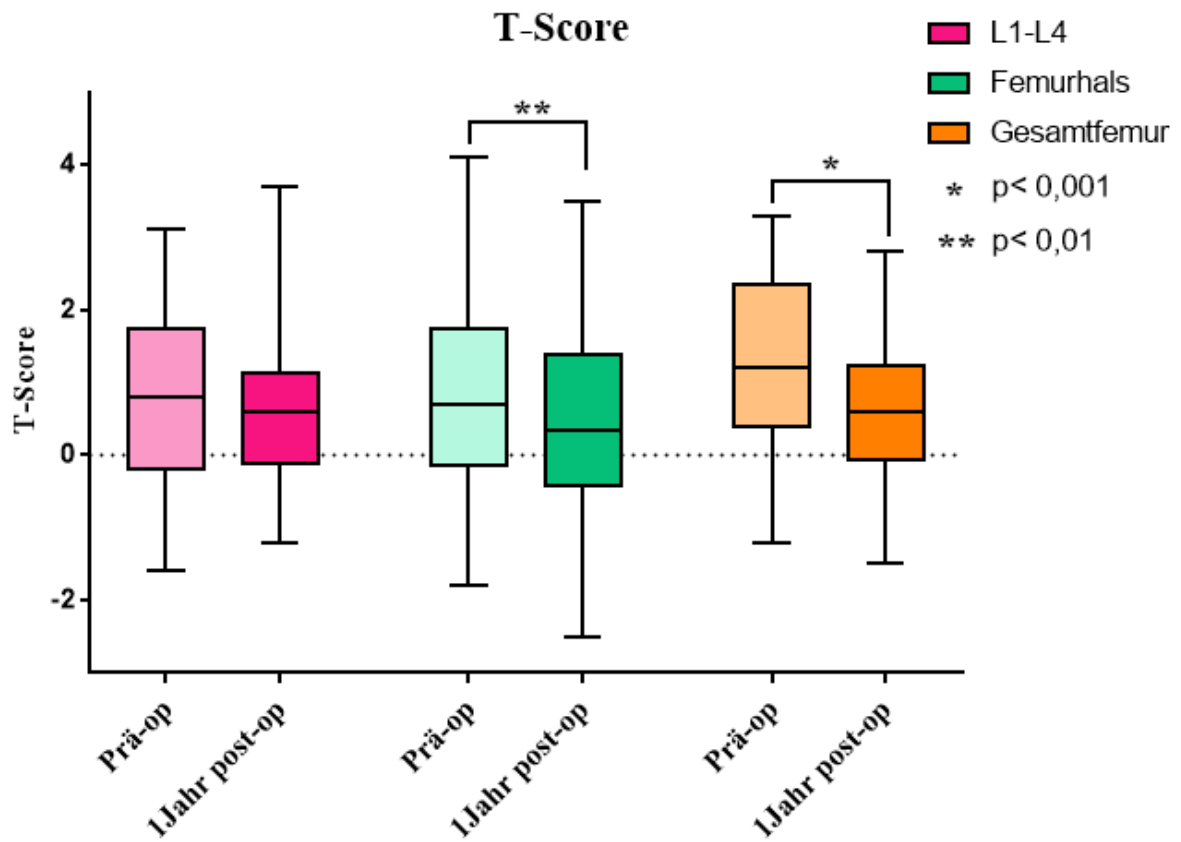


Abbildung 14. T-Score Vergleich im Bereich des LWS, Femurhalses und Gesamtfemurs in der Gesamtpopulation im Zeitverlauf

7 Diskussion

Adipositas stellt aufgrund der Assoziation mit Komorbiditäten wie Typ 2 Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit, Hypertonie und obstruktive Schlafapnoe Syndrom eine der schwerwiegendsten Gesundheitsrisiken der Gegenwart dar. Die bariatrische Chirurgie als Therapie hat sich nicht nur in Bezug auf eine langzeitstabile Gewichtsreduktion als effizient erwiesen, sondern zeigt auch gute Ergebnisse in der Behandlung der bereits genannten Komorbiditäten. (6, 9)

Das Ergebnis einer durchgeführten Operation gilt ab einem EWL von 50% als zufriedenstellend. PatientInnen, die sich im Rahmen der hier durchgeführten Studie einer Magenbypass-Operation unterzogen haben, zeigten ein durchschnittliches EWL von 72,2%. Die Frage nach den Auswirkungen dieser massiven Gewichtsabnahme auf den Knochenstoffwechsel rückt daher zunehmend in den Fokus.

