

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jakob R. Izbicki

Stellv. Klinikdirektor und leitender Oberarzt

Prof Dr. med. Oliver Mann

## **Einfluss der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung auf den peri- und postoperativen Verlauf bariatrischer Patienten**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Christina Louisa Coelius  
geb. am 30.10.1989 in Hamburg

Hamburg, 2016

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.02.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof.Dr. Oliver Mann**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Jens Aberle**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Adipositas - Definition, BMI, Einteilung .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Prävalenz der Adipositas .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Mortalität bei Adipositas .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4 Ätiologie der Adipositas .....</b>	<b>7</b>
<b>1.5 Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen .....</b>	<b>9</b>
<b>1.5.1 Arterielle Hypertonie .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5.2 Diabetes mellitus Typ 2 .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5.3 Hypertriglyzeridämie .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5.4 Obstruktives Schlafapnoe - Syndrom .....</b>	<b>11</b>
<b>1.5.5 Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) .....</b>	<b>11</b>
<b>1.5.5.1 Prävalenz der NAFLD.....</b>	<b>12</b>
<b>1.5.5.2 Pathogenese der NAFLD .....</b>	<b>12</b>
<b>1.5.5.3 Diagnostik der NAFLD .....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.5.4 Therapie der NAFLD .....</b>	<b>15</b>
<b>1.6 Therapie der Adipositas .....</b>	<b>17</b>
<b>1.6.1 Konservative Adipositastherapie .....</b>	<b>17</b>
<b>1.6.2 Chirurgische Adipositastherapie .....</b>	<b>19</b>
<b>1.6.2.1 Indikationen und Kontraindikationen der Adipositaschirurgie .....</b>	<b>19</b>
<b>1.6.2.2 Bariatrische Operationsmethoden .....</b>	<b>20</b>
<b>1.6.2.2.1 Restriktive Operationen.....</b>	<b>20</b>
<b>1.6.2.2.1.1 Schlauchmagen (Sleeve Gastrektomie).....</b>	<b>20</b>
<b>1.6.2.2.1.2 Laparoskopisches Magenband (Gastric Banding, LGB).....</b>	<b>21</b>
<b>1.6.2.2.2 Malabsorptive- und Kombinationsmethoden .....</b>	<b>21</b>
<b>1.6.2.2.2.1 Laparoskopischer Roux- en-Y Magenbypass (RYGB/LRYGB) .....</b>	<b>21</b>
<b>1.6.2.2.2.2 Biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch (BPD-DS) .....</b>	<b>22</b>
<b>1.6.3 Komplikationen in der Adipositaschirurgie .....</b>	<b>23</b>
<b>2. Fragestellung.....</b>	<b>25</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Datenerhebung .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Einschlusskriterien .....</b>	<b>26</b>
<b>3.3 Statistische Auswertung .....</b>	<b>27</b>
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>

<b>4.1 Patientencharakteristika.....</b>	<b>28</b>
<b>4.2 Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen .....</b>	<b>30</b>
<b>4.3 Laborparameter .....</b>	<b>31</b>
<b>4.4 Art der durchgeführten Operationen.....</b>	<b>33</b>
<b>4.5 Peri- und postoperative Komplikationen .....</b>	<b>33</b>
<b>4.6 Leberhistologien .....</b>	<b>37</b>
<b>4.7 Auftreten von postoperativen Komplikationen bei Leberpathologien.....</b>	<b>38</b>
<b>4.8 NASH-Aktivitäts-Grad und das Auftreten von postoperativen Komplikationen ..</b>	<b>40</b>
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>41</b>
<b>5.1 Patientencharakteristika.....</b>	<b>41</b>
<b>5.2 Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen .....</b>	<b>42</b>
<b>5.3 Peri- und postoperative Komplikationen .....</b>	<b>43</b>
<b>5.4 Leberhistologiebefunde .....</b>	<b>46</b>
<b>5.5 Einfluss der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung auf den peri- und postoperativen Verlauf.....</b>	<b>49</b>
<b>5.6 NASH als eigenständige Operationsindikation.....</b>	<b>52</b>
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>53</b>
<b>7. Abstract.....</b>	<b>55</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>10. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>69</b>
<b>11. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>12. Danksagung.....</b>	<b>71</b>
<b>13. Lebenslauf.....</b>	<b>72</b>
<b>14. Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>73</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Adipositas - Definition, BMI, Einteilung

Die Adipositas ist laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine multifaktoriell bedingte, chronische Erkrankung, die oft eine Reihe schwerwiegender gesundheitlicher Folgen mit sich trägt (WHO, 2000). Die Vermehrung des Körperfettanteils geht dabei weit über das Normalmaß hinaus (Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V., 2012).

Als internationale Berechnungsgrundlage für die Adipositas gilt der Body Mass Index (BMI), der den Quotienten aus Gewicht in Kilogramm und Körpergröße in Meter zum Quadrat bildet.

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2} \quad (\text{Quetelet, 1832})$$

Untersuchungen haben gezeigt, dass der BMI eine hohe Korrelation zum Körperfettanteil aufweist (Micozzi et al., 1986). Er hat sich u.a. deshalb als anerkannte Maßeinheit zur Abgrenzung der Adipositas etabliert.

Laut WHO wird der BMI in Bereiche untergliedert, in denen sich Normalgewicht von Untergewicht und Übergewicht abgrenzen lassen. Darüber hinaus kann abhängig vom BMI eine Aussage zum Adipositas-assoziierten Erkrankungsrisiko gemacht werden. Dieses Risiko an Adipositas-assoziierten Leiden zu erkranken, steigt ab einem BMI von  $\geq 25$  stetig an und wird ab einem BMI von  $\geq 40$  als sehr hoch eingeschätzt. (WHO, 2000)

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

Kategorie	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Erkrankungsrisiko für Begleiterkrankungen der Adipositas
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	$\geq 25$	
Präadipositas	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	$\geq 40$	sehr hoch

Klinisch relevant ist zudem das Fettverteilungsmuster. Bei der gynoiden, gluteal-femorale Form ist das Körperfett vorwiegend peripher eingelagert. Hingegen befindet sich bei der androiden, abdominalen Fettverteilung ein Großteil des Körperfetts im Bereich der Organe. Die Art der Fettverteilung hat große Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität. Ist das Körperfett vorwiegend viszeral eingelagert, stellt dies einen großen Risikofaktor für metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 und Koronare Herzerkrankungen dar (Després, 2001). Es lässt sich daher ebenso über die Messung des Bauchumfanges eine Aussage zum Adipositas-assoziierten Erkrankungsrisiko treffen (Lean et al., 1995).

Tabelle 2: Taillenumfang und Risiko für Adipositas-assoziierte metabolische Komplikationen (nach Lean et al., 1995)

Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Komplikationen	Taillenumfang (in cm)	
	Männer	Frauen
erhöht	≥ 94	≥80
stark erhöht	≥102	≥88

## 1.2 Prävalenz der Adipositas

Der Anteil adipöser Menschen an der Weltbevölkerung ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen. Besonders Industrienationen und Schwellenländer werden mit der zunehmenden Fettleibigkeit ihrer Bevölkerungen konfrontiert. Bereits zur Jahrtausendwende sprach die WHO von einer Adipositasepidemie und versuchte Strategien zu entwickeln, um die stetige Gewichtszunahme zu stoppen (WHO, 2000). Dies blieb bisher ohne Erfolg. Während im Jahre 1985 die Adipositasprävalenz der Deutschen noch bei 16,2 % lag (Helmert and Strube, 2004), waren es laut der Nationalen Verzehrsstudie II im Jahre 2008 bereits 20,8% der Gesamtbevölkerung, die einen BMI von > 30 aufwiesen und 37,4%, die präadipös (BMI 25 – 29,9) waren. Somit war 2008 bereits über die Hälfte (58,2%) der deutschen Bevölkerung übergewichtig oder adipös. (Max Rubner-Institut, 2008) Neuere Statistiken zeigten, dass die Adipositasprävalenz in Deutschland seitdem noch weiter angestiegen ist: Laut Robert-Koch Institut hatten im Jahre 2013 schon ein Viertel der Erwachsenen (23% der Männer und 24% der Frauen) einen BMI von ≥ 30. Mit einem BMI ≥ 25

waren zu diesem Zeitpunkt sogar zwei Drittel der Männer (67%) und die Hälfte der Frauen (53%) übergewichtig. (Mensink et al., 2013)

Deutschland gehört demnach neben England, Irland, Schottland und Spanien zu den europäischen Ländern mit der höchsten Adipositasprävalenz. Weltweit liegt diese in den meisten Bevölkerungen von Industrie- und Schwellenländern auf ähnlich hohem Niveau bei 25%. Eine Ausnahme bilden die USA: hier sind bereits 35% der Erwachsenen adipös. (World Obesity Federation, 2014) Die Adipositas ist mittlerweile ein so großes Problem geworden, dass es global mehr als doppelt so viele übergewichtige wie unterernährte Menschen gibt. 2,1 Milliarden übergewichtigen oder adipösen Menschen (Ng et al., 2014) stehen 842 Millionen hungernde Menschen gegenüber (Food and agriculture organization of the united nations, 2013). In den letzten 33 Jahren konnte in keinem Land eine Reduktion der Adipositas-Prävalenz verzeichnet werden und die Tendenz ist weiter steigend (Ng et al., 2014).

### **1.3 Mortalität bei Adipositas**

Mehrere Studien haben gezeigt, dass adipöse Menschen eine geringere Lebenserwartung als normalgewichtige haben (McGee and Collaboration, 2005, Fontaine et al., 2003, Lenz et al., 2009). Die Gesamtmortalität bei adipösen Menschen in Deutschland ist um ca. 20% erhöht. Morbid Adipöse (Adipositas Grad III,  $BMI \geq 40$ ) haben sogar ein bis zu 200% erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Normalgewichtigen. (Lenz et al., 2009)

Besonders bei jüngeren Menschen wirkt sich die Adipositas stark auf die verbleibende Lebenserwartung aus. Männer und Frauen zwischen 20 und 30 Jahren mit einem  $BMI > 45$  haben eine um ca. 13 bzw. 8 Jahre kürzere Lebenserwartung als Normalgewichtige. Bei Männern bedeutet dies eine etwa 22%ige Reduktion der verbleibenden Lebenserwartung. (Fontaine et al., 2003)

### **1.4 Ätiologie der Adipositas**

Die Ursachen der Adipositas sind multifaktoriell. Im Allgemeinen kommt es längerfristig zu einer positiven Energiebilanz im Körper (Wechsler, 2003). Das bedeutet, dass über einen längeren Zeitraum mehr Energie durchs Essen aufgenommen als vom Körper verbraucht wird. Als Folge wird die überschüssige Energie in Fett umgewandelt und eingelagert. Der Fettanteil im Körper steigt an.

Die häufigste Ursache für diese positive Energiebilanz ist der moderne Lebensstil in der westlichen Welt (WHO, 2000). Es gibt eine ständige Verfügbarkeit hochkalorischer Nahrung. Insbesondere fett- und kohlenhydratreiche Ernährung führen aufgrund ihres hohen Energiegehalts leicht zum Anstieg des Körperfettanteils (Dreon et al., 1988). Indem zunehmend bereits fertig verarbeitete Speisen angeboten werden, trägt die Nahrungsindustrie hierzu weltweit einen nicht unerheblichen Teil bei (Swinburn et al., 2011). Hinzu kommt ein chronischer Bewegungsmangel in breiten Bevölkerungskreisen: Sitzende Tätigkeiten, Autos, Rolltreppen, Fahrstühle und diverse Maschinen, die den Alltag zwar erleichtern, die tägliche Bewegung jedoch verringern, fördern die positive Energiebilanz zusätzlich.

In einzelnen Fällen ist eine genetische Prädisposition festzustellen. Bereits 1956 konnten in einer sehr frühen Zwillingsstudie von P.J. Clark Hinweise auf eine genetische Komponente bezüglich Körpergröße und Gewicht beobachtet werden. Man kam zu dem Ergebnis, dass bei Zwillingen Körpergröße, Gewicht und Hüftumfang in annähernd 70% der Fälle übereinstimmten. (Clark, 1956) Carmelli et al. bestätigten 1994, dass es bei Zwillingen, die getrennt aufgewachsen waren, eine sehr hohe Übereinstimmung des Körpergewichts gab (Carmelli et al., 1994).

Die Entdeckung des sogenannten obese-Gens wurde 1949 in den USA gemacht. In einem Labor traten neben normalgewichtigen Mäusen extrem fettleibige Mäuse auf. Das 1:3 Verhältnis der fettleibigen zu den normalgewichtigen Mäusen wurde als rezessive Genvariation für Fettleibigkeit gedeutet. (Ingalls et al., 1950) 1994 gelang es Zhang et al. das obese-Gen zu isolieren. Zu diesem Zeitpunkt wurde vermutet, dass Leptin als Genprodukt des obese-Gens, Teil eines Signalwegs ist, der das Körperfettdepot reguliert. Bei Leptin handelt es sich um ein Hormon, das vor allem von Adipozyten exprimiert wird. (Zhang et al., 1994) Über Rezeptoren in bestimmten Regionen des Hypothalamus kommt es durch das Leptin u.a. zu einer verminderten Ausschüttung von Neuropeptid Y, welches den Appetit anregt und die basale Insulinkonzentration sowie die morgendliche basale Kortikosteroidkonzentration im Plasma erhöht (Zarjevski et al., 1993). Nehmen die Fettdepots im Körper ab, sinkt auch die Leptin Konzentration im Blut und der Appetit wird angeregt. Die vorzeitige Hoffnung, dass Adipöse lediglich an einem Leptin-Mangel leiden, zerschlug sich mit der Feststellung einer linearen Korrelation zwischen der Leptin Konzentration im Plasma und dem BMI (Maffei et al., 1995). Bei Adipositas besteht oft ein hohes Niveau an Leptin im Serum und die Fettleibigkeit hängt demnach eher mit einer Leptin Resistenz zusammen (Considine et al., 1996).

Neben dem Signalweg des Leptins ließen sich weitere Gene identifizieren, die eine Adipositas-assoziierte Wirkung haben. Es wurde u.a. herausgefunden, dass die Abwesenheit von Carboxypeptidase E einen Defekt in der Prozessierung von Proinsulin zur Folge hat und zu einem Adipositas-Diabetes Syndrom führt (Naggert et al., 1995). Huszar D. et al. entdeckten 1997 ein Syndrom, das von Hyperphagie, Hyperinsulinämie und Hyperglykämie geprägt ist. Dies ist bedingt durch eine Inaktivierung des Melanocortin-4 Rezeptors. (Huszar et al., 1997)

Fettleibigkeit kann auch im Zusammenhang mit dem Prader-Willi Syndrom (Laurier et al., 2014), dem Cushing-Syndrom und einer ausgeprägten Hypothyreose (Portmann and Giusti, 2007) auftreten. Desgleichen können Essstörungen wie das Binge-Eating Syndrom (Mason and Lewis, 2014) und Bulimia nervosa (Villarejo et al., 2014) vorliegen.

Zudem gibt es eine Reihe an Medikamenten, die als unerwünschte Nebenwirkung die Entstehung von Übergewicht und Adipositas begünstigen können. Diese sind u.a. trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika und Glukokortikoide. (Aktories et al., 2013)

### **1.5 Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen**

Die Adipositas steht mit einer Reihe schwerwiegender Begleiterkrankungen im Zusammenhang. Hierzu zählen u.a. Bluthochdruck, Lipidstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus Typ 2 und das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom (WHO Report, 2000). Stammbetonte, viszerale Adipositas, eine Glukosetoleranzstörung bzw. Typ 2-Diabetes, eine Dyslipoproteinämie und arterielle Hypertonie vervollständigen bei gleichzeitigem Auftreten das klinische Bild eines sogenannten metabolischen Syndroms, welches bei Adipositas gehäuft auftritt. (Herold, 2013) Das metabolische Syndrom ist ein großer Risikofaktor für viele Folgeerkrankungen. Yusuf et al. zeigten 2004 in einer Fall-Kontrollstudie, in die 30.000 Menschen aus 52 Ländern einbezogen wurden, dass u.a. diese vier Faktoren mit einem signifikant erhöhten Herzinfarkt Risiko korrelierten (Yusuf et al., 2004).

Ebenso im Hinblick auf die Leber führt die Adipositas oft zu Morbiditäten in Form einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD). Eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), Leberfibrose, -zirrhose und das hepatozelluläre Karzinom können die lebensgefährlichen Folgen sein (Fassio et al., 2004).

Subjektiv leiden Adipöse oft unter einer schnelleren Ermüdbarkeit, Kurzatmigkeit, starkem Schwitzen und Gelenkbeschwerden (Robert Koch Institut, 2003).

### **1.5.1 Arterielle Hypertonie**

Die arterielle Hypertonie ist eine der häufigsten Begleiterkrankungen bei Adipositas. Stamler et al. stellten bereits 1978 einen sehr engen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Blutdruck fest. Im Rahmen eines Screenings wurden insgesamt 1 Million Amerikaner untersucht. Bei 20-39 jährigen Übergewichtigen konnte im Vergleich zu den Normalgewichtigen doppelt so oft ein arterieller Hypertonus festgestellt werden. (Stamler et al., 1978) In der Nurses' Health Studie, in der mehr als 80.000 Frauen in einem Zeitraum von 16 Jahren untersucht wurden, kam man zu dem Ergebnis, dass bereits ein BMI-Anstieg um  $1 \text{ kg/m}^2$  mit einer 12%igen Zunahme des Hypertonie-Risikos assoziiert war (Huang et al., 1998).

Die arterielle Hypertonie ist wiederum ein großer Risikofaktor zur Entstehung einer koronaren Herzerkrankung und eines Myokardinfarkts (Assmann et al., 1997). So erhöht eine arterielle Hypertonie laut der Interheart Studie das Risiko eines Myokardinfarkts um annähernd 20%. Kommen mehrere Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonus zusammen, erhöht sich das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden, sogar um 50%. (Yusuf et al., 2004)

### **1.5.2 Diabetes mellitus Typ 2**

Während 2013 weltweit ca. 382 Millionen Menschen vom Diabetes betroffen waren, wird diese Zahl nach Schätzungen der Internationalen Diabetes Federation bis zum Jahre 2035 noch um weitere 55% ansteigen (International Diabetes Federation, 2013).

Es gibt eine starke Assoziation zwischen Übergewicht und Glukosetoleranzstörungen bzw. Typ 2-Diabetes (Chan et al., 1994). Die Nurses' Health Studie kam u.a. zu dem Ergebnis, dass das Erkrankungsrisiko für Typ 2-Diabetes bereits ab einem BMI  $>22 \text{ kg/m}^2$  ansteigt. Bei einem BMI über  $30 \text{ kg/m}^2$  ist das Risiko im Vergleich zu einem BMI von  $22 \text{ kg/m}^2$  um das dreißigfache erhöht. (Colditz et al., 1990) Ca. 90% der Typ 2- Diabetiker sind übergewichtig, 44% sind adipös (Deutscher Gesundheitsbericht, 2013).

### **1.5.3 Hypertriglyzeridämie**

Bei der Hypertriglyzeridämie handelt es sich um eine Störung des Lipidstoffwechsels, die charakteristisch vermehrt bei Adipösen auftritt. Ab einem Grenzwert von  $>180$

mg/dl gelten Triglyzeride im Serum als erhöht (Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel, Charité 2015). In den amerikanischen Leitlinien wird im Allgemeinen ein etwas niedrigerer Grenzwert von 150 mg/dl angewandt (Hegele et al., 2014). Zudem liegt oft eine verminderte HDL-Cholesterinkonzentration von unter 40mg/dl vor. (Herold, 2013)

Die PROCAM Studie kam u.a. zu dem Ergebnis, dass ein BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> das Risiko für eine Hypertriglyzeridämie verdoppelt bis verdreifacht (Assmann et al., 1997). Bei vorliegender Hypertriglyzeridämie ist das Myokardinfarkttrisiko signifikant erhöht (Cabrera et al., 2014, Nordestgaard et al., 2007). Dies sei selbst schon bei grenzwertiger LDL-Cholesterin Erhöhung bzw. HDL-Cholesterin Senkung der Fall (Assmann et al., 1997). Eine weitere mögliche Folge der Hypertriglyzeridämie, insbesondere in Kombination mit dem metabolischen Syndrom, ist die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (Torres do Rego et al., 2014).

#### **1.5.4 Obstruktives Schlafapnoe - Syndrom**

Die Schlafapnoe ist definiert als Atempause während des Schlafens mit einer Dauer von  $\geq 10$  Sekunden und mehr als 5 Wiederholungen pro Stunde (Herold, 2013). Übergewicht erhöht signifikant das Risiko, ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) zu entwickeln (Degache et al., 2013). Die OSAS Prävalenz bei morbidem Adipösen liegt bei 80% bzw. 50% bei Männern und Frauen. Eine abdominale Fettverteilung erhöht die Wahrscheinlichkeit zudem um das Zehnfache, an einem OSAS zu erkranken. (Salvador et al., 2004) Unbehandelt führt das OSAS oft zu weiteren Komorbiditäten wie dem arteriellen Hypertonus, pulmonaler Hypertonie und der Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (Herold, 2013). Ebenso lässt sich das Bestehen einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung gehäuft bei OSAS Patienten feststellen (Weingarten et al., 2012).

#### **1.5.5 Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)**

Per Definition liegt eine Leberverfettung vor, wenn sich bei >5% der Hepatozyten Lipide eingelagert haben. Sind > 66% der Hepatozyten betroffen, handelt es sich um eine hochgradige Steatose. Sofern eine zusätzliche Entzündungsreaktion mit hepatozytärer Ballonierung vorliegt, ist von einer Steatohepatitis (NASH) die Rede. Folge der Steatohepatitis kann eine Leberfibrose und -zirrhose sein. (Deutsche

Gesellschaft für Pathologie, 2009) Eine lebensgefährliche mögliche Konsequenz der Leberzirrhose ist das hepatozelluläre Karzinom (Fassio et al., 2004).

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist von der alkoholischen Fettleber v.a. durch einen maximalen Alkoholkonsum von 20g/Tag abzugrenzen (Brunt, 2001, Neuschwander-Tetri and Caldwell, 2003). Histomorphologisch gibt es kaum Unterschiede zwischen den beiden Formen der Fettlebererkrankung (Ludwig et al., 1980). Der klinische Verlauf einer NAFLD ist schwer vorherzusehen. Bei lediglich 10-20% der Patienten mit hepatischer Steatose ist eine Progredienz zur Steatohepatitis (NASH) festzustellen. (Méndez-Sánchez et al., 2007) Aus dieser entwickelt sich in weniger als 5% der Fälle eine Leberzirrhose. (Day, 2006) Dennoch handelt es sich bei dem NASH-assoziierten hepatozellulären Karzinom um eines der häufigsten und der am rapidesten ansteigenden Indikationen zur Lebertransplantation in der westlichen Welt (Wong et al., 2014). Ascha et al. kamen in einem 3 Jahres Follow-up zu dem Ergebnis, dass 12,8% der Patienten mit NAFLD-assoziiierter Leberzirrhose ein hepatozelluläres Karzinom entwickelten (Ascha et al., 2010).

#### **1.5.5.1 Prävalenz der NAFLD**

Die Prävalenz der NAFLD wird in der allgemeinen westlichen Bevölkerung zwischen 25% (Bedogni et al., 2005) und 33% (Browning et al., 2004) geschätzt. Unter einer NASH leiden vermutlich 2-3% der Bevölkerung (Neuschwander-Tetri and Caldwell, 2003). Die Daten der internationalen Adipositaschirurgie weisen aufgrund des ausgesuchten Patientenkontexts mit einem hohen BMI noch weitaus höhere Werte auf. Hier liegen die Prävalenzen von Steatosis hepatis und NASH bei 91% bzw. 37%. Leberzirrhosen werden in 1-7% der Fälle neudiagnostiziert (Machado et al., 2006).

#### **1.5.5.2 Pathogenese der NAFLD**

Day und James stellten 1998 zur Pathogenese der NASH das „two-hit“-Modell auf. Der erste „Schlag“ für die Leber war hiernach die einfache Steatose, die zur Folge hatte, dass das Organ gegenüber anderen Schädigungen empfindlicher wurde. (Day and James, 1998) Im Allgemeinen tritt eine Leberparenchymverfettung dann auf, wenn der hepatische Abbau oder Abtransport von Neutralfetten von der Zufuhr oder Synthese überstiegen wird (Dancygier, 2006). Prinzipiell gibt es vier Prozesse, die zu einer hepatischen Steatose führen können: 1) vermehrte Aufnahme freier Fettsäuren

(aus der Nahrung oder dem Körperfettgewebe), 2) vermehrte Synthese freier Fettsäuren in der Leber, 3) verminderte  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren und 4) verminderte Synthese von Lipoproteinen zum Abtransport der Lipide (Burt et al., 1998).

Darüber hinaus steht die NAFLD in engem Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom. Marchesini et al. beschrieben 2003 in einer Studie, dass 88% ihrer NASH-Patienten gleichzeitig an einem metabolischen Syndrom litten. Das Risiko bei Vorhandensein des metabolischen Syndroms eine Leberfibrose zu entwickeln, war um das 3,5fache erhöht. (Marchesini et al., 2003) Im Rahmen des metabolischen Syndroms scheint besonders der Diabetes mellitus Typ 2 und die Insulinresistenz eine zentrale Rolle bei der NAFLD-Entstehung einzunehmen (Chitturi et al., 2002, Pagano et al., 2002, Sanyal et al., 2001, Davila et al., 2005). Chitturi et al. stellten bei 95% ihrer untersuchten NASH Patienten eine Insulinresistenz fest (Chitturi et al., 2002). Ursache ist u.a. die bei Insulinresistenz erhöhte Konzentration freier Fettsäuren im Blut, da trotz erhöhter Insulinspiegel die Lipolyse im Fettgewebe gesteigert wird. Zudem ist die muskuläre Glukoseaufnahme gemindert. In der Folge gibt es durch die Insulinresistenz eine erhöhte Glukose- und Fettsäurekonzentration, die von den Hepatozyten aufzunehmen ist. (Dancygier, 2006) Eine weitere Folge chronischer Hyperinsulinämie ist die verminderte Synthese von Apolipoprotein B 100 und dem damit verbundenen geminderten VLDL-assoziierten Lipidtransport aus den Hepatozyten (VLDL, very low density lipoprotein) (Charlton et al., 2002).

Eine Fall-Kontroll-Studie aus den USA kam zu dem Ergebnis, dass Diabetes als unabhängiger Risikofaktor zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms gesehen werden kann und das Risiko um das 2-3fache erhöht (Davila et al., 2005).

Darüber hinaus konnte bei der NASH ein signifikanter Anstieg apoptotischer Hepatozyten festgestellt werden, der sogar größer als bei alkoholischer Lebererkrankung war (Feldstein et al., 2003).

### **1.5.5.3 Diagnostik der NAFLD**

Klinisch bleibt die NAFLD in den meisten Fällen asymptomatisch. Der Gold-Standard in der Diagnostik ist nach wie vor die Leberbiopsie. Besonders zur Diagnosesicherung und Differenzierung zwischen reversibler hepatischer Steatose und progredienter Steatohepatitis ist die Biopsie bislang essenziell. (Deutsche Gesellschaft für Pathologie, 2009) Um die klinischen Risiken einer Leberbiopsie zu vermeiden, gibt es fortwährende Bestrebungen, weniger invasive Maßnahmen und

Scores zur Diagnostik der NAFLD zu entwickeln. Ein klinisch oft angewandtes Mittel in der Fettleber-Diagnostik ist die Sonographie (Rumack et al., 2011). Ebenfalls zur Ultraschall-Elastographie, einem etwas neueren Verfahren, bei dem die Lebersteifigkeit gemessen wird, gibt es einige Studien. Sowohl die Sonographie als auch die Elastographie zeigen gute Ergebnisse bei der Diagnostik fortgeschrittener Fettlebererkrankungen (Bril et al., 2015, Bonekamp et al., 2009). Die Sonographie ist bei geringerem Leberfettanteil weniger sensitiv (Bril et al., 2015). Von Nachteil bei der Elastographie sind fehlende Graduierungsmöglichkeiten und Ungenauigkeiten bei der Erfassung gering- und mäßiggradiger Fibrose. Zudem unterliegen beide Verfahren signifikanten Störungen durch den Einfluss extrahepatischer Faktoren wie Aszites oder Adipositas. (Friedrich-Rust et al., 2008, Castera et al., 2008, Haberkorn et al., 1991)

Ein weiterer Ansatz nicht-invasiver Diagnostik der NAFLD sind laborchemische Algorithmen. Hierzu wurden bereits verschiedene Testverfahren wie der „FIB-4 Score“ (Sterling et al., 2006) oder der „NAFLD fibrosis score“ (Angulo et al., 2007) veröffentlicht. Bei beiden Tests werden u.a. die AST-und ALT-Blutserumwerte, die Thrombozytenzahl und das Patientenalter in einer Formel erfasst und aufgrund dessen der Grad einer NAFLD abgeschätzt (Sterling et al., 2006).

Zur Abgrenzung einer alkoholischen von einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung wurde der „ALD/NAFLD Index (ANI)“ propagiert. Hierbei wird das MCV (mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten), der AST-und ALT-Serumwert sowie Größe und Gewicht des Patienten berücksichtigt. (Conigrave et al., 2002) Zudem deutet ein AST/ALT-Verhältnis von  $>1$  auf eine alkoholische Genese der Fettleber hin (Deutsche Gesellschaft für Pathologie, 2009). Ein klinisch oft durchgeführtes Modell zur Bestimmung des Schweregrades einer Lebererkrankung ist der MELD-Score (Model of End-Stage Liver Disease). Es werden hierbei die Serumwerte von Kreatinin, Bilirubin und der INR einbezogen. Der MELD-Score wird vor allem zur Ermittlung der Transplantationsbedürftigkeit eines Patienten angewandt. (Chalasani et al., 2002)

Trotz vieler Versuche, einen einheitlichen laborchemischen Algorithmus, sowie Untersuchungsmethoden zur nicht-invasiven Diagnostik der NAFLD zu entwickeln, ist es bisher noch nicht möglich, ohne Biopsie eine verlässliche Diagnose zu stellen (Deutsche Gesellschaft für Pathologie, 2009). Die histopathologische Beurteilung des Probenmaterials erfolgt i.d.R. nach dem sog. Brunt Score. Aus dem Grad der Leberverfettung, Entzündungs- und hepatozellulären Schädigungszeichen wird

semiquantitativ der NASH-Aktivitäts-Score (NAS) ermittelt. Ein NAS-Wert von  $\geq 5$  wird als definitive Steatohepatitis gewertet. NAS-Werte von 3-4 sind als fragliche Steatohepatitis einzuordnen und bei Werten von 0-2 ist eine Steatohepatitis definitiv auszuschließen. (Brunt et al., 1999)

#### **1.5.5.4 Therapie der NAFLD**

Grundsätzlich ist bei übergewichtigen NAFLD Patienten eine Veränderung der Lebensgewohnheiten mit mehr körperlicher Bewegung, gesünderer Ernährung und einer Gewichtsabnahme anzustreben. Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass bereits eine Gewichtsreduktion von 7-10% zur signifikanten Besserung einer NASH führen kann (Promrat et al., 2010, Harrison et al., 2009). Eine Progression der Lebererkrankung kann hierdurch verhindert werden (Mcpherson et al., 2014) und es kommt zu einer verbesserten Insulinsensitivität (Harrison et al., 2009). Tendler et al. beobachteten den Effekt einer kohlehydratarmen Diät über einen Zeitraum von 6 Monaten und legten einen signifikanten Gewichtsverlust sowie eine verbesserte Histologie der NAFLD dar (Tendler et al., 2007). Schon nach einer 6 wöchigen kalorienarmen Diät konnte eine Verminderung hepatischer Insulinresistenz um 40% und weniger Fetteinlagerungen in der Leber festgestellt werden (Viljanen et al., 2009).

Regelmäßige körperliche Bewegung führt darüber hinaus auch unabhängig von einer Gewichtsabnahme zur Reduktion intrahepatischer Triglyzeride (Sullivan et al., 2012). Dies lässt sich ebenfalls mit einer verbesserten hepatischen Insulinsensitivität (Van Der Heijden et al., 2010) und dem positiven Effekt von Bewegung auf eine bestehende Insulinresistenz erklären (Kirwan et al., 2009).

Problematisch ist, dass die Veränderung von Lebensgewohnheiten für viele der betroffenen Patienten eine große Herausforderung darstellt und die Umsetzung oft nicht eingehalten wird (Centis et al., 2013, Frith et al., 2010). Bei Patienten, die durchkonservative Behandlungsverfahren unzureichend Gewicht verloren haben, stellt die Adipositaschirurgie oft den einzigen Ausweg dar. Bariatrische Operationen nehmen somit ebenfalls eine wichtige Rolle in der Gewichtsreduktion adipöser Patienten ein. Zahlreiche Studien belegen verbesserte Leberhistologien nach bariatrischen Operationen (Klein et al., 2006, Dixon et al., 2004). Mathurin et al. stellten hierzu 2009 eine Langzeitstudie mit 380 Patienten vor. Den Patienten wurden jeweils perioperativ, 1 Jahr und 5 Jahre nach der bariatrischen Operation Leberproben entnommen. Insgesamt nahm der Anteil der Patienten mit Steatosis

hepatitis und NASH deutlich ab. Eine zuvor bestehende Leberfibrose schritt allerdings weiter fort. Die größte histopathologische Verbesserung konnte ein Jahr nach der Operation festgestellt werden, hielt aber auch meist bis zu der Kontrolle nach 5 Jahren an. (Mathurin et al., 2009) Die Rolle bariatrischer Operationen in der Therapie der NAFLD ist somit noch nicht endgültig geklärt. Während die meisten Autoren eine Verbesserung der Leberpathologien registrierten (Stratopoulos et al., 2005), gibt es auch einzelne Studien, in denen ein Fortschreiten der Leberfibrose festgestellt wurde (Chavez-Tapia et al., 2010).

Die zentrale Rolle des Diabetes mellitus Typ 2 und der Insulinresistenz in der Pathogenese der Leberverfettung geben Hinweise darauf, in der Therapie der NAFLD beim metabolischen Syndrom anzuknüpfen (Kotronen et al., 2008). Mcpherson et al. kamen in einer Studie zu dem Ergebnis, dass 80% ihrer NAFLD Patienten, bei denen eine Progression der Leberfibrose festgestellt wurde, Diabetiker waren (Mcpherson et al., 2014). In der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 gibt es Beobachtungen, dass sich das orale Antidiabetikum Metformin positiv auf den Verlauf einer NAFLD auswirken kann. Bei Metformin-Gabe wurde seltener ein hepatozelluläres Karzinom festgestellt (Donadon et al., 2009). Dies hängt vermutlich mit der Wirkung des Medikaments zusammen, u.a. einen Zellzyklusarrest in der G0/G1 Phase zu induzieren und damit eine Hepatomazellproliferation zu inhibieren (Chen et al., 2013).

Ebenso gibt es zu Pioglitazone, einem Insulin Sensitizer, einige Studien bezüglich dessen Wirkung auf die NAFLD. Pioglitazone scheint sich positiv auf die hepatische Inflammation, Steatose und das Serum-AST und -ALT Level auszuwirken (Sanyal et al., 2010, Belfort et al., 2006). Diese Effekte wurden auch bei Nicht-Diabetikern beobachtet (Aithal et al., 2008). Eine mögliche Wirkung auf die Leberfibrose ist allerdings umstritten (Sanyal et al., 2010, Belfort et al., 2006, Aithal et al., 2008).

Ein weiterer Ansatz ist die Gabe von Vitamin E, das sich positiv auf den oxidativen Stress der Hepatozyten auswirken soll. Sanyal et al. untersuchten dessen Wirkung auf bestehende NASH und kamen zu dem Ergebnis, dass Vitamin E im Vergleich zu der Placebo Kontrollgruppe zu einer signifikanten Besserung der Leberhistologie führte. (Sanyal et al., 2010) Dieses Ergebnis wurde ebenso von anderen Studien gestützt (Hasegawa et al., 2001, Harrison et al., 2003).