Adipöse Individuen haben generell ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-D-Mangel, so wurde dies auch bei 22 der 30 Probanden (73%) beobachtet. Das liegt vor allem daran, dass ein Großteil des Vitamin D im Fettgewebe gespeichert wird (34). Dieser Mangel wird postoperativ unter anderem aufgrund einer chirurgisch induzierten Malabsorption zusätzlich verstärkt (20, 25). Für einen möglichst sicheren postoperativen Verlauf ist daher notwendig vorbestehende Kalzium- und Vitamin D Mängel bereits präoperativ zu supplementieren. In der hiesigen Studienpopulation wurde postoperativ ein gleichmäßiger Anstieg beobachtet, was auf die postoperative Vitamin D Supplementation zurückzuführen ist.

Obwohl auch die restlichen untersuchten Knochenstoffwechselfparameter ein Jahr nach der Operation durchschnittlich im Normbereich lagen, konnte nach der RYGB ein erhöhter Knochenumbau festgestellt werden. Die durch die Operation ausgelösten Veränderungen haben einen katabolen Effekt auf den Knochen. Hierzu gibt die Literatur eine größere Knochenresorption als Knochenformation an (35). Auch in unserer Studie setzte der Anstieg des Knochenabbaumarkers, CTX, schon früh postoperativ ein. Die Knochenformation war erst ein Jahr später erhöht. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen der DXA-Untersuchung wieder. Hier konnten wir im Bereich des Femurhalses sowie des gesamten Femurs eine Reduktion der Knochendichte feststellen. Im Bereich der Lendenwirbelsäule gab es postoperativ keine Veränderung, wobei in der Literatur die Veränderung in diesem Areal als sehr variabel angegeben wird. (35)

Nach bariatrischen Operationen kommt es zu einer physiologischen Reduktion der Knochendichte aufgrund einer mechanischen Entlastung, die verursacht wird durch die rapide Gewichtsabnahme (36). Auch wenn wir die körperliche Aktivität nicht mitbestimmt haben, ist davon auszugehen, dass operierte Probanden nach der Gewichtsabnahme körperlich aktiver sind als vor der Operation, infolgedessen wird der Knochenaufbau stimuliert und damit der Knochendichtereduktion entgegengewirkt.

Eine weitere viel diskutierte Erklärung für den Knochenabbau nach bariatrischer Chirurgie sind die postoperative Malabsorption von Kalzium und Vitamin D mit daraus resultierender sekundärer Hyperparathyreose, sowie hormonelle Veränderungen (Veränderungen in Estradiol, Testosteron, Adipokinen und Darmhormonen) (38).

Eine wichtige Frage ist, wie zuverlässig die Messung der Knochendichte mittels DXA bei adipösen PatientInnen ist. Denn bei besonders fettleibigen Probanden können die Messergebnisse verfälscht sein und die postoperative Knochendichtereduktion somit überschätzt werden. Eine Alternative stellt die Messung der Knochendichte mittels qCT. Jedoch geht diese Untersuchung auch mit einer erhöhten Strahlungsbelastung einher. Hier wäre es wichtig, im weiteren Verlauf das Auftreten von klinischen Frakturen aber auch von asymptomatischen Knochenfrakturen in der operierten Population zu evaluieren, um festzustellen, inwiefern die gemessene Knochendichtereduktion klinisch relevant werden könnte.

Obwohl der Diabetes mellitus bekanntlich mit einem erniedrigten Knochenumbau assoziiert wird und dadurch mit Osteoporose sowie erhöhter Frakturneigung einhergeht (39), konnten wir in keinen der durchgeführten Untersuchungen einen Unterschied zwischen DiabetikerInnen und nicht-DiabetikerInnen feststellen, sowohl präoperativ als auch im postoperativen Verlauf. Hierfür gibt es in der Literatur nur limitierte Daten. Eine Studie, in der nur PatientInnen mit Typ 2 Diabetes eingeschlossen wurden (40), berichtet einen ähnlichen postoperativen Verlauf der Knochenmarker bei Typ 2 Diabetes wie in unserer Studie. Es fehlt jedoch ein direkter Vergleich mit einer Gruppe ohne Typ 2 Diabetes mellitus.

Schlussfolgerung

Der postoperativen Malabsorption von Kalzium und Vitamin D konnte in unserer Studie mithilfe der Supplementationstherapie erfolgreich entgegengewirkt werden. Zur Vorbeugung sind daher eine genaue präoperative Evaluierung des Knochenstoffwechsels und Spurenelementen Status, regelmäßig durchgeführte engmaschige Kontrollen sowie eine gute Compliance des Patienten unbedingt erforderlich. Der Einfluss vom Diabetesstatus auf Knochenstoffwechsel konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden.

8 Literaturverzeichnis

1. Elmadfa I, editor. Österreichischer Ernährungsbericht 2012. 1. Aufl. Wien: Bundesministerium für Gesundheit; 2012.
2. World Health Organization (WHO). Obesity; 2015. Available from: URL:<http://www.who.int/topics/obesity/en/>.
3. Gregg EW, Cheng YJ, Narayan, K M Venkat, Thompson TJ, Williamson DF. The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased prevalence of diabetes in the United States: 1976-2004. *Prev Med* 2007; 45(5):348–52.
4. Ma J, Xiao L. Obesity and depression in US women: results from the 2005-2006 National Health and Nutritional Examination Survey. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(2):347–53.
5. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282(16):1523–9.
6. Pi-Sunyer FX, Becker DM, Bouchard C, Carleton RA, Colditz GA, Dietz WH, et al. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. Government Printing Office 1998.
7. World Health Organization. Body mass index - BMI; 2015 [cited 2015 May 9]. Available from: URL:<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
8. BB Krankenhaus Regensburg: Therapiekonzept [cited 2015 Oct 12]. Available from: URL:<http://www.barmherzige-regensburg.de/3593.html?&L>.
9. Kushner RF. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity. *Obesity and Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases* 2014; 56(4):465–72. Available from: URL:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062013001588>.
10. K. Junge, M. Stupmf. Adipositaschirurgie. In: Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U, editors. *Kurzlehrbuch Chirurgie*. 8., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2010. p. 306–11 .
11. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas [cited 2016 Jul 15]. Available from:

URL:http://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caadip/leitlinie-chirurgie-der-adipositas_2010-06.pdf.

12. Nguyen NT, Masoomi H, Magno CP, Nguyen X-MT, Laugenour K, Lane J. Trends in use of bariatric surgery, 2003-2008. *J Am Coll Surg* 2011; 213(2):261–6.
13. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ* 2014; 349:g3961.
14. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013; 23(4):427–36.
15. Karpitschka M, Lang R, Jauch KW, Reiser MF, Weckbach S. Adipositaschirurgie und ihre Komplikationen: Radiologische Bildgebung. *Der Radiologe* 2011; 51(5):352–65.
16. Levine MS, Carucci LR. Imaging of bariatric surgery: normal anatomy and postoperative complications. *Radiology* 2014; 270(2):327–41.
17. Kodner C, Hartman DR. Complications of adjustable gastric banding surgery for obesity. *Am Fam Physician* 2014; 89(10):813–8.
18. Vogt PM, Oldhafer KJ. Adipositaschirurgie: Indikation, Therapieverfahren und Nachsorge. *Gastroenterologe* 2008; 3(5):399–407.
19. Jakobsen GS, Skottheim IB, Sandbu R, Christensen H, Roislien J, Asberg A et al. Long-term effects of gastric bypass and duodenal switch on systemic exposure of atorvastatin. *Surgical endoscopy* 2013; 27(6):2094–101.
20. Wirth A, Hauner H, editors. *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*. 4., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Berlin: Springer; 2013. Available from: URL:<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22855-1>.
21. Schiavon CA, Ikeoka DT, Sousa MG de, Silva CRA, Bersch-Ferreira AC, Oliveira JD de et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with hypertension: rationale and design for a randomised controlled trial (GATEWAY study). *BMJ open* 2014; 4(9):e005702.
22. Knop FK, Taylor R. Mechanism of metabolic advantages after bariatric surgery: it's all gastrointestinal factors versus it's all food restriction. *Diabetes care* 2013 [cited 2016 Jul 15]; 36 Suppl 2:S287-91.
23. Raab H. Lebenslange Supplementation nötig. *Info Diabetol* 2010; 4(1):48–9.