Darüberhinaus wird die Wirkung von anderen Stoffen wie der Ursodesoxycholsäure und der Omega-3 Fettsäure diskutiert. Allerdings konnte bei der Ursodesoxycholsäure bisher kein Vorteil im Vergleich zu einem Placebo

nachgewiesen werden (Lindor et al., 2004). Omega-3 Fettsäure scheint positive Effekte auf die Leberhistologie zu haben (Ding et al., 2014).

Zusammenfassend gibt es einige Ansätze, die NAFLD zukünftig medikamentös zu behandeln, allerdings sind die Behandlungsoptionen größtenteils noch nicht ausgereift. Eine Lebensstilintervention in Form von einer Reduktion des Körperfettanteils und regelmäßiger Bewegung sollte nach wie vor primär angestrebt werden, da dies eine sehr effektive Therapie darstellt (Chalasani et al., 2012). Für Patienten, bei denen konservative Therapiemaßnahmen erfolglos bleiben, gibt es zudem die Möglichkeiten der bariatrischen Operationen, die sich ebenfalls durch eine Gewichtsabnahme meistens positiv auf eine NAFLD auswirken (Mathurin et al., 2009).

## **1.6 Therapie der Adipositas**

Laut evidenzbasierter Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft besteht die Therapieindikation für Übergewicht und Adipositas ab einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m<sup>2</sup>, wenn zusätzlich eine der folgenden Bedingungen vorliegt:

- eine Adipositas-assoziierte Begleiterkrankung (arterieller Hypertonus, Typ-2 Diabetes etc.)
- abdominale Adipositas oder
- ein hoher psychosozialer Leidensdruck.

Ab einem BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> besteht die Behandlungsindikation ohne weitere Bedingungen. Bei konsumierenden Erkrankungen (z.B. Tumore, AIDS) und einer bestehenden Schwangerschaft soll die Fettleibigkeit nicht behandelt werden. Zudem sollte eine langfristige Gewichtsstabilisierung angestrebt werden, da die Adipositas eine chronische Erkrankung mit hoher Rezidivneigung ist. (Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V., 2014)

### **1.6.1 Konservative Adipositastherapie**

Grundlage der konservativen Adipositastherapie ist ein Basisprogramm bestehend aus Bewegungs-, Ernährungs-, und Verhaltenstherapie. Das Gewichtsmanagement lässt sich in eine Phase der Gewichtsreduktion und der Gewichtserhaltung unterteilen. (Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V., 2014) Faktoren für eine langfristige Gewichtserhaltung sind u.a. eine energie- und fettreduzierte Kost, konstantes Ernährungsverhalten, regelmäßige Gewichtsselbstkontrolle und körperliche Betätigung (Klem et al., 1997). Curioni und Lourenço beschrieben einen

sehr viel größeren Erfolg in der Gewichtsabnahme bei einer Kombination aus Diät und Bewegung im Vergleich zur Diät allein. Es konnte dadurch sowohl initial als auch längerfristig nach 1 Jahr bis zu 20% mehr Gewicht abgenommen werden (Curioni and Lourenço, 2005).

Bei Auswertungen des amerikanischen Gewichtskontrollregisters an 2700 Personen stellte sich heraus, dass besonders eine niedrigkalorische Diät mit geringem Fettkonsum vor einer Gewichtszunahme schützt (Phelan et al., 2006). Die Kohlenhydrataufnahme scheint dabei laut Deutscher Gesellschaft für Ernährung für das Körpergewicht weniger relevant zu sein (Hauner et al., 2012). Des Weiteren sollten Fast Food (Phelan et al., 2006), kalorienhaltige Getränke (Chen et al., 2009) und Alkohol (Breslow and Smothers, 2005) vermieden werden. Lebensmittel mit geringer Energiedichte (kcal/g Lebensmittel) wie Suppen, Obst und Gemüse können bei erhaltender Sättigung das Körpergewicht effektiv senken (Rolls et al., 2005).

Bezüglich körperlicher Aktivität sollte sich zur Gewichtsabnahme > 150min/Woche bewegt werden (Donnelly et al., 2009). Um hierbei einen möglichst großen Effekt hinsichtlich Körperfettabnahme, BMI und Bauchumfang zu erreichen, sollten vor allem ausdauerorientierte Bewegungsformen ausgeführt werden (McTiernan et al., 2007). Tägliche Aktivitäten wie Fahrradfahren zur Arbeit und Treppensteigen statt Fahrstuhlfahren haben in Untersuchungen ähnliche Effekte gezeigt wie ein forciertes Sportprogramm (Andersen et al., 1999). Neben der Empfehlung ausdauerorientierte Bewegungsformen auszuführen, gibt es zudem den Ansatz eines möglichst großen Muskelaufbaus. Es konnte dabei gezeigt werden, dass die Muskulatur ebenfalls einen großen Einfluss auf die Energiebalance des Körpers hat. (Yang et al., 2014)

Neben Diät und Bewegung wird laut evidenzbasierter Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Adipositas eine Verhaltenstherapie als wesentlicher Bestandteil der Gewichtsreduktionsprogramme angesehen (Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V., 2014). Eine begleitende Verhaltenstherapie kann die Gewichtsreduktion unterstützen (Anderson et al., 2011). Sie gliedert sich in der Regel in Lebensstilinterventionen und kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlungsmethoden. Es sollten nach Möglichkeit verschiedene Elemente enthalten sein. Die Einübung eines flexibel kontrollierten Ess- und Bewegungsverhaltens, einer Stimuluskontrolle und Rückfallpräventionen können Inhalte der Therapie sein.

Trotz genannter konservativer Therapieprogramme wird von vielen Übergewichtigen und Adipösen keine langfristige Gewichtsreduktion erreicht. Die Rückfallquote ist sehr hoch. Laut Wing und Phelan sind es nur 20% der Übergewichtigen, die in einem

Zeitraum von 1 Jahr mindestens 10% ihres vorigen Körpergewichts reduzieren und halten. Das Risiko einer erneuten Gewichtszunahme sinkt, wenn das Gewicht bereits 2-5 Jahre gehalten werden kann. (Wing and Phelan, 2005)

## **1.6.2 Chirurgische Adipositas therapie**

Eine weitere Option der Adipositas therapie stellt die bariatrische Chirurgie dar. Eine schwedische Studie zur Effektivität bariatrischer Operationen kam zu dem Ergebnis, dass nach 2 und 10 Jahren 23,4% bzw. 16,1% des Ausgangsgewichts reduziert und somit signifikant mehr Gewicht abgenommen werden konnte als durch konservative Behandlungsmethoden. Darüber hinaus sank die Rate an Komorbiditäten wie Diabetes und der Hypertriglyzeridämie. Es fiel den operierten Patienten auch leichter eine Lebensstilintervention in Form von körperlicher Bewegung und geringerer Energieaufnahme durchzuführen. (Sjöström et al., 2004)

### **1.6.2.1 Indikationen und Kontraindikationen der Adipositaschirurgie**

Laut evidenzbasierter Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie kommt eine bariatrische Operation generell dann in Frage, wenn durch intensive multimodale, konservative Behandlungsmethoden das Therapieziel nicht erreicht wurde (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2010). Falls also nach 6-monatigen konservativen Therapiemaßnahmen bei einem BMI von  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  bzw. einem BMI von  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  mit Komorbiditäten weniger als 10% des Ausgangsgewichts reduziert werden konnte, kann eine Operation in Erwägung gezogen werden. In Ausnahmefällen kann eine bariatrische Operation auch ohne vorangegangene konservative Maßnahmen durchgeführt werden, wenn durch die Begleitumstände eine konservative Therapie ohne Aussicht auf Erfolg ist. Dies ist beispielsweise bei extrem hohem Insulinbedarf oder kompletter Immobilität der Fall. Zudem besteht eine primäre Operationsindikation ab einem BMI  $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ . Bei chronischen Erkrankungen, instabilen psychopathologischen Zuständen, konsumierenden und neoplastischen Erkrankungen und bei Krankheiten im Allgemeinen, die durch den postoperativen katabolen Stoffwechsel verschlechtert werden könnten, sollte nicht operiert werden. (Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V., 2014)

### **1.6.2.2 Bariatrische Operationsmethoden**

Im Allgemeinen wird in der Adipositaschirurgie zwischen restriktiven, malabsorptiven und Kombinationsverfahren unterschieden. Die Verfahren unterscheiden sich hinsichtlich Reversibilität, Gewichtsverlust und Komplikationsrate im Kurz- und Langzeitverlauf.

#### **1.6.2.2.1 Restriktive Operationen**

Restriktive Operationsverfahren zielen prinzipiell darauf ab, das Magenvolumen zu verkleinern. Das verminderte Fassungsvermögen des Magens bedingt ein sehr früh einsetzendes Sättigungsgefühl. Die dadurch bedingte geringere Nahrungsaufnahme führt langfristig zum gewünschten Gewichtsverlust. Zu den restriktiven Verfahren gehören u.a. der Schlauchmagen (Sleeve Gastrektomie), der Magenballon und das Magenband (Gastric Banding) (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2010).

##### **1.6.2.2.1.1 Schlauchmagen (Sleeve Gastrektomie)**

Bei der Schlauchmagenbildung handelt es sich um ein restriktives, irreversibles Verfahren. Es wird mit Hilfe eines Klammernahtgerätes der Magenfundus reseziert und ein ca. 4 cm breiter Magenschlauch gebildet (Novell et al., 2013). Das Magenantrum, die kleine Kurvatur und der Pylorus werden bei der Resektion ausgespart, sodass die natürliche Magenpassage erhalten bleibt. Die Gewichtsabnahme erfolgt über das geringere Füllungsvolumen des Magens. (Gagner and Rogula, 2003) Darüber hinaus hat das Verfahren Auswirkungen auf die gastrointestinale Hormon- und Magensäurebildung, da eine Restriktion der Fundus- und Korpusanteile erfolgt. Der dadurch bedingte verminderte Ghrelin-Plasmaspiegel wirkt zusätzlich appetitsenkend. (Karamanakos et al., 2008)

Besonders bei morbid adipösen Hochrisikopatienten stellt die Schlauchmagenbildung ein eigenständiges Operationsverfahren dar (Almogly et al., 2004). Nach einem Jahr können ca. 60% des Übergewichts (Excess Weight Loss, EWL) reduziert worden sein (Nocca et al., 2008, El Char et al., 2014). Zudem werden Schlauchmagenoperationen durchgeführt, um umfangreichere Folgeoperationen wie den Magenbypass oder die Biliopankreatische Diversion als zweizeitigen Eingriff durchzuführen (Milone et al., 2005). Auf diese Weise lässt sich das Gesamtrisiko der Folgeoperationen senken (Regan et al., 2003).

Mögliche Komplikationen sind u.a. Nahtinsuffizienzen, Magenischämien, Nachblutungen aus der Klammernahtreihe, prolongiertes postoperatives Erbrechen (Himpens et al., 2006) und langfristig Magendilatationen (Langer et al., 2006).

#### **1.6.2.2.1.2 Laparoskopisches Magenband (Gastric Banding, LGB)**

Bei der Magenbandoperation wird ein Silikonband um den oberen Magenanteil gelegt. Mit Hilfe eines Kalibrierungsballons, der über eine Magensonde von unten gegen den Ösophagus gezogen wird, kann das Silikonband direkt unter dem gastro-oesophagealen Übergang platziert werden. (Novell et al., 2013) Auf diese Weise wird ein sog. Magenpouch geschaffen, der die mögliche Nahrungsaufnahme erheblich einschränkt. Es besteht die Möglichkeit das Silikonband über ein Portsystem an der oberflächlichen Bauchdecke mit Flüssigkeit aufzufüllen und so die Magenrestriktion zu justieren. (Brunicardi et al., 2005) Bei dem Magenband handelt es sich um ein reversibles Operationsverfahren. Nach einem Jahr kann mit einer Übergewichtsreduktion (EWL) von etwa 40% gerechnet werden (Wang et al., 2013). Problematisch ist die hohe Langzeitkomplikationsrate, die bei ca. 30% liegt (Suter et al., 2006, Wang et al., 2013). Es handelt sich hierbei häufig um Band- oder Katheter-assoziierte Komplikationen. Des Weiteren kann ein inadäquater Gewichtsverlust durch Magenpouchdilatation auftreten. (Suter et al., 2006) Daher wird das Gastric Banding weltweit immer seltener durchgeführt (Stroh, 2014).

#### **1.6.2.2.2 Malabsorptive- und Kombinationsmethoden**

Malabsorptive Operationsverfahren zielen auf eine verminderte intestinale Nährstoffaufnahme ab. Dies kann u.a. durch Umgehung des Duodenums und einer verminderten Darmpassage induziert werden. (Brunicardi et al., 2005) Zudem gibt es Kombinationsverfahren, die malabsorptive mit restriktiven Verfahren verbinden. Eine häufige Methode der Kombinationsverfahren ist der Roux-en-Y Magenbypass (RYGB). (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie, 2010)

##### **1.6.2.2.2.1 Laparoskopischer Roux- en-Y Magenbypass (RYGB/LRYGB)**

Beim Roux-en-Y Magenbypass handelt es sich um ein häufig angewandtes, allgemein akzeptiertes Standardverfahren, das heutzutage vornehmlich nach der Technik von Wittgrove durchgeführt wird (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie, 2010). Diese zeichnet sich vor allem durch einen relativ kleinen

proximalen Magenpouch aus (Wittgrove and Clark, 2000). Der Magenpouch ist ein kleinkurvaturseitiger abgetrennter Magenanteil, der die Verbindung zum Ösophagus beibehält. Der größere Magenanteil verbleibt in situ und von der Nahrungspassage ausgeschlossen. Im Folgenden wird der Dünndarm durchtrennt und in einen biliopankreatischen und einen alimentären Schenkel unterteilt. Der alimentäre Schenkel wird mit dem Magenpouch verbunden. Die beiden Schenkel werden per Fußpunktanastomose vereinigt. Erst ab dieser Zusammenführung zum gemeinsamen Dünndarmschenkel wird die Nahrung den Verdauungssäften zugeführt und die Nährstoffe können aufgenommen werden. (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie, 2010) Während ein möglichst kurzer gemeinsamer Dünndarmschenkel zu mehr Gewichtsverlust führt, werden hierbei auch signifikant häufiger malabsorptive Spätkomplikationen verzeichnet (Brolin et al., 2002). Die biliopankreatische Schlinge hat in der Regel eine Länge von 50-100cm wogegen die alimentäre bei 100-250cm liegt (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie, 2010). Ein Jahr nach der Operation kann beim Roux-en-Y Magenbypass eine Gewichtsreduktion von bis zu 70% des Übergewichts (Excess Weight Loss) erreicht werden (DeMaria et al., 2002).

Die Komplikationsrate liegt bei bis zu ca. 23% (Parikh et al., 2006). Ein offenchirurgisches Vorgehen im Sinne einer Laparotomie führt zu einer höheren Komplikations- und Mortalitätsrate sowie einem längeren postoperativen Krankenhausaufenthalt. Mögliche Komplikationen sind u.a. oberflächliche und tiefe Wundinfektionen, Sepsis, Pneumonie, akutes Nierenversagen und Lungenembolien bzw. tiefe Beinvenenthrombosen. Hingegen werden beim laparoskopischen Vorgehen etwas häufiger Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen und Dehiszenzen der gastralen Klammernahtreihe verzeichnet. (Lancaster and Hutter, 2008)

Der RYGB und die Sleeve Gastrektomie sind aktuell in Deutschland die am häufigsten durchgeführten bariatrischen Operationsverfahren. Beide Verfahren werden etwa gleich oft angewandt (RYGB 46,8%, SG 43,7%). (Stroh, 2014)

#### **1.6.2.2.2 Biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch (BPD-DS)**

Bei der biliopankreatischen Diversion mit duodenalem Switch handelt es sich um eine Kombination aus Malabsorption und Restriktion. Zunächst erfolgt eine Magenresektion zum Schlauchmagen mit einem Volumen von 100-120ml (Hess, 2003). Ähnlich wie beim Roux-en-Y Magenbypass gibt es einen biliopankreatischen

und einen alimentären Dünndarmschenkel. Das Duodenum wird ca. 3cm aboral des Pylorus und der Dünndarm 250cm oral der Ileozökalklappe durchtrennt. Anschließend wird eine Anastomose zwischen dem aboralen Dünndarmschenkel und dem postpylorischen Duodenum gebildet. Der biliopankreatische Schenkel wird ca. 100cm oral der Ileozökalklappe per Fußpunktanastomose mit dem alimentären Schenkel verbunden und somit die Verdauungssäfte der Nahrung zugeführt. (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie, 2010) Um einen ausreichenden Gewichtsverlust zu bewirken, sollte der gemeinsame Dünndarmschenkel 100cm nicht überschreiten (McConnell et al., 2005).

Zwei Jahre nach der Operation kann um die 74% des Übergewichts (Excess Weight Loss) reduziert worden sein (Rabkin, 1998). Somit handelt es sich bezüglich des Gewichtsverlusts bei der biliopankreatischen Diversion mit duodenalem Switch um das effektivste Verfahren zur Gewichtsreduktion, wobei Langzeitkomplikationen aufgrund der ausgeprägten Malabsorption zu beachten sind (Parikh et al., 2006, Rabkin et al., 2003). Dies bedingt eine strenge Indikationsstellung für das Verfahren, das bei sehr hohem BMI und ausgeprägten Komorbiditäten Einsatz finden sollte. Sowohl international als auch in Deutschland wird die BPD-DS nur in geringer Fallzahl von 1-2% durchgeführt. (Stroh, 2014) Die Komplikationsrate bei laparoskopischer biliopankreatischer Diversion liegt im Vergleich zum Magenbypass etwas höher bei bis zu 25%. Diese beinhaltet u.a. Anastomosen- und Nahtinsuffizienzen oder Strikturen am proximalen Duodenum, Lungenembolien und tiefe Beinvenenthrombosen (Rabkin et al., 2003).