24. Nebenwirkungen nach bariatrischer OP:Gegen postprandiale Hypoglykämien hilft nur strenge Zuckerreduktion.Medscape.13. Mai 2016. Medscape. Available from:
URL:<http://deutsch.medscape.com/artikelansicht/4904880>.
25. Costa TL, Paganotto M, Radominski RB, Kulak CM, Borba VC. Calcium metabolism, vitamin D and bone mineral density after bariatric surgery. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2015; 26(2):757–64.
26. Birgit Schilling-Maßmann KW. Infos zu Supplementation und Nachsorge nach bariatrischen Operationen; 2015. Available from:
URL:<http://www.bdem.de/files/ws150304bdem95477.pdf>.
27. Shang E. Adipositaschirurgie. *Gastroenterologe* 2011; 6(1):17–25.
28. Schubert T, Jahn U, Eben E, Deuber HJ. Adipositaschirurgie — Stellenwert, Risiken und Folgen. *MMW - Fortschritte der Medizin* 2013; 155(S2):6–17.
29. Siegenthaler W, Amann-Vesti BR, editors. *Klinische Pathophysiologie: 239 Tabellen*. 9., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006.
30. *Osteoporose-Manual: Diagnostik, Prävention und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2004.
31. Bartl R. *Osteoporose: Prävention, Diagnostik, Therapie ; 12 Tabellen*. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. Available from:
URL:<http://dx.doi.org/10.1055/b-001-1073>.
32. Devlin MJ, Rosen CJ. The bone–fat interface: Basic and clinical implications of marrow adiposity. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015; 3(2):141–7.
33. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. The obesity of bone. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 2015; 6(6):273–86.
34. Ernst B, Thurnheer M, Schmid SM, Schultes B. Evidence for the necessity to systematically assess micronutrient status prior to bariatric surgery. *Obesity surgery* 2009; 19(1):66–73.
35. Brzozowska MM, Sainsbury A, Eisman JA, Baldock PA, Center JR. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2013; 14(1):52–67.

36. Scibora LM. Skeletal effects of bariatric surgery: examining bone loss, potential mechanisms and clinical relevance. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014; 16(12):1204–13.
37. Lu C-W, Chang Y-K, Chang H-H, Kuo C-S, Huang C-T, Hsu C-C et al. Fracture Risk After Bariatric Surgery: A 12-Year Nationwide Cohort Study. *Medicine* 2015; 94(48):e2087.
38. Hage MP, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014; 25(2):423–39.
39. Harald Dobnig. *Diabetes und Knochen. ÖÄZ* April 2014 [cited 2016 Jul 24]:20–8.
40. Yu EW, Wewalka M, Ding S-A, Simonson DC, Foster K, Holst JJ et al. Effects of Gastric Bypass and Gastric Banding on Bone Remodeling in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016; 101(2):714–22.

Anhang -Projektplan

Studienprotokoll

Knochenstoffwechsel bei morbid adipöser PatientInnen nach einer Magenbypass-Operation. Substudie zu EK-Nummer: 20-334 ex 08/09

Betreuer: Assoz. Prof. PD. Dr. Harald Sourij
Ko-Betreuerin: Ass. Dr. Eva Svehlikova
Diplomandin: Nasifa Ghazi

1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht sind sehr häufig gemeinsam auftretende Erkrankungen, deren Inzidenzen in naher Zukunft weiter zunehmen werden. Bariatrische Chirurgie stellt eine sehr effektive Methode zur anhaltenden Reduktion des Übergewichtes und Kontrolle des Blutzuckers dar, jedoch ist noch wenig über die Auswirkung auf Knochenstoffwechselfparameter bekannt.