### **1.6.3 Komplikationen in der Adipositaschirurgie**

In den Leitlinien der Adipositaschirurgie gibt es eine Übereinkunft darüber, dass die zuvor genannten bariatrischen Operationsmethoden nach Möglichkeit laparoskopisch durchgeführt werden sollen (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie, 2010). Dies liegt darin begründet, dass bei laparoskopischem Vorgehen eine signifikant geringere Komplikations- und Mortalitätsrate sowie ein kürzerer Krankenhausaufenthalt verzeichnet wurde (Masoomi et al., 2012, Lancaster and Hutter, 2008). Bezogen auf den Roux-en-Y Magenbypass gab es eine 2008 veröffentlichte Studie von Lancaster und Hutter, die laparoskopische mit offener Operationsmethode verglich. Es wurden insgesamt 5.777 Patienten einbezogen. Die Patienten hatten nach offener Laparotomie einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt (durchschnittlich 3 vs. 2 Tage;  $p < 0.0001$ ), eine höhere

Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ (0.79% vs. 0.17%;  $p = 0.002$ ) und litten an signifikant mehr Komplikationen (13.18% vs. 6.69%;  $p < 0.0001$ ). Zu den häufiger beobachteten Komplikationen nach offener Operation zählten u.a. Wundinfektionen, Wunddehiszenzen, Pneumonien, Lungenembolien, Thrombosen und Sepsis. (Lancaster and Hutter, 2008) Darüber hinaus sind mögliche Komplikationen bei offener und laparoskopischer Operation: Harnwegsinfekte, Blutungen (Lancaster and Hutter, 2008), Leckagen der Klammernahtreihe (Silecchia et al., 2006), Erbrechen (Himpens et al., 2006), Anastomoseninsuffizienzen (Gracia et al., 2007), Anastomosenstenosen (Swartz et al., 2006), Ileus (Masoomi et al., 2012) und Diarrhöen (Søvik et al., 2013).

Nach Magenbypass und BPD-DS besteht das erhöhte Risiko einer Gallensteinerkrankung (Wattchow et al., 1983). Um die 30% der Patienten entwickeln 6 Monate postoperativ Gallensteine (Sugerman et al., 1995, Shiffman et al., 1993). Eine mögliche Prophylaxe stellt die orale Gabe von Ursodesoxycholsäure dar (Sugerman et al., 1995).

Langfristig besteht besonders nach den malabsorptiven Operationsverfahren die Gefahr, Mangelerscheinungen zu entwickeln. Vitamine und Mineralien wie Vitamin B12, Thiamin, Folsäure, Vitamin D und Eisen werden von einigen Patienten postoperativ nicht mehr ausreichend resorbiert. (Crowley and Olson, 1983, MacLean et al., 1983, Coupaye et al., 2009, Slater et al., 2004) Aus diesem Grund sollten abhängig vom Operationsverfahren nach Roux-en-Y Magenbypass und der BPD-DS regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt und eine Nährstoffsupplementierung erwogen werden (Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie, 2010). Insgesamt ist laut einer Studie von Aminian et al. bei Typ 2-Diabetespatienten das Operationsrisiko des laparoskopischen Roux-en-Y Magenbypass vergleichbar niedrig mit dem Risiko von häufig durchgeführten Operationen wie der laparoskopischen Cholezystektomie oder Hysterektomie. Hingegen bestehe bei Operationen aufgrund der Folge von Diabetes (z.B. kardiovaskuläre Operationen) ein zehnmal höheres Operationsrisiko als beim RYGB. Somit sei eine frühe Intervention in Form des laparoskopischen RYGB bei Diabetespatienten sicherer und vorteilhafter als die Folgeoperationen bei Voranschreiten der Erkrankung. (Aminian, 2015)

## **2. Fragestellung**

Wie zuvor beschrieben, gibt es eine steigende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas (Mensink et al., 2013). Vergesellschaftet mit der Adipositas leiden immer mehr Menschen an metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen. Auch die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung steht in engem Zusammenhang mit der Adipositas und dem metabolischen Syndrom (Marchesini et al., 2003).

Während die meisten Folgeerkrankungen der Adipositas bzgl. Diagnostik und Therapie bereits einem internationalen Standard unterliegen, gibt es zur nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung noch viele Unklarheiten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung in unserer Kohorte morbid adipöser bariatrischer Patienten aufzuzeigen und darüber hinaus deren Einfluss auf den direkten perioperativen sowie den postoperativen Verlauf zu ermitteln.

Darüber hinaus sollten etwaige Risikofaktoren und Hinweise für das Vorliegen einer Lebererkrankung bei diesem speziellen Patientenkollektiv der Adipositaschirurgie identifiziert werden.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Datenerhebung**

#### *Patientenselektion*

Es erfolgte eine retrospektive Sichtung der Patienten, die im Adipositaszentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgrund einer krankhaften Adipositas operiert wurden und bei denen intraoperativ aufgrund des makroskopischen Befundes eine Leberbiopsie entnommen wurde. Die primären Operationsindikationen unterlagen den deutschen Richtlinien der Adipositaschirurgie (Runkel et al., 2011). Es wurden ebenso Patienten mit Revisionsoperationen nach primären bariatrischen Operationen mit in die Studie einbezogen. Perioperativ und bis zu 30 Tage nach der Operation wurden alle aufgetretenen Komplikationen erfasst. Hierzu wurden die Daten der Operationsprotokolle, des postoperativen Krankenhausaufenthalts, der regulären Nachsorgekontrolle, sowie eventueller Vorstellungen in der Notaufnahme ausgewertet. Die Ereignisse wurden in chirurgische (als direkte Folge der Operation),

pulmonale, kardiovaskuläre und andere unterteilt. Alle erfassten Patienten gaben ihr ausdrückliches Einverständnis, dass ihre Daten zu Forschungszwecken verwendet werden dürfen.

### *Leberhistologie*

Eine Leberhistologie wurde angestrebt, wenn die Leber intraoperativ abnormal erschien. Hierzu führten die Chirurgen am Ende der Operation eine Keilresektion am linken Leberlappen durch.

Die Diagnostik der intraoperativ gewonnenen Leberprobe erfolgte durch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Als diagnostisches Mittel wurde hierbei unter anderem der NAFLD Aktivitäts-Score (NAS) von Kleiner et al. angewandt. Dieser reicht von 0 bis 8 und erfasst u.a. eine Steatose, Inflammation und Ballonierung der Hepatozyten. (Kleiner et al., 2005) Eine  $NAS \geq 5$  zählt als Grenzwert für eine definitive Steatohepatitis. Zur statistischen Auswertung wurden alle Patienten in vier histologische Gruppen kategorisiert: normales Lebergewebe (mit  $<5\%$  Steatose), hepatische Steatose mit oder ohne Zeichen einer Fibrose, Fibrose mit oder ohne Zeichen einer Zirrhose.

### *Begleiterkrankungen*

Patientenbezogene Informationen wurden v.a. den Dokumentationen der präoperativen interdisziplinären Adipositasprechstunde entnommen. Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen: Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonus, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und die Hypertriglyzeridämie gelegt. Ein psychosomatisches Gutachten gab Aufschluss über mögliche Substanz- und Alkoholabhängigkeiten.

## **3.2 Einschlusskriterien**

Es wurden retrospektiv alle Patienten erfasst, die in dem Zeitraum von Januar 2012 bis Juni 2014 im Adipositaszentrum des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bariatrisch operiert wurden und bei denen intraoperativ eine Keilbiopsie der Leber entnommen wurde. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation  $\geq 18$  Jahre alt. Als Grundlage zum Studieneinschluss diente neben dem Operationsprotokoll das Vorliegen eines intraoperativ gewonnenen histopathologischen Leberbefundes und die Einverständniserklärung an der Studie teilzunehmen. Eine alkoholbedingte

Lebererkrankung zählte als Ausschlusskriterium der Studie und konnte mithilfe des psychosomatischen Gutachtens weitgehend ausgeschlossen werden.

### **3.3 Statistische Auswertung**

Die Daten wurden mithilfe des Programms *Microsoft Office Excel 2007* tabellarisch erfasst und mittels IBM SPSS ausgewertet. Patientencharakteristika wurden in Form von kontinuierlichen Variablen als Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung (SD) dargestellt. Kategoriale Variablen wurden durch prozentuale Häufigkeiten erfasst. Die Charakteristika wurden durch den Chi-Quadrat Test oder den Exakten Fisher-Test mit den histologischen Gruppen und dem NAFLD Aktivitäts-Score verglichen.

Peri- und postoperative Ereignisse wurden in Komplikationen insgesamt, chirurgische, pulmonale, kardiovaskuläre und andere Komplikationen unterteilt. Mittels dieser Variablen wurde der prozentuale Anteil der Patienten, die eine oder mehr Komplikationen erlitten, mit den histologischen Gruppen und den NAS Gruppen verglichen. Hierzu wurde ebenfalls der Exakte Fisher-Test angewandt. Ein p-Wert von kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patientencharakteristika**

Es wurden insgesamt 310 Patienten im Zeitraum von Januar 2012 bis Juni 2014 im Adipositaszentrum des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf identifiziert, bei denen im Rahmen einer bariatrischen Operation eine Leberprobe entnommen wurde. Acht Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Dies erfolgte wegen anderer Formen von Lebererkrankungen (n=2, ein Patient mit primär biliärer Zirrhose, ein Patient mit Hepatitis), fehlendem Einverständnis an wissenschaftlichen Studien teilzunehmen (n=3), oder inadäquater Leberprobe (n=3).

Es gab mehr weibliche (n=209/69,2%) als männliche Patienten (n=93/30,8%). Das durchschnittliche Alter bei der Operation betrug  $43,3 \pm 11,9$  Jahre (Min.-Max. 18-72). Bei Betrachtung der Patienten im Hinblick auf verschiedene Altersgruppen ließ sich erkennen, dass ein Großteil der Patienten < 45 Jahre alt war. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug  $151,7 \pm 33$  kg (Min.-Max. 98-236,7). Es ließ sich ein mittlerer Body Mass Index von  $51,6 \pm 9,7$  kg/m<sup>2</sup> (Min.-Max. 33-85) ermitteln. Bei 279 (92,38%) Patienten bestand ein BMI von  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, was als Adipositas Grad III einzuordnen

war. Eine besonders extreme Adipositas mit einem BMI von  $>60\text{kg/m}^2$  war bei 54 (17,9%) Patienten festzustellen.

Tabelle 3: Charakteristika des vorliegenden Patientenkollektivs (n=302)

Patientencharakteristika	Patientenkollektiv (n=302)
Geschlecht, weiblich/männlich, n (%)	209/93 (69,2%/30,8%)
Alter, Durschnitt $\pm$ SD (Min.-Max.) [Jahre]	43,3 $\pm$ 11,9 (18-72)
Gewicht, Durschnitt $\pm$ SD (Min.-Max.) [kg]	151,7 $\pm$ 33 (98-236,7)
BMI, Durschnitt $\pm$ SD (Min.-Max.) [ $\text{kg/m}^2$ ]	51,6 $\pm$ 9,7 (33-84,87)
BMI $> 60\text{kg/m}^2$ , n (%)	54 (17,9%)

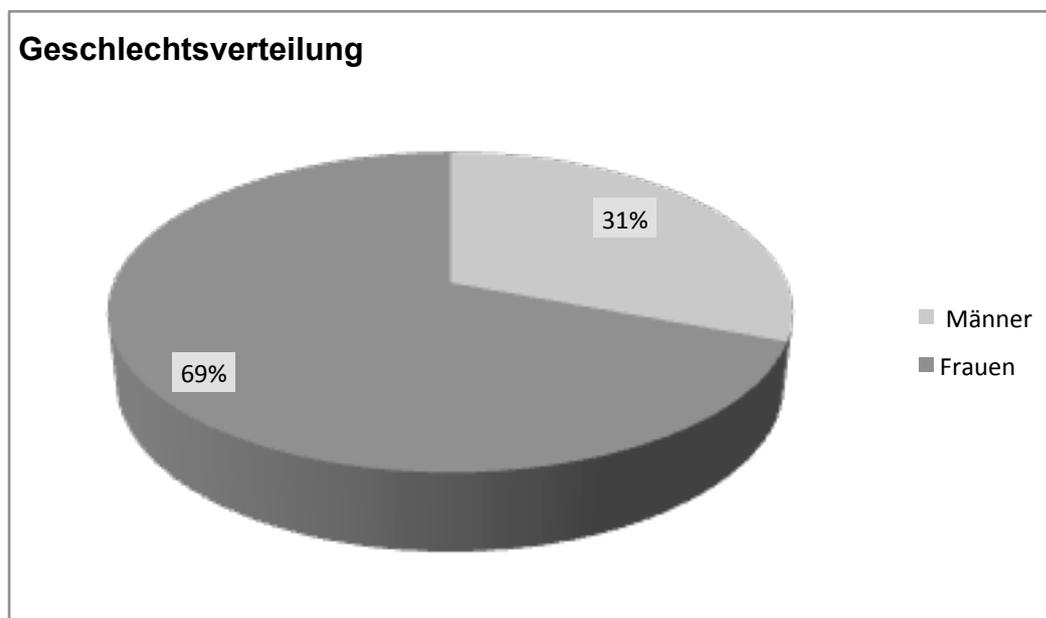


Abbildung 1: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs (n=302)

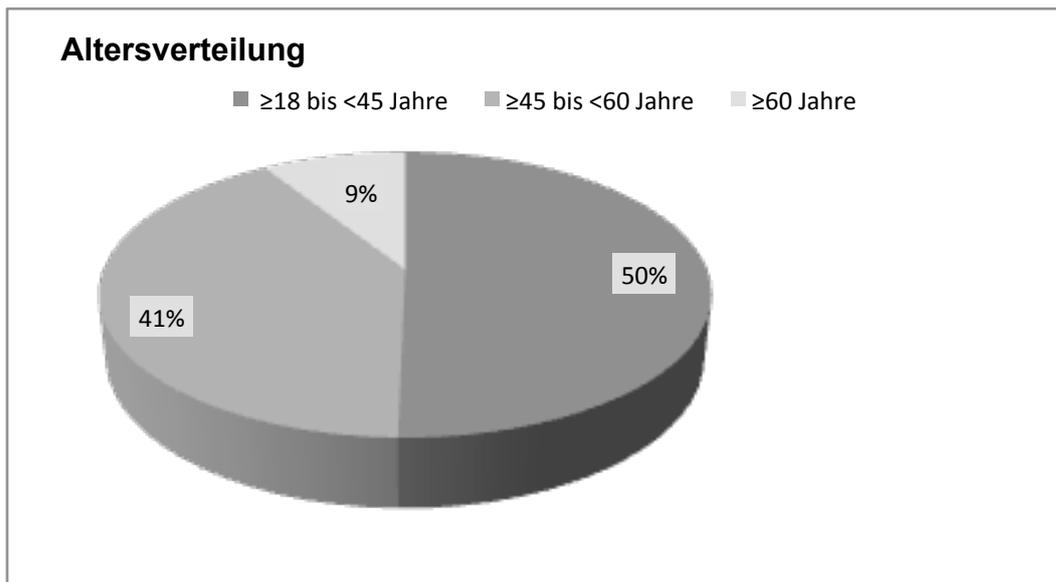


Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs (n=302)

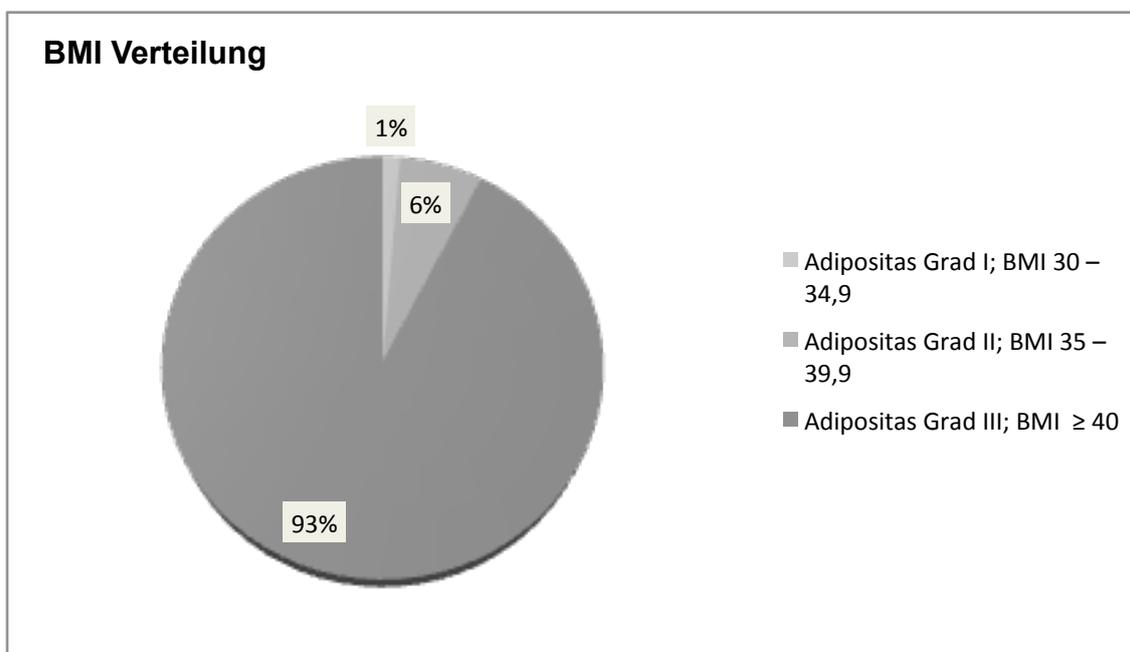


Abbildung 3: BMI-Verteilung der Patienten (n=302)

## 4.2 Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen

Eine arterielle Hypertonie stellte sich als die häufigste Begleiterkrankung in dem untersuchten Patientenkollektiv heraus. Diese bestand bei 198/302 (65,6%) Patienten. Dem folgte die Hypertriglyzeridämie (Richtwert >180mg/dl), die bei 150/302 (49,7%) Patienten festzustellen war. Ein obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS) lag bei 114/302 (37%) Patienten vor und unter einem Diabetes mellitus Typ II litten 91/302 (30,1%) Patienten. Bei keinem der Patienten gab es in der präoperativen Ösophago-Gastro-Duodenoskopie Anzeichen einer portalen Hypertension.

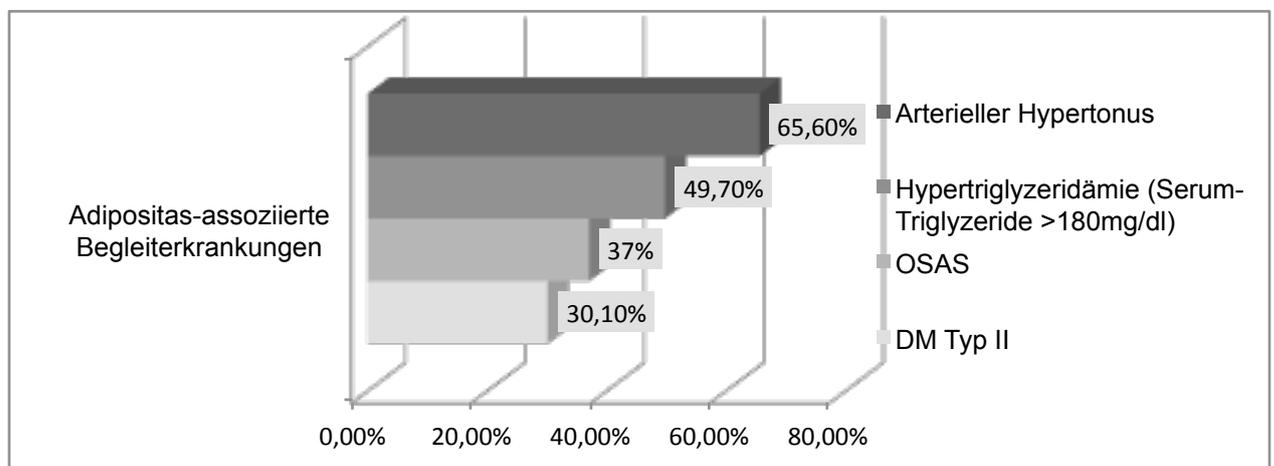


Abbildung 4: Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen der Patienten (n=302)

Nach den Richtwerten der amerikanischen Endocrine Society (Richtwert >150mg/dl) war bei 204/302 (67,5%) Patienten eine Hypertriglyzeridämie festzustellen. Diese war bei 128/302 (42,4%) Patienten als schwere Form (Serum-Triglyzeride >200mg/dl) einzuordnen. Die folgende Graphik veranschaulicht die Verteilung im Patientenkollektiv:

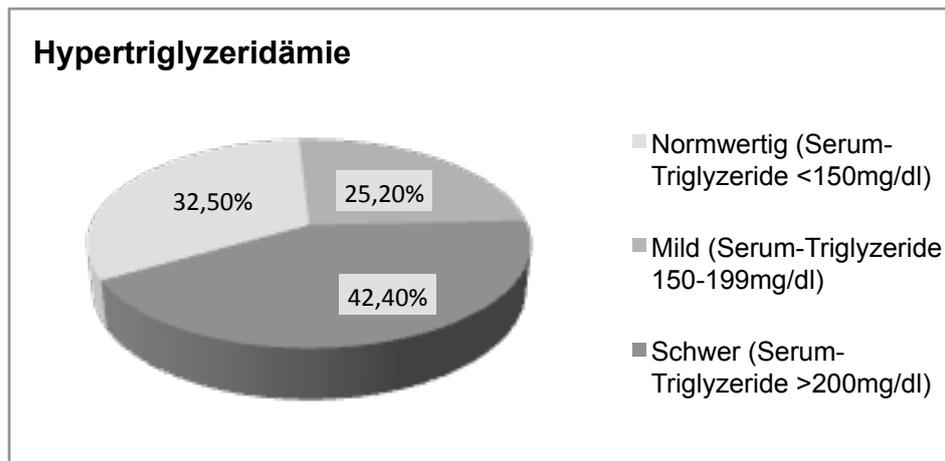


Abbildung 5: Unterteilung der Triglyzerid-Serumwerte von 302 Patienten (Richtwert: >150mg/dl)

### 4.3 Laborparameter

In der folgenden Tabelle sind die relevanten biochemischen Marker aller 302 Patienten im Durchschnitt angegeben. Die Werte entstammen jeweils den präoperativen Blutentnahmen. Es ist ersichtlich, dass erhöhte Entzündungszeichen und eine Hyperlipidämie in unserer Kohorte verbreitet waren. Allerdings zeigte sich hierbei keine Assoziation zur Leberhistologie.

Tabelle 4: Durchschnittliche Serumkonzentrationen von Laborwerten des Patientenkollektivs (n=302)

Laborwert	Serumkonzentrationen
Gesamtcholesterin, Durchschnitt $\pm$ SD, (Min.-Max.) [mg/dl]	189,9 $\pm$ 38,4 (89-367)
Serum-Triglyzeride, Durchschnitt $\pm$ SD, (Min.-Max.) [mg/dl]	209,5 $\pm$ 109,4 (55-771)
AST, Durchschnitt $\pm$ SD, (Min.-Max.) [U/L]	25,7 $\pm$ 17,5 (7-211)
ALT, Durchschnitt $\pm$ SD, (Min.-Max.) [U/L]	33,2 $\pm$ 20,2 (9-141)
GGT, Durchschnitt $\pm$ SD, (Min.-Max.) [mg/dl]	53,8 $\pm$ 71,9 (9-597)
Kreatinin, Durchschnitt $\pm$ SD, (Min.-Max.) [mg/dl]	0,9 $\pm$ 0,2 (0,5-2)
Bilirubin gesamt, Durchschnitt $\pm$ SD, (Min.-Max.) [mg/dl]	0,5 $\pm$ 0,3 (0,2-2,2)
CRP, Durchschnitt $\pm$ SD, (Min.-Max.) [mg/dl]	15,7 $\pm$ 11,4 (<5-73)
Thrombozytenzahl, Durchschnitt $\pm$ SD, (Min.-Max.) [ $\times 10^9$ /L]	300,6 $\pm$ 73,2 (112-526)

**Legende:** SD: Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; Gesamtcholesterin (normal: 150-200 mg/dl); Serum-Triglyzeride (normal: 70-180 mg/dl); AST Aspartat-Amino-Transferase (normal:10-35 U/L); ALT Alanin-Amino-Transferase (normal:10-35 U/L); GGT Gamma Glutamyl Transferase (normal: <65 U/L); Kreatinin (normal: 0,6-1,3 mg/dl); Bilirubin gesamt (normal: 0,2-1,2 mg/dl); CRP C-reaktives Protein (normal: <5 mg/dl); Thrombozytenzahl (normal: 150-400 Mrd./l)

#### 4.4 Art der durchgeführten Operationen

Es wurde bei 150/302 (49,7%) Patienten eine Schlauchmagenoperation und bei 146/302 (48,3%) ein Roux-en-Y Magenbypass durchgeführt. Eine Magenbandoperation und eine biliopankreatische Diversion erhielt jeweils nur ein Patient. Eine Revisionsoperation als Re-do vorangegangener bariatrischer Operationen erfolgte bei insgesamt 35/302 (11,6%) Patienten. Alle Operationen wurden laparoskopisch durchgeführt.

Bei keinem der Patienten war eine Lebererkrankung der Operation vorausgegangen.

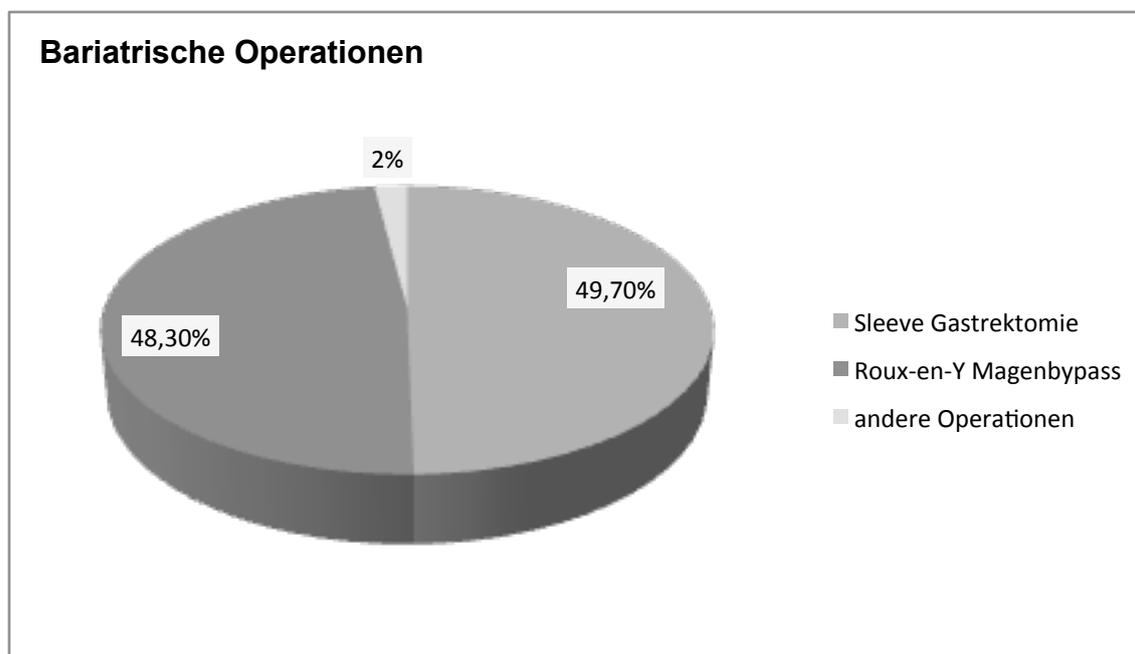


Abbildung 6: Art der durchgeführten bariatrischen Operationen bei 302 Patienten

#### 4.5 Peri- und postoperative Komplikationen

Bei keinem der 302 Patienten traten während der Operation Komplikationen auf. Postoperativ wurde innerhalb der ersten 30 Tage bei 51/302 (16,9%) Patienten eine oder mehr Komplikationen verzeichnet. Keine der Komplikationen trat in Folge der Leberbiopsie auf. Ein Patient starb postoperativ, wodurch die Mortalitätsrate 0,3% betrug. Dies geschah aufgrund von Sepsis, die Folge einer Anastomoseninsuffizienz war. Die Rate an Anastomoseninsuffizienzen lag insgesamt bei 1% (n=3). Die Komplikationen insgesamt waren am häufigsten chirurgischer Art, wovon 34/302 (11,3%) Patienten betroffen waren. Bei 10/302 (3,3%) Patienten traten postoperative

Blutungen auf, wobei diese hauptsächlich intraluminal waren (2,6% intraluminal; 0,7% extraluminal) und in dem Fall endoskopisch behandelt werden konnten. Weitere chirurgische Komplikationen waren Wundinfektionen bei 12/302 (4%) Patienten und ein intraabdominaler Abszess bei einem (0,3%) Patienten. Anhaltendes Erbrechen in den ersten 30 postoperativen Tagen trat bei 8/302 (2,6%) Patienten auf. Dies erforderte zur Abklärung weitere Untersuchungen wie eine Endoskopie oder radiologische Darstellung des oberen gastrointestinalen Traktes. Hierbei gab es bei keinem Patienten Anzeichen für Obstruktionen oder innere Hernien. Im Anschluss konnte das Erbrechen oft durch eine wiederholte Ernährungsberatung gebessert werden. Bei keinem Patienten trat eine Darmobstruktion auf.

Eine chirurgische Intervention in Form einer Re-Laparoskopie war bei 9/302 (3%) Patienten mit postoperativen Komplikationen erforderlich.

Darüber hinaus erfuhren 5/302 (1,7%) Patienten pulmonale Komplikationen. 3/302 (1%) erlitten eine Pneumonie und bei 2/302 (0,7%) Patienten kam es zu einer Lungenembolie. Kardiovaskuläre Komplikationen ereigneten sich bei 4/302 (1,3%) Patienten. Diese äußerten sich in Form von hypertensiven Entgleisungen mit Lungenödem bei 2/302 (0,7%) Patienten. Bei weiteren 2/302 (0,7%) Patienten traten neue Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern und Tachykardie) auf. Bei keinem Patienten ereignete sich ein Myokardinfarkt oder ein Schlaganfall. Weitere Komplikationen waren Harnwegsinfekte bei 3/302 (1%) Patienten und akutes Nierenversagen bei 2/302 (0,7%) Patienten. Es trat eine akute Pankreatitis bei einem Patienten (0,3%) und eine Portalvenenthrombose bei einem weiteren Patienten (0,3%) auf, wobei beides konservativ behandelt werden konnte.

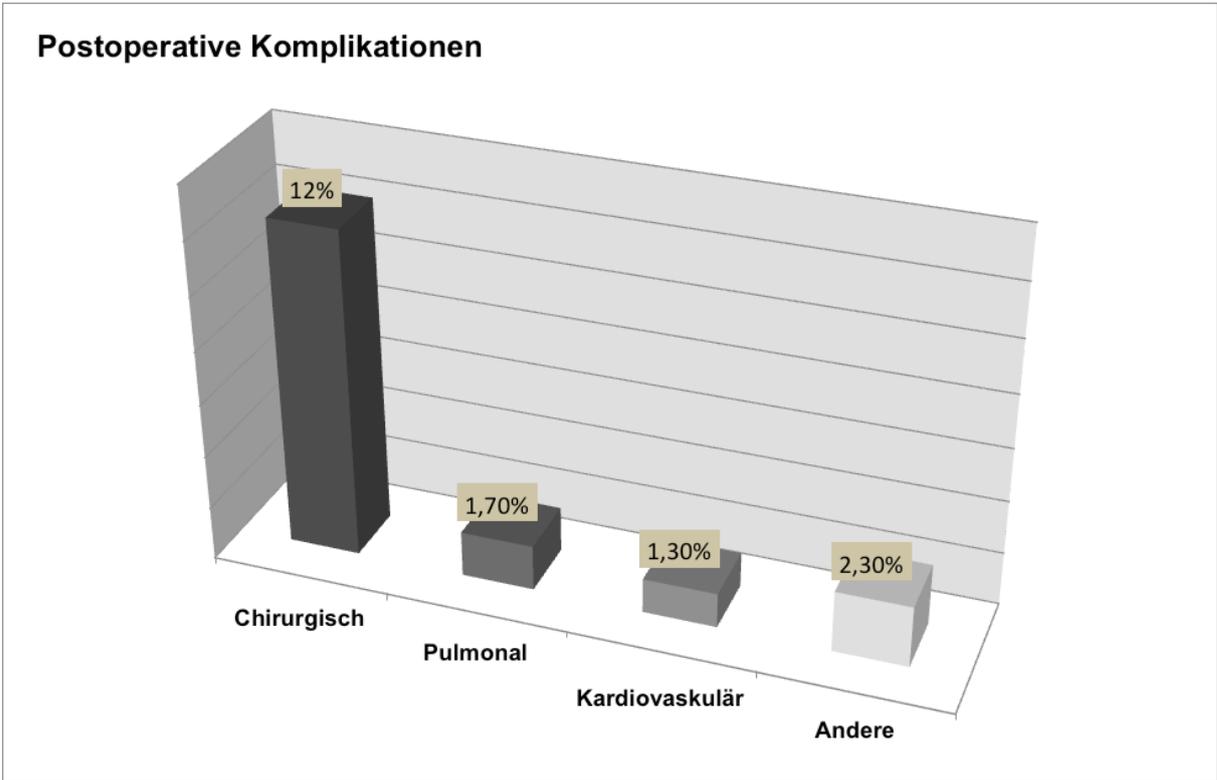


Abbildung 7: Postoperative Komplikationen der 302 Patienten in den ersten 30 Tagen

Eine detaillierte Übersicht postoperativer Komplikationen in den ersten 30 Tagen ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4: Übersicht über die postoperativen Komplikationen in den ersten 30 Tagen (n=302)

Komplikationsart	Patientenanzahl (n=302)	%
Patienten mit $\geq 1$ Komplikationen	51	16,9%
Re-Laparoskopie <sup>a</sup>	9	3%
<b>Chirurgische Komplikationen</b>	<b>34</b>	<b>11,3%</b>
Anastomoseninsuffizienz	3	1%
Wundinfektion	12	4%
Intraluminale Blutungen	8	2,6%
Extraluminale Blutungen	2	0,7%
Intraabdominaler Abszess	1	0,3%
Erbrechen <sup>b</sup>	8	2,6%
Darmobstruktion	0	0%
<b>Pulmonale Komplikationen</b>	<b>5</b>	<b>1,7%</b>
Pneumonie	3	1%
Lungenembolie	2	0,7%
<b>Kardiovaskuläre Komplikationen</b>	<b>4</b>	<b>1,3%</b>
Herzrhythmusstörungen <sup>c</sup>	2	0,7%
Hypertensiver Notfall <sup>d</sup>	2	0,7%
Myokardinfarkt	0	0%
Schlaganfall	0	0%
<b>Andere Komplikationen</b>	<b>7</b>	<b>2,3%</b>
Harnwegsinfektionen	3	1%
Akutes Nierenversagen	2	0,7%
Pankreatitis	1	0,3%
Portalvenenthrombose	1	0,3%
<b>Mortalität</b>	<b>1</b>	<b>0,3%</b>

**Legende:** <sup>a</sup>bei 3 Re-Laparoskopien gab es keine intraoperativen Auffälligkeiten, 2 Patienten entwickelten Wundinfektionen im Verlauf; <sup>b</sup>endoskopische oder radiologische Abklärung benötigt, Behandlung: Ernährungsberatung; <sup>c</sup>neu aufgetretenes Vorhofflimmern; <sup>d</sup>hypertensive Entgleisung mit Lungenödem

#### 4.6 Leberhistologien

Von 302 Patienten hatten 17,2% normales Lebergewebe. 126/302 (41,7%) hatten vornehmlich eine hepatische Steatose und 112/302 (37,1%) eine Leberfibrose. Eine Leberzirrhose wurde bei 12 (4%) Patienten diagnostiziert. Somit lag insgesamt bei 250/302 (82,8%) Patienten eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) vor. Ausgenommen von einem Patienten wurden bei allen Patienten mit Leberzirrhose eine Schlauchmagenoperationen durchgeführt.