Die meisten aktuellen Studien untersuchten den Einfluss von bariatrischen Operationen auf den Glukosestoffwechsel und das Körpergewicht. Nur wenige Arbeiten beschäftigten sich mit Knochenstoffwechselfparametern.

Daher ist es von Bedeutung diese Aspekte in Zusammenschau mit der Adaptierung des Stoffwechsels nach einer Bariatrischen Operation näher zu untersuchen.

An der Klinischen Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel wurde die Studie EK-Nummer 20-334 ex 08/09 durchgeführt. Im Zuge der internistischen prä- und postoperativen Untersuchungen wurden im Rahmen der Routinekontrolle die Knochenumbaumarker im Blut und Knochendichte mittels DEXA gemessen.

In der Diplomarbeit werden die Daten der 30 Magenbypass-Operierten zum Knochenstoffwechsel (Knochendichte und Knochenumbaumarker) sowie das Outcome der Patienten statistisch aufbereitet, ausgewertet und die Ergebnisse interpretiert.

2 Ziel

Wie verändert sich der Knochenmetabolismus bei Übergewichtigen Patienten mit und ohne Typ 2 Diabetes mellitus nach einer Magenbypass Operation.

3 PatientInnen

30 PatientInnen, die an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel zwischen 2009 und 2012 an einer Studie EK-Nummer: 20-334 ex 08/09 teilnahmen. PatientInnen, die die Studie abgebrochen haben, werden nicht berücksichtigt.

Beschreibung des PatientInnenkollektivs: morbid Adipöse die sich einer Magenbypass-Operation zur Gewichtsabnahme unterzogen, 13 Patienten mit Typ 2 Diabetes, 17 Nichtdiabetiker.

4 Zielgrößen (Endpunkte)

4.1 Hauptzielgrößen

Parameter des Knochenstoffwechsels (Calcium, Phosphat, PTH intakt, Vit. D3, N-terminales Prokollagen I, beta-Crosslaps), Knochendichte (BMD)

4.2 Nebenzielparameter

Outcome 1 Jahr postoperativ (Gewichtsabnahme, Insulinsensitivität, Insulinsekretion)

5 Methodik

Retrospektive Analyse unter Verwendung der (elektronischen) Krankenakten und Befunden der Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel.

Die Auswahl der PatientInnen erfolgt von der Vorgängerstudie EK-Nummer 20-334 ex 08/09

6 Statistik

6.1 Geplante Auswertung

Die Hauptzielgrößen werden mittels explorativer Datenanalyse analysiert, Gruppenunterschiede (Diabetiker vs. Nichtdiabetiker) und postoperative Veränderungen werden mit ANOVA mit Messwertwiederholung analysiert.

6.2 Fallzahlplanung:

Die Fallzahl 30 ergibt sich aus der Anzahl der behandelten Patienten.

7 Referenzen

Scibora LM. Skeletal effects of bariatric surgery: examining bone loss, potential mechanisms and clinical relevance. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Aug 5. doi: 10.1111/dom.12363. [Epub ahead of print]

Stein EM, Silverberg SJ. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Feb;2(2):165-74.

Scibora LM, Ikramuddin S, Buchwald H, Petit MA. Examining the link between bariatric surgery, bone loss, and osteoporosis: a review of bone density studies. *Obes Surg.* 2012 Apr;22(4):654-67.

Valderas JP, Padilla O, Solari S, Escalona M, González G. Feeding and bone turnover in gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):491-7.

Hage MP, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporos Int.* 2014 Feb;25(2):423-39.

Brzozowska MM, Sainsbury A, Eisman JA, Baldock PA, Center JR. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. *Obes Rev.* 2013 Jan;14(1):52-67.

Folli F, Sabowitz BN, Schwesinger W, Fanti P, Guardado-Mendoza R, Muscogiuri G. Bariatric surgery and bone disease: from clinical perspective to molecular insights. *Int J Obes (Lond).* 2012 Nov;36(11):1373-9.