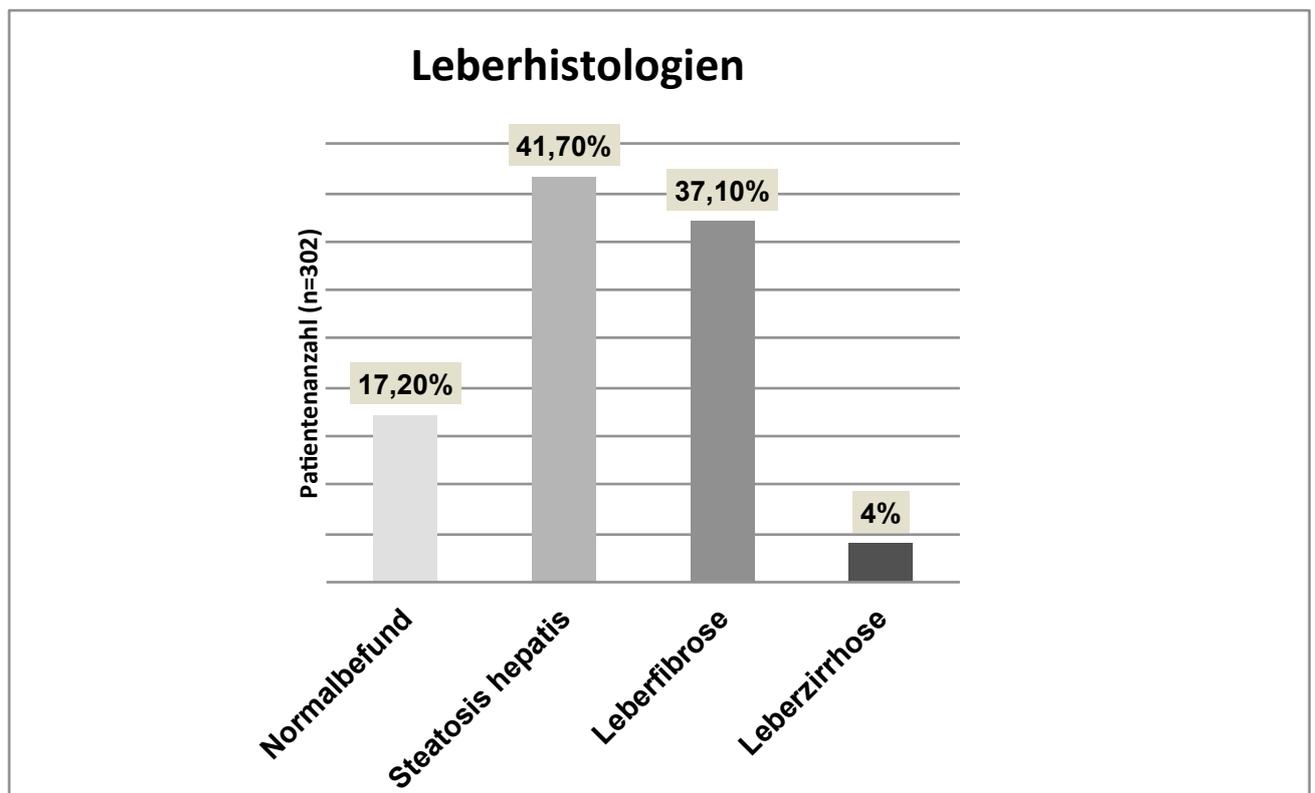


Abbildung 8: Histologische Leberbefunde von 302 Patienten

Bei Unterteilung der hepatischen Steatose in Schweregrade hatten 152/302 (50,3%) Patienten eine Steatose von <33%. Bei 91/302 (30,1%) Patienten lag die Steatose in dem Bereich von 33-66% und bei 59/302 (19,5%) Patienten war sie bei >66% einzuordnen. Nach dem NAFLD-Aktivitäts-Score (NAS) von Brunt et al. lag bei 123 (40,7%) der 302 Patienten eine  $NAS \geq 5$  vor, was als definitive Steatohepatitis einzuordnen ist. Bei 111/302 (36,8%) Patienten lag die NAS in dem Bereich von 5 bis 6 und bei 12/302 (4%) Patienten in dem Bereich von 7-8. Ein Anteil von 85/302 (28,1%) Patienten hatte eine NAS von 3-4, was als fragliche Steatohepatitis gewertet wird. Eine NAS von 0-2, also definitiv keine Steatohepatitis, hatten 94/302 (31%)

Patienten. (Brunt et al., 1999) Es konnte keine Korrelation zwischen dem BMI und dem Vorliegen einer NAFLD festgestellt werden.

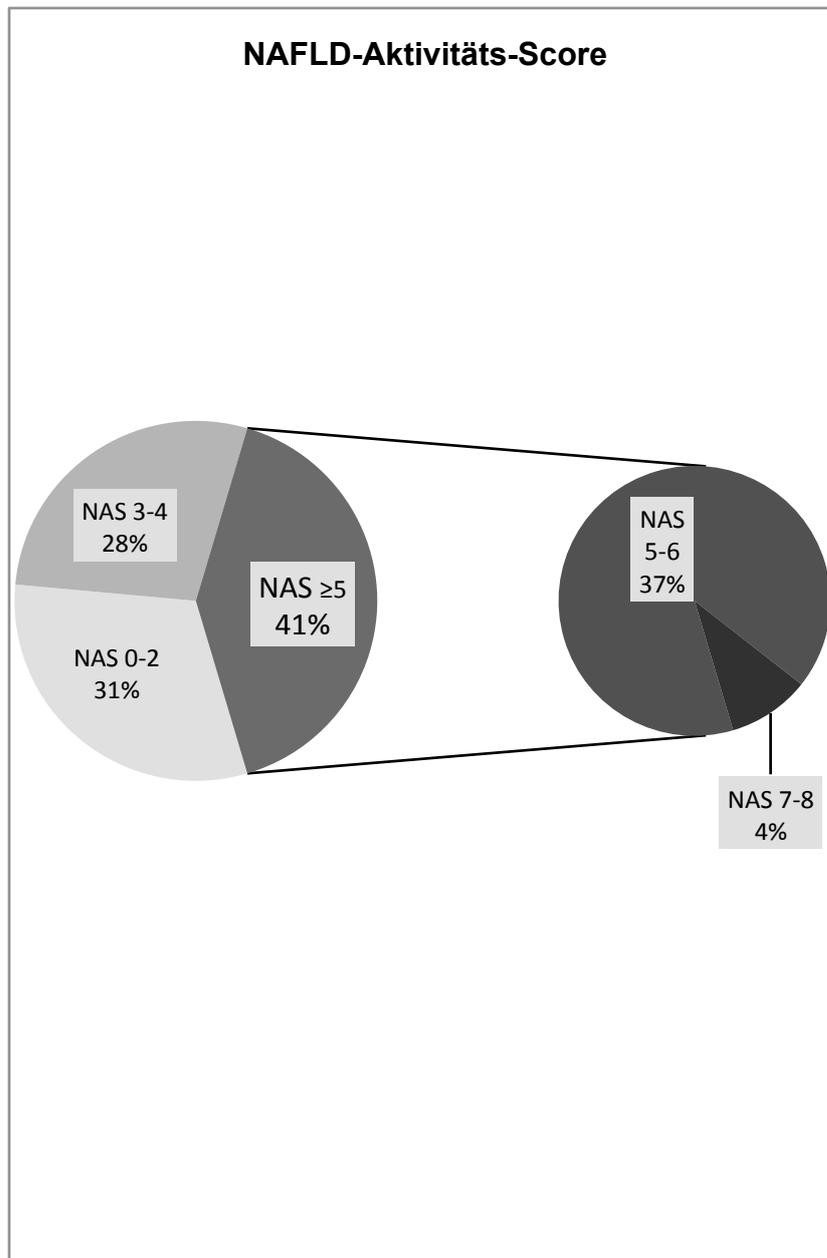


Abbildung 9: NAFLD-Aktivitäts-Score der Leberproben von 302 Patienten

#### 4.7 Auftreten von postoperativen Komplikationen bei Leberpathologien

Es konnte keine statistische Signifikanz (Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ ) bezüglich der postoperativen Komplikationen bei den 4 histologischen Gruppen bzw. den Patienten mit oder ohne NASH verzeichnet werden. Zwar wurde die Tendenz einer höheren Gesamtkomplikationsrate bei NASH-Patienten sichtbar und es traten vermehrt

chirurgische Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen Leberhistologien auf, dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Von 51 (16,9%) Patienten, die mindestens eine peri- oder postoperative Komplikation erlitten, lagen bei 13 (4,3%) Patienten histologische Normalbefunde der Leber vor. Bei 38 (12,6%) Patienten wurde eine NAFLD festgestellt. Diese äußerte sich bei 19 (6,3%) Patienten in Form einer hepatischen Steatose, bei 15 (5%) in Form einer Leberfibrose und bei 4 (1,3%) in Form einer Leberzirrhose. Es konnte hierbei keine statistische Signifikanz (Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ ) zwischen dem Vorliegen einer NAFLD und dem vermehrten Auftreten peri- oder postoperativer Komplikationen festgestellt werden ( $p = 0,11$ ).

Bei Einordnung der Komplikationen in verschiedene Untergruppen, ergaben sich 34 (11,3%) Patienten, deren Komplikationen chirurgischer Art waren. Bei 9 (3%) dieser Patienten lag ein Normalbefund der Leber vor. Eine NAFLD wurde bei 28 (9,3%) Patienten festgestellt. Diese äußerte sich bei 17 (5,6%) Patienten in Form einer hepatischen Steatose und bei 7 (2,3%) in Form einer Leberfibrose. 4 (1,3%) Patienten mit einer chirurgischen Komplikation zeigten eine Leberzirrhose. Hierbei konnte ebenfalls keine statistische Signifikanz zwischen dem vermehrten Auftreten von Komplikationen chirurgischer Art und der Diagnose einer NAFLD festgestellt werden ( $p = 0,06$ ).

5 (1,7%) Patienten erlitten pulmonale Komplikationen, von denen ein (0,3%) Patient einen histologischen Normalbefund der Leber aufwies. Bei 3 (1%) Patienten lag eine Leberfibrose und bei einem Patienten (0,3%) eine hepatische Steatose vor. Dies ergab einen P-Wert von 0,33. Somit standen das vermehrte Erleiden pulmonaler Komplikationen und das gleichzeitige Vorliegen einer NAFLD in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang (Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ ).

Bei 4 (1,3%) Patienten traten kardiovaskuläre Komplikationen auf. Bei 2 (0,7%) dieser Patienten lag ein histopathologischer Normalbefund der Leber vor. Ein (0,3%) Patient zeigte eine hepatische Steatose und ein weiterer (0,3%) eine Leberzirrhose. Auch hier gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer NAFLD und dem vermehrten Erleiden kardiovaskulärer Komplikationen ( $p = 0,37$ ).

Andere Komplikationen, worunter Harnwegsinfekte, akutes Nierenversagen, akute Pankreatitis und Portalvenenthrombosen gefasst wurden, traten bei 7 (2,3%) Patienten auf. Es lag bei einem (0,3%) Patienten ein Normalbefund der Leberhistologie vor. Bei 4 (1,3%) Patienten wurde eine Leberfibrose festgestellt. Zwei

(0,7%) Patienten hatten eine hepatische Steatose. Auch diese Komplikationsarten traten nicht statistisch signifikant häufiger bei Vorliegen einer NAFLD auf ( $p=0,21$ ). Die nachfolgende Tabelle dient der Übersicht über die beschriebenen Ergebnisse:

Tabelle 5: Patientenanzahl mit Komplikationen und jeweilige histopathologische Leberbefunde

	<b>Patientenanzahl (n=302)</b>	<b>Normalbefund Leber</b>	<b>Hepatische Steatose</b>	<b>Leberfibrose</b>	<b>Leberzirrhose</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Patienten mit <math>\geq 1</math> Komplikationen, n (%)</b>	51 (16,9%)	13 (4,3%)	19 (6,3%)	15 (5%)	4 (1,3%)	<b>0,11</b>
<b>Chirurgische Komplikationen, n (%)</b>	34 (11,3%)	9 (3%)	17 (5,6%)	7 (2,3%)	4 (1,3%)	<b>0,06</b>
<b>Pulmonale Komplikationen, n (%)</b>	5 (1,7%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (1%)	0 (0%)	<b>0,33</b>
<b>Kardiovaskuläre Komplikationen, n (%)</b>	4 (1,3%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,3%)	<b>0,37</b>
<b>Andere Komplikationen<sup>a</sup>, n (%)</b>	7 (2,3%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	4 (1,3%)	0 (0%)	<b>0,21</b>

**Legende:** <sup>a</sup> Harnwegsinfekte, akutes Nierenversagen, akute Pankreatitis, Portalvenenthrombose

#### **4.8 NASH-Aktivitäts-Grad und das Auftreten von postoperativen Komplikationen**

Ferner erfolgte eine Betrachtung der verschiedenen Komplikationskategorien in Bezug auf den NASH-Aktivitäts-Grad der jeweiligen Patienten.

Von 34 Patienten (11,3% des Gesamtkollektivs) mit Komplikationen chirurgischer Art lagen bei 26 (8,6%) Patienten eine NAS von  $\geq 5$  vor. Mit einem P-Wert von 0,15 erwies sich hierbei kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

5 (1,7%) Patienten erlitten pulmonale Komplikationen, von denen 3 (1%) Patienten eine NAS  $\geq 5$  aufwiesen. Hierbei konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,14$ ). Die kardiovaskulären und „andere“ Komplikationen wiesen ähnliche Ergebnisse auf. Von 4 (1,3%) Patienten, die kardiovaskuläre Komplikationen erlitten, lag bei einem (0,3%) Patienten eine NAS von  $\geq 5$  vor. Dies ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $p=0,25$ ). Von 7 (2,3%) Patienten, die „andere Komplikationen“ erlitten, lagen bei 3 (1%) Patienten eine NAS  $\geq 5$  vor. Auch hier gab es bei einem P-Wert von 0,23 keine statistische Signifikanz.

Tabelle 6: Komplikationen und NASH-Aktivitäts-Grad von 302 Patienten

	<b>Patientenanzahl (n=302)</b>	<b>NAS <math>\geq 5</math></b>	<b>P-Wert</b>
<b>Chirurgische Komplikationen, n (%)</b>	34 (11,3%)	26 (8,6%)	<b>0,15</b>
<b>Pulmonale Komplikationen, n (%)</b>	5 (1,7%)	3 (1%)	<b>0,14</b>
<b>Kardiovaskuläre Komplikationen, n (%)</b>	4 (1,3%)	1 (0,3%)	<b>0,25</b>
<b>Andere Komplikationen<sup>a</sup>, n (%)</b>	7 (2,3%)	3 (1%)	<b>0,23</b>

Legende: <sup>a</sup> Harnwegsinfektionen, akutes Nierenversagen, akute Pankreatitis, Portalvenenthrombose

## 5. Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurde der Einfluss der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung auf den peri- und postoperativen Verlauf bariatrischer Patienten untersucht. Es wurden 302 Patienten hinsichtlich ihrer klinischen Daten und Leberhistologie-Befunde analysiert, die in einem Zeitraum von 30 Monaten operiert wurden. Der postoperative Beobachtungszeitraum hinsichtlich perioperativer Komplikationen bezog sich auf 30 Tage nach der Operation.

### 5.1 Patientencharakteristika

In dem Patientenkollektiv von 302 Patienten, die in dem Zeitraum von Januar 2012 bis Juni 2014 im Adipositaszentrum des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bariatrisch operiert wurden und eine intraoperative Leberbiopsie erhalten haben, fällt ein relativ hoher Frauenanteil von 69,2% auf.

Zum Vergleich liegt nach Angaben des Robert Koch Instituts die Adipositasprävalenz der deutschen Männer bei 23,3% und die der Frauen bei 23,9%, was nur einen dezent höheren Frauenanteil aufweist (Kurth, 2012). Desgleichen legen die Angaben der Nationalen Verzehrsstudie II nur einen gering höheren Frauenanteil der adipösen Deutschen von 0,7% dar (21,2% Frauen vs. 20,5% Männer) (Max Rubner-Institut, 2008). Studien mit vergleichbaren Kollektiven bariatrischer Patienten weisen jedoch ähnlich hohe Frauenanteile auf (Sjöström et al., 2004), oder liegen bei noch höheren Frauenanteilen von um die 78% (Mathurin et al., 2009, Kleiner et al., 2014b). Als mögliche Erklärung hierfür wird vermutet, dass Frauen sehr viel häufiger bariatrische Operationen anstreben. Die Kausalitäten hierfür seien aber noch nicht eindeutig geklärt. (Kolotkin et al., 2008)

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der Operation betrug  $43,4 \pm 11,9$  Jahre. Dies deckte sich mit Angaben aus vergleichbaren Studien (Mathurin et al., 2009, Kleiner et al., 2014a). Ebenso der mittlere BMI von  $51,6 \pm 9,7$  kg/m<sup>2</sup> spiegelte sich in ähnlichen Studien wieder (Mathurin et al., 2009), lag aber sehr viel höher als beispielsweise bei einer schwedischen Studie von Sjöström et al., bei der 4047 Patienten hinsichtlich bariatrischer Operationen untersucht wurden und von einem durchschnittlichen BMI von 42 kg/m<sup>2</sup> berichtet wurde (Sjöström et al., 2004).

## **5.2 Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen**

Die häufigste Adipositas-assoziierte Begleiterkrankung in dem untersuchten Patientenkollektiv war eine arterielle Hypertonie. Hierunter litten 65,6% der 302 Patienten. Bei ähnlichen Studien lagen die Prävalenzen in entsprechenden Bereichen (Biertho et al., 2014, Costa et al., 2014).

Die Typ-2 Diabetes-Prävalenz unseres Patientenkollektivs lag bei 30,1%. Dies spiegelt die häufige Koexistenz von Diabetes und Fettleibigkeit wider. Laut Angaben des deutschen Gesundheitsberichts waren 2013 ca. 44% der Diabetiker adipös (Deutscher Gesundheitsbericht, 2013). Eine Studien zum antidiabetischen Effekt bariatrischer Operationen kam bei Betrachtung von insgesamt 17670 Patienten zu einer sehr ähnlichen Diabetes Prävalenz von 31,2% im Patientenkollektiv der Adipositaschirurgie (Weiner et al., 2014).

Des Weiteren wurde in dem untersuchten Kollektiv von 302 Patienten bei 37% ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom festgestellt. Laut Martí-Valeri et al. litten 44% ihrer bariatrischen Patienten an einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (Martí-Valeri et al., 2007). Demnach passen die Werte in etwa zueinander. Biertho et al.

gaben wiederum eine höhere OSAS-Prävalenz von 63% bei 378 Patienten an (Biertho et al., 2014).

Hinsichtlich einer Hypertriglyzeridämie unterschieden sich die Prävalenzen je nach Definition. Nach dem Grenzwert von >150 mg/dl litten 67,6% unserer 302 Patienten an einer Hypertriglyzeridämie; nach dem Grenzwert von >180mg/dl waren es 49,7%. Im Vergleich zu ähnlichen Studien von Andrade-Silva et al. und Visockiene et al. lagen unsere Prävalenzen etwas höher. Andrade-Silva et al. gaben eine Hypertriglyzeridämie-Prävalenz von 47,8% bei einem Kollektiv von 205 Patienten an (Andrade-Silva et al., 2014) und laut Visockiene et al. handelte es sich um 52,4% bei 103 Patienten (Visockiene et al., 2013). Beide Studien gaben den Grenzwert von 150 mg/dl Triglyzeriden an. Der durchschnittliche Triglyzerid-Serum Bereich unserer Kohorte lag bei  $209,5 \pm 109,4$  mg/dl (Min.55-Max.771). Somit war unabhängig von den Hypertriglyzeridämie-Definitionen der mittlere Serumbereich der 302 untersuchten Patienten über dem physiologischen Bereich. Der maximale gemessene Triglyzerid-Serumwert von 771 mg/dl war bereits sehr hoch, zeigt aber, dass keiner unserer Patienten in dem Bereich einer sehr schweren Hypertriglyzeridämie von 1000-1999 mg/dl lag (Hegele et al., 2014). Ab diesem Bereich besteht das erhöhte Risiko einer akuten Pankreatitis (Valdivielso et al., 2014). Insgesamt wird anhand vergleichbarer Arbeiten deutlich, dass es sich in dieser Studie um ein typisches Patientenkollektiv der Adipositaschirurgie handelte.

### **5.3 Peri- und postoperative Komplikationen**

In der Literatur variieren die Angaben bezüglich der Komplikationsraten nach bariatrischen Operationen sehr stark. So liegen die Komplikationsinzidenzen nach laparoskopischem Vorgehen bei 6,7% (Gesamtkollektiv n=4631) (Lancaster and Hutter, 2008) bis 7% (Gesamtkollektiv n=401) (Hutter et al., 2006). Es ist jedoch auch von 10% bei einer Studie mit 130 Patienten (Vagenas et al., 2008) und darüber hinaus von bis zu 30,3% bei einer Studie mit 275 Patienten (Schauer et al., 2000) die Rede. In dieser Studie war die Komplikationsinzidenz mit 16,9% bei 302 Patienten im Vergleich zu einigen anderen Studien leicht erhöht, wobei die postoperative Wundinfektionsrate (4%) einen relativ großen Anteil ausmachte. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um oberflächliche Wundinfektionen, die unkompliziert versorgt werden konnten. Lancaster et al. berichteten von einer Wundinfektionsrate von 2,5% bei 4631 Patienten (Lancaster and Hutter, 2008). Laut DeMaria et al. waren es 1,5% bei 281 Patienten, bei denen nach laparoskopischer Operation

Wundinfektionen auftraten. Dies seien allerdings „Major“ Wundinfektionen gewesen, die eine Re-Operation zur Folge hatten. (DeMaria et al., 2002)

Ebenso machten Patienten mit postoperativem Erbrechen einen relativ großen Anteil der Komplikationsrate aus (2,6%). Dennoch ließ sich zumeist kein klinisches Korrelat aufweisen und die Beschwerden besserten sich von selbst oder mit Hilfe einer erneuten Ernährungsberatung. In der Literatur wurden innerhalb von 72 Stunden nach der Operation Inzidenzen postoperativen Erbrechens von bis zu 15% bei 60 Patienten beschrieben (Sinha et al., 2014). Teilweise wird auch noch längere Zeit nach der Operation Erbrechen verzeichnet. Himpens et al. berichteten von 2,5% der Patienten (Gesamtkollektiv n=80), die 1 Jahr nach der Operation noch unter regelmäßigem Erbrechen litten (Himpens et al., 2006).

Schwerwiegendere Komplikationen wie die Anastomoseninsuffizienz traten in unserer Studie hingegen vergleichsweise selten auf (1%). Hier wird in der Literatur eine Inzidenz um die 2,3% (Gesamtkollektiv n=4631) (Lancaster and Hutter, 2008) bis 2,5% (Gesamtkollektiv n=275) (Schauer et al., 2000) genannt. Einige Studien führen sogar Inzidenzen von 4,1% (Gesamtkollektiv n=1045) (Jamal et al., 2005) bis 5,1% (Gesamtkollektiv n=281) (DeMaria et al., 2002) an. Dabei handelt es sich bei der Anastomoseninsuffizienz um eine Komplikation, die vermehrt nach laparoskopischen Operationen beobachtet wird (Lancaster and Hutter, 2008) und einen großen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten hat (Mickevicius et al., 2014).

3,3% der Patienten entwickelten postoperative Blutungen. Diese wurden in vergleichbaren Studien mit einer Inzidenz von 0,9% (Gesamtkollektiv n=217) (Peterli et al., 2013) bis 3,3% (Gesamtkollektiv n=275) (Schauer et al., 2000) und 3,5% (Gesamtkollektiv n=401) (Hutter et al., 2006) angeführt. Lancaster et al. berichteten von 0,4% (Gesamtkollektiv n=4631), die nach einem laparoskopischen Magenbypass Blutungen entwickelten, welche in den Fällen allerdings transfusionspflichtig waren (Lancaster and Hutter, 2008).

Das Auftreten von Harnwegsinfektionen (1%) und Pneumonien (1%) entsprach den Angaben in der Literatur (Schauer et al., 2000, Lancaster and Hutter, 2008, Sanni et al., 2014). Ebenso wurden von postoperativen Lungenembolien (0,7%) entsprechende Inzidenzen in der Literatur angegeben (Lancaster and Hutter, 2008, Jamal et al., 2005). Kardiovaskuläre Komplikationen in Form von Herzrhythmusstörungen und hypertensiven Entgleisungen traten insgesamt mit einer Inzidenz von 1,3% auf. Ähnliche Berichte finden sich in der Literatur (Gagnière and

Slim, 2012, Bellorin et al., 2011). Ebenso zur Inzidenz von akutem Nierenversagen (0,7%) und intraabdominaler Abszesse (0,3%) gibt es ähnliche Angaben in der Literatur (Lancaster and Hutter, 2008, Sanni et al., 2014). Bei jeweils einem Patienten (0,3%) traten postoperativ eine akute Pankreatitis und eine Portalvenenthrombose auf. Die Inzidenzen dieser Komplikationen lagen in der Literatur etwas höher. Laut Alsina et al. (Gesamtkollektiv n=100) und Salinas et al. (Gesamtkollektiv n=1713) erlitten 1% der Patienten innerhalb von 30 Tagen postoperativ eine Portalvenenthrombose unter Heparin-Prophylaxe (Alsina et al., 2014, Salinas et al., 2014). Eine postoperative akute Pankreatitis trat in der Literatur ebenfalls in ca. 1% der Fälle auf (Gesamtkollektiv n=2695) (Kumaravel et al., 2014). Keiner der Patienten erlitt eine Darmobstruktion, einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Bezüglich des Myokardinfarkts und Schlaganfalls waren die Inzidenzen in der Literatur vergleichbar gering (Lancaster and Hutter, 2008, Sanni et al., 2014). Die Angaben hinsichtlich der Darmobstruktionen lagen jedoch zwischen 0,9% (Gesamtkollektiv n=217) (Peterli et al., 2013) und 3,1% (Gesamtkollektiv n=1045) (Jamal et al., 2005) und wurden somit etwas häufiger angeführt.

Ein Patient (dies entsprach 0,3% der 302 Patienten) verstarb nach der Operation aufgrund von postoperativen Komplikationen. Die Todesursache des Patienten war ein septisches Multiorganversagen nach Anastomoseninsuffizienz. Bei der Sepsis handelt es sich laut Literaturangaben um eine der häufigsten Todesursachen nach bariatrischen Operationen (Meyer et al., 2009, Smith et al., 2011). Andere Multicenter-Studien zur 30-tägigen postoperativen Mortalität nach bariatrischen Operationen kamen zur gleichen Mortalitätsrate von 0,3% wie es in der vorliegenden Studie der Fall war (Flum et al., 2009, Smith et al., 2011).

Die postoperativen Komplikationen hatten zur Folge, dass bei 3% der Patienten eine Re-Laparoskopie durchgeführt werden musste. Dies deckte sich mit Angaben aus ähnlichen Studien (Lancaster and Hutter, 2008, DeMaria et al., 2002).

Zusammenfassend war die Komplikationsrate mit 16,9% im Vergleich zu anderen Studien leicht erhöht, was sich eventuell durch die sehr genaue Erfassung und das engmaschige Follow-up erklären lässt. Wundinfektionen (4%) und postoperatives Erbrechen (2,6%) machten dabei einen relativ großen Anteil der Komplikationsrate aus, obwohl sie in der Regel keine weitreichenderen Konsequenzen für die Patienten hatten. Die Anastomoseninsuffizienz, eine zumeist schwerwiegende Komplikation, trat vergleichsweise selten auf (1%). Hierzu wurde in der Literatur eine Inzidenz von ca. 2,3% angegeben (Lancaster and Hutter, 2008).

Ebenso das Ausbleiben von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Darmobstruktionen, die sonst mit Inzidenzen von bis zu 3,1% auftreten (Jamal et al., 2005), ist positiv zu verzeichnen. Sonstige Komplikationen, u.a. postoperative Blutungen und die Mortalitätsrate stimmten weitgehend mit den Literaturangaben überein. Ebenso eine Re-Operationsrate von 3% deckt sich mit anderen Literaturangaben (Lancaster and Hutter, 2008).

#### **5.4 Leberhistologiebefunde**

Anhand der Befunde ließ sich eine hohe Rate an ernsthaften bisher undiagnostizierten Lebererkrankungen erkennen. Beinahe die Hälfte der Patienten (40,7%) litt an einer definitiven Steatohepatitis. Dies gilt bereits als fortgeschrittene nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und kann bei fortwährender Schädigung zu einer Leberfibrose und –zirrhose führen (Day, 2002). Zu beachten ist bei dieser Zahl allerdings, dass nur bei makroskopischer Auffälligkeit eine Leberbiopsie entnommen wurde und somit die wahre Prävalenz der NAFLD bei Adipositas wahrscheinlich etwas niedriger ist.

Laut Schätzungen leiden in der westlichen Welt 2-3% der erwachsenen Bevölkerung an einer NASH (Neuschwander-Tetri and Caldwell, 2003). Die Literaturangaben zur NASH-Prävalenz bei bariatrischen Patienten variieren sehr stark und liegen zwischen 26% (Gesamtkollektiv n=212) (Ong et al., 2005) und 98% (Gesamtkollektiv n=51) (Stratopoulos et al., 2005). Kleiner et al. gaben eine NASH-Prävalenz von 16,2% bei 693 Patienten an (Kleiner et al., 2014b). Laut Machado et al. lag die durchschnittliche Prävalenz in der Adipositaschirurgie bei ca. 37% (Machado et al., 2006), was in etwa mit unserem Ergebnis übereinstimmt (40,7%).

Darüber hinaus wurde unerwartet bei einer verhältnismäßig großen Anzahl von 12 Patienten (4%) eine Leberzirrhose festgestellt, wobei die Zahl größer als in anderen Studien war (Brolin et al., 1998). Dies mag eventuell an einem höheren BMI oder einem längeren Zeitraum der Fettleibigkeit in unserer Kohorte gelegen haben. Allerdings stellte sich in unserer Studie keine statistische Korrelation zwischen dem BMI und einer Leberzirrhose heraus. Zum Vergleich wurde in ähnlichen Studien eine Leberzirrhose-Rate von 0% (Gesamtkollektiv n=106) (Fassio et al., 2004) bis 1,2% (Gesamtkollektiv n=693) (Kleiner et al., 2014b) angegeben. In einer Studie von Shalhub et al. wurde eine neudiagnostizierte Leberzirrhose-Rate von 7% bei 154 Patienten angegeben (Shalhub et al., 2004). Machado et al. gaben in einem Review von 10 Studien eine durchschnittliche Leberzirrhose-Prävalenz von ca. 1,4% bei

bariatrischen Patienten an (Machado et al., 2006). Unter Berücksichtigung, dass es sich bei der Leberzirrhose um ein mögliches Vorstadium des hepatozellulären Karzinoms handelt und die NASH-assoziierte Leberzirrhose eine der häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation in der westlichen Welt darstellt (Wong et al., 2014), ist es sehr wichtig die Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung frühzeitig zu identifizieren. Es ist alarmierend, dass in unserem Patientenkollektiv eine derart hohe Anzahl von 12 Patienten unentdeckt an einer NAFLD-bedingten Leberzirrhose litt. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit der frühzeitigen Diagnosestellung und Überwachung bei Adipositas Patienten.

Aufgrund fehlender Kontrollen von Patienten mit NAFLD wird ein hepatozelluläres Karzinom oft erst in einem nicht mehr kurativ behandelbaren Tumorstadium entdeckt (Pocha et al., 2015). Mithilfe von engmaschigen Kontrollen könnte das Voranschreiten der NAFLD zum hepatozellulären Karzinom in möglichst frühen Stadien festgestellt und das Gesamtüberleben verbessert werden (Yang et al., 2011). Ebenfalls die steigende Zahl an NAFLD bedingten Lebertransplantationen könnte so reduziert werden (Howell et al., 2015).

Neben der Leberzirrhose fiel ebenso eine hohe Leberfibrose-Rate von 37,1% auf. Die Prävalenzen hierzu lagen bei anderen bariatrischen Patienten in der Literatur jedoch in ähnlich hohen Bereich von 36,1% (n=693) (Kleiner et al., 2014b) bis 40% (Machado et al., 2006).

Die bedenklich hohe Rate an ernsthaften Lebererkrankungen im Patientenkollektiv der Adipositaschirurgie wirft erneut die Frage auf, ob in Zukunft routinemäßig Leberbiopsien während der Operation entnommen werden sollten, wie es bereits einige Autoren empfehlen (Shalhub et al., 2004, Kleiner et al., 2014b). Die hohen Leberzirrhose- und Fibrose-Raten unserer Studie von 4% bzw. 37,1% lassen eine Verlaufskontrolle als medizinisch wichtig erscheinen. In der Literatur wird von einem Drittel der NASH-Patienten berichtet, bei denen nach 4 Jahren eine Progression der Leberfibrose festgestellt wurde (Fassio et al., 2004).

Die globale Zunahme der Adipositas-Prävalenz lässt vermuten, dass in Zukunft noch häufiger mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen zu rechnen ist. Problematisch ist, dass die makroskopische Einschätzung des Chirurgen im Hinblick auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung sehr oft vom tatsächlichen Ergebnis abweicht (Teixeira et al., 2009). Ebenso liefern Serum-Marker bisher keine verlässlichen Vorhersagen (Helling et al., 2008). Dies ist vor allem unter dem Aspekt problematisch, dass es des Öfteren Patienten mit fortgeschrittener NAFLD ohne

Lebertransaminasenerhöhung gibt (McPherson et al., 2013). Des Weiteren handelt es sich beim AST und ALT um sehr unspezifische Enzyme, die lediglich Indikatoren für eine allgemeine Leberzellschädigung sind (Herold, 2013) und somit bei Enzymerhöhung eine NAFLD von anderen Lebererkrankungen nicht sicher abzugrenzen ist. Desgleichen konnten Subasi et al. in einer AUROC (Area under Receiver Operating Characteristic) Analyse verschiedener nicht-invasiver Scores (u.a. FIB-4, NAFLD fibrosis score) zur Diagnostik einer NAFLD keine signifikanten Unterschiede zwischen den Scores feststellen. Die AUROC der Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik einer NAFLD erreichte bei keinem der Scores das Signifikanzniveau von  $>0,75$ . (Subasi et al., 2015) Ebenfalls die Möglichkeit von Bildgebung in der NAFLD-Diagnostik ist sehr eingeschränkt. So ist beispielsweise die Sonographie, die generell häufig zur Leberdiagnostik angewandt wird, durch den hohen Körperfettanteil des Patientenkontexts limitiert und hat hierbei nur eine eingeschränkte Sensitivität in der NAFLD Diagnostik (Bril et al., 2015). Auch andere Verfahren wie z.B. die Elastographie zeigen vor allem Schwächen bei Fettleibigkeit (Castera et al., 2008).

Die intraoperative Leberbiopsie im Rahmen bariatrischer Operationen morbid adipöser Patienten sollte somit als gute Screening Methode für fortgeschrittene Lebererkrankungen in Betracht gezogen und eine routinemäßige Biopsie sollte diskutiert werden. Aufgrund oben genannter bisher unzuverlässiger Ergebnisse nicht-invasiver Diagnostik sollte ebenfalls diskutiert werden wie eine Verlaufskontrolle nach Feststellung einer fortgeschrittenen NAFLD konkret aussehen sollte. Die Gewichtsabnahme der Patienten nach der bariatrischen Operation ließe hoffen, dass diagnostische Verfahren wie der Ultraschall oder die Elastographie doch verlässliche Ergebnisse liefern könnten, was zuvor bei extremer Fettleibigkeit schwierig war (Bril et al., 2015, Castera et al., 2008). Allerdings wird diesbezüglich angeführt, dass bisher keines der bildgebenden diagnostischen Mittel hinreichend war, um die histologischen Veränderungen über die Zeit vorauszusagen (Bril et al., 2015). Es stellt sich somit die Frage, ob bariatrische Patienten, bei denen eine fortgeschrittene NAFLD festgestellt wurde, zur Verlaufskontrolle eine weitere Leberbiopsie erhalten sollen, oder ob hierbei die Risiken dem Nutzen überwiegen. Darüber hinaus wird erneut die Wichtigkeit der Entwicklung zuverlässiger nicht-invasiver Methoden zur Diagnostik der NAFLD deutlich.

Auf der anderen Seite stehen die Argumentationen gegen routinemäßige Leberbiopsien. Laut Laurin et al. habe die Leberdiagnostik in der Adipositaschirurgie

bisher keine Konsequenzen, da es an Therapiemöglichkeiten fehle. Außerdem seien die Komplikationen wie Nachblutungen etc. nicht zu unterschätzen. (Laurin, 2002) Hierbei ist anzumerken, dass die Leberbiopsie in unserer Kohorte zu keiner peri- oder postoperativen Komplikation führte.

Alles in allem wird anhand der hohen NASH- und Leberzirrhose-Prävalenz in unserer Kohorte nochmals deutlich, wie wichtig es ist, adipöse Patienten regelmäßig zu untersuchen und ihnen Wege aus der Fettleibigkeit aufzuzeigen. Zudem sollte es dringend mehr Nachforschungen zum Verlauf und zu den Therapiemöglichkeiten der NAFLD bei Adipositas geben, um die Krankheit besser einschätzen und eindämmen zu können. Zugleich sollten gesundheitspolitische Maßnahmen diskutiert werden, um die weltweit steigende Adipositasprävalenz einzudämmen. Vermehrte Schulprogramme mit Bewegung und gesunder Ernährung wären sinnvoll einzuführen, damit bereits im Schulkindalter prophylaktisch gegen die von der WHO benannte Adipositasepidemie angegangen werden kann. (WHO, 2000)

### **5.5 Einfluss der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung auf den peri- und postoperativen Verlauf**

Im Allgemeinen führt in zahlreichen Studien sowohl eine Adipositas als auch chronische Lebererkrankungen zur Erhöhung der perioperativen Morbidität und Mortalität (Muir, 2012, Bamgbade et al., 2007). Andererseits ist gerade bei diesem Patientenkollektiv eine Gewichtsreduktion essentiell, um Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen und eine NAFLD zu therapieren (Aguilar-Olivos et al., 2015).

Entgegen der o.g. Studien ließ sich in unserer Kohorte allerdings kein signifikanter Zusammenhang von vermehrter perioperativer Morbidität und Mortalität bei bestehender hepatischer Steatose, NASH, Leberfibrose oder -zirrhose nachweisen ( $p=0,11$ ). Bei Unterteilung der postoperativen Komplikationen in verschiedene Subgruppen (chirurgische, pulmonale, kardiovaskuläre und andere Komplikationen) stellte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang heraus.

Weingarten et al. kamen bei einer vergleichbaren Studie zu ähnlichen Ergebnissen ( $n=340$ ) und konnten trotz fortgeschrittener NASH keine Korrelation zu postoperativen Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach laparoskopischen bariatrischen Operationen feststellen. Sie warfen hierbei die Frage auf, ob der fehlende Zusammenhang an der geringen Komplikationsrate (13,2%) verbunden mit wenigen schwergradigen histopathologischen Diagnosen bei der Mehrzahl der Patienten lag. (Weingarten et al., 2011) In der vorliegenden Studie gab es zwar eine

relativ große Patientenzahl mit neudiagnostizierter fortgeschrittener Lebererkrankung im Vergleich zur Normalbevölkerung, jedoch reicht die Zahl kaum aus, um definitive Aussagen zum Einfluss der NAFLD auf das peri- und postoperative Komplikationsrisiko zu treffen. In einer Studie von del Olmo et al. wurden 135 Patienten mit Leberzirrhose bei nicht-hepatischen Operationen beobachtet und es stellte sich hierbei ein signifikant erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe heraus (del Olmo et al., 2003).

Die Art der Operation scheint ebenfalls einen großen Einfluss auf den perioperativen Verlauf zu haben. Während Fernandes et al. bei laparoskopischer Cholezystektomie kein signifikant erhöhtes Komplikationsrisiko bei Patienten mit Leberzirrhose feststellen konnten (n=235) (Fernandes et al., 2000), demonstrierten Kim et al., dass besonders größere offene intraabdominale Operationen zu signifikant vermehrter Morbidität und Mortalität führten (n=757) (Kim et al., 2014). Belghiti et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, dass bei bestehender hepatischer Steatose mehr Komplikationen nach Leberresektionen zu verzeichnen waren (Belghiti et al., 2000).

In der gegenwärtigen Studie wurde ausschließlich laparoskopisch operiert, was generell mit weniger peri- und postoperativen Komplikationen einhergeht (Lancaster and Hutter, 2008). Das laparoskopische Vorgehen hat sicherlich zu dem geringeren Einfluss fortgeschrittener NAFLD auf die peri- und postoperative Komplikationsrate beigetragen, als es bei offener Laparotomie der Fall gewesen wäre. Shimizu et al. beobachteten diesbezüglich eine Kohorte von 23 Patienten mit Leberzirrhose bei laparoskopischen bariatrischen Operationen. Acht Patienten entwickelten postoperative Komplikationen, aber kein Patient erfuhr eine Leberdekompensation nach der Operation. Anhand des postoperativen großen Gewichtsverlustes und der Verbesserung Adipositas-assoziierten Komorbiditäten werteten die Autoren die Komplikationsrate hierbei als tragbar. (Shimizu et al., 2013)

Hinsichtlich chirurgischer Komplikationen wurden in unserer Studie bei 34 Patienten (11,3%) ein Ereignis verzeichnet. Auch die chirurgischen Komplikationen traten mit einem p-Wert von 0,06 nicht signifikant häufiger bei Vorliegen einer NAFLD auf. Folglich führte die NAFLD zu keinem signifikant erhöhten Komplikationsrisiko nach bariatrischer Operation. Hieraus ließe sich schlussfolgern, dass trotz fortgeschrittener Lebererkrankung bariatrische Operationen durchgeführt werden können, ohne mit einem erhöhten Komplikationsrisiko zu rechnen. Obwohl das Kollektiv von 302 Patienten im Vergleich zu anderen Studien dieser Fragestellung groß ist, so ist es aufgrund der weiterhin geringen Anzahl allerdings nach wie vor

schwierig eine definitive Aussage bezüglich des Komplikationsrisikos nach bariatrischer Operation bei fortgeschrittener NAFLD zu treffen. Nach individuellem Abwägen der Risiken bleibt die bariatrische Operation wohl forwährend eine Option für morbid adipöse Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung – besonders dann, wenn die Operation laparoskopisch durchgeführt wird. Bei diesen Patienten sollte präoperativ besonders die Leberfunktion und Blutgerinnung untersucht werden und eine endoskopische Diagnostik auf ösophageale Varizen erfolgen. Des Weiteren zeigte sich, dass besonders Patienten mit Leberzirrhose aufgrund ihres operativen Risikos in Zentren mit hohen Zahlen an bariatrischen Eingriffen operiert werden sollten, da hier eine geringere Mortalitätsrate festgestellt wurde (Mosko and Nguyen, 2011).

Bei dem postoperativ verstorbenen Patienten lag ebenfalls eine Leberzirrhose vor. Todesursache war eine Anastomoseninsuffizienz mit anschließender Sepsis. Laut einer Studie von Kim et al. war bei ihrer postoperativ signifikant erhöhten Mortalitätsrate von Patienten mit Leberzirrhose in 32% der Fälle eine Sepsis die Todesursache (Gesamtkollektiv n= 757) (Kim et al., 2014). Aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs (n=302) unserer Studie lässt sich allerdings auch hierzu kaum eine Aussage treffen, ob die Leberzirrhose mit Ursache für das Versterben des Patienten war.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studien bezüglich erhöhter postoperativer Komplikationsraten bei chronischer Lebererkrankung zu unterschiedlichen Aussagen führen. Bei großer Patientenanzahl mit fortgeschrittener Lebererkrankung wurde ein signifikant erhöhtes perioperatives Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko festgestellt (del Olmo et al., 2003, Kim et al., 2014). Dieses Risiko lässt sich durch minimal-invasives Operieren (Fernandes et al., 2000, Lancaster and Hutter, 2008) und Behandlung der Hochrisikopatienten in Zentren mit viel Erfahrung bei bariatrischen Operationen signifikant senken (Mosko and Nguyen, 2011, Smith et al., 2010). Bei der vorliegenden Studie, sowie bei anderen bariatrischen Studien konnte bei fortgeschrittener NAFLD kein erhöhtes perioperatives Risiko festgestellt werden (Weingarten et al., 2011, Ribeiroiro et al., 2011). Fraglich ist, ob dies darin begründet liegt, dass bei diesen Studien die Rate an fortgeschrittener NAFLD zwar im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist, aber die absolute Zahl der Patienten mit NASH, Leberfibrose und –zirrhose, gekoppelt mit der relativ geringen Komplikationsrate insgesamt nicht ausreicht, um hieraus eine endgültige Schlussfolgerung zu ziehen (Weingarten et al., 2011).

## **5.6 NASH als eigenständige Operationsindikation**

Eine weitere Ungewissheit ist, ob die NASH eine eigenständige Indikation für bariatrische Operationen darstellen soll. Während viele Studien von einer Abnahme der NAFLD-Rate berichten (Stratopoulos et al., 2005), stellten Mathurin et al. neben einer Verbesserung vieler Leberhistologien, teilweise 5 Jahre nach bariatrischer Operation ein Fortschreiten der Leberfibrose fest (Mathurin et al., 2009). Eine Metaanalyse von 25 Studien kam ebenfalls zu keinem eindeutigen Ergebnis bezüglich NASH und bariatrischen Operationen. Während in 21 Studien von einer Verbesserung der NAFLD berichtet wurde, stellten 4 Studien ebenfalls ein Fortschreiten der Leberfibrose fest. (Chavez-Tapia et al., 2010)

Die enge Assoziation des metabolischen Syndroms mit der NAFLD lässt vermuten, dass eine Gewichtsabnahme zu einer geringeren Insulinresistenz und somit zu einer Verbesserung der NAFLD führt (Chitturi et al., 2002, Marchesini et al., 2003). Im Allgemeinen wird Patienten mit NAFLD zu einer Lebensstilintervention mit viel Bewegung und gesunder Ernährung geraten, um eine Gewichtsabnahme anzustreben (Centis et al., 2013, Promrat et al., 2010). Ebenso konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass eine Gewichtsabnahme nach bariatrischer Operation zu einer Verbesserung der Leberhistologien führte (Klein et al., 2006, Aguilar-Olivos et al., 2015). Insofern stehen die Studien, die ein Fortschreiten der NAFLD nach bariatrischer Operation festgestellt haben, hierzu im Gegensatz. Auffällig ist, dass in diesem Zusammenhang häufig von Patienten mit Leberfibrose berichtet wird, bei denen eine Progression festgestellt wurde (Chavez-Tapia et al., 2010, Mathurin et al., 2009). Es stellt sich somit die Frage, ob bei bereits vorhandener Leberfibrose eine Gewichtsabnahme eventuell nicht immer ausreicht, um ein Voranschreiten der NAFLD zu verhindern. Die Gewichtsabnahme soll sich zwar positiv auf eine hepatische Steatose auswirken, eine bereits vorhandene Inflammation scheint hiervon aber oft unbeeinflusst zu bleiben (Mathurin et al., 2009, Klein et al., 2006). Darüber hinaus scheint eine resistente hepatische Insulinresistenz ein wichtiger prognostischer Faktor für die Leberhistologie zu sein (Kotronen et al., 2008). Nichtsdestotrotz stellten Klein et al. fest, dass nach Gewichtsabnahme durch bariatrische Operationen, weniger hepatische Faktoren feststellbar waren, die zu einer Progression der Leberfibrose und Inflammation führen (Klein et al., 2006). Eventuell sollte der Effekt der Gewichtsabnahme noch durch Antioxidantien wie Vitamin E oder durch antidiabetische Medikamente wie beispielsweise Pioglitazone

oder Liraglutide unterstützt werden, die sich positiv auf eine bestehende NAFLD auswirken (Day, 2012, Harrison et al., 2003, Aithal et al., 2008, Armstrong et al., 2015).

Insgesamt stellt die Adipositaschirurgie eine sehr effektive Form der Gewichtsabnahme bei Adipositas dar, die sowohl kurz-als auch langfristig zu mehr Erfolg führt als konservative Behandlungsmaßnahmen (Sjöström et al., 2004). Dieser große Effekt in der Gewichtsabnahme spiegelt sich ebenso in den verbesserten NAFLD-bedingten Leberpathologien wider, die von vielen Studien beschrieben werden. Bei bereits bestehender Leberfibrose scheint eine Gewichtsabnahme allerdings nicht immer auszureichen, um eine Krankheitsprogression zu verhindern. (Mathurin et al., 2009, Chavez-Tapia et al., 2010) Die Rolle der Adipositaschirurgie in der Therapie der NAFLD ist somit noch nicht endgültig geklärt. Bei weniger fortgeschrittener NAFLD scheint es sich um eine gute Therapieoption zu handeln, während bei Leberfibrose teilweise trotz Gewichtsverlust eine Krankheitsprogression verzeichnet wird (Mathurin et al., 2009, Aguilar-Olivos et al., 2015).

## **6. Zusammenfassung**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der NAFLD auf den peri- und postoperativen Verlauf bariatrischer Patienten zu ermitteln. Die untersuchte Kohorte bestand aus 302 Patienten, die in dem Zeitraum von Januar 2012 bis Juni 2014 im Adipositaszentrum des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bariatrisch operiert wurden und intraoperativ aufgrund makroskopischer Auffälligkeiten eine Leberbiopsie erhalten haben. Bei den Patienten handelte es sich bezüglich durchschnittlichem Alter (43,3 Jahre), BMI (51,6 kg/m<sup>2</sup>), Geschlechtsverteilung (69,2% weiblich) und Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen um ein typisches Kollektiv der Adipositaschirurgie (Mathurin et al., 2009, Sjöström et al., 2004, Costa et al., 2014, Campos et al., 2011, Martí-Valeri et al., 2007). Es wurde ausschließlich laparoskopisch operiert. Annähernd die Hälfte der Patienten erhielt eine Schlauchmagenoperation und die andere Hälfte einen Roux-en-Y Magenbypass. Intraoperativ traten keine Komplikationen auf, jedoch wurde innerhalb des 30-tägigen postoperativen Beobachtungszeitraumes eine Komplikationsrate von 16,9% verzeichnet. Postoperatives Erbrechen aufgrund diätetischer Fehler (2,6%) und oberflächliche Wundinfektionen (4%) machten hierbei einen relativ großen Anteil aus. Schwerwiegendere Komplikationen wie die Anastomoseninsuffizienz (1%) traten vergleichsweise selten auf (Lancaster and Hutter, 2008) und die Inzidenz

postoperativer Blutungen (3,3%) entsprach der Literatur (Hutter et al., 2006). Die Mortalitätsrate betrug 0,3%, was mit den Angaben anderer Studien übereinstimmte (Flum et al., 2009, Smith et al., 2011).

Die Prävalenz der NAFLD (82,8%), der Steatosis hepatis (41,7%) und der Leberfibrose (37,1%) entsprach den Angaben der Literatur. Eine Leberzirrhose (4%) wurde etwas häufiger diagnostiziert als von anderen Autoren angegeben. (Machado et al., 2006, Kleiner et al., 2014b). Es konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen vermehrter perioperativer Morbidität und Mortalität und dem Vorliegen einer NAFLD, NASH, Leberfibrose oder –zirrhose festgestellt werden. Vergleichbare Studien mit bariatrischen Operationen kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Fraglich ist hierbei, ob die absolute Zahl der Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung ausreicht, um eine endgültige Aussage bezüglich des operativen Risikos zu treffen. (Weingarten et al., 2011) Andere Studien, in die mehr Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung eingeschlossen wurden, kamen zu dem gegenteiligen Ergebnis, dass das operative Komplikationsrisiko signifikant erhöht war (del Olmo et al., 2003, Kim et al., 2014). Es wären insofern bariatrische Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten mit fortgeschrittener NAFLD wichtig, um zu einem eindeutigen Ergebnis zu kommen. Eine aktuelle mögliche Schlussfolgerung ist, dass die Indikation für bariatrische Operationen bei Patienten mit fortgeschrittener NAFLD streng gestellt werden sollte. Nach gründlichen Voruntersuchungen und vor allem bei laparoskopischem Vorgehen, um die Komplikationsrate signifikant zu senken (Lancaster and Hutter, 2008), ist die Adipositaschirurgie jedoch nach wie vor eine mögliche Therapieoption für dieses Patientenkollektiv. Patienten mit fortgeschrittener NAFLD sollten besonders in Zentren operiert werden, die eine große Anzahl bariatrischer Operationen durchführen. Es konnte gezeigt werden, dass dies ebenso das perioperative Komplikationsrisiko signifikant senkt. (Smith et al., 2010, Mosko and Nguyen, 2011) Aufgrund der relativ hohen Zahlen unerwarteter fortgeschrittener NAFLD im Patientenkollektiv der Adipositaschirurgie und in Ermangelung zuverlässiger nicht-invasiver Diagnostik sollte eine routinemäßige Leberbiopsie im Rahmen bariatrischer Operationen diskutiert werden, wie es bereits einige Autoren empfehlen (Shalhub et al., 2004, Kleiner et al., 2014b). Darüber hinaus sollten postoperative Verlaufskontrollen durchgeführt werden, um ein Vorschreiten zum hepatozellulären Karzinom möglichst frühzeitig zu entdecken und somit die Prognose zu verbessern.

## 7. Abstract

The aim of this study was to evaluate the influence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on peri- and postoperative complications in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. Our cohort consisted of 302 patients, who underwent bariatric surgery between January 2012 and June 2014 at University Medical Center Hamburg-Eppendorf and had intraoperative liver biopsy because of macroscopic liver appearance.

Referred to sex (69,2% female patients), average age (43,3 years), average body mass index (51,6 kg/m<sup>2</sup>) and obesity-associated diseases our patients represented a typical collective for bariatric surgery (Mathurin et al., 2009, Sjöström et al., 2004, Costa et al., 2014, Campos et al., 2011, Marti-Valeri et al., 2007). All procedures were performed laparoscopically. Almost one half of the patients underwent sleeve gastrectomy (49,7%), the other half underwent Roux-Y gastric bypass surgery (48,3%).

No intraoperative events happened, however there was a 30-day postoperative complication rate of 16,9%. Postoperative vomiting due to dietary mistakes (2,6%) and superficial wound infections (4%) made up a relatively high percentage. In contrast major complications like anastomotic leakage (1%) happened rarely. The incidence of postoperative bleeding (3,3%) and the mortality rate (0,3%) conformed to other studies (Flum et al., 2009, Smith et al., 2011, Hutter et al., 2006).

The prevalence of NAFLD (82,8%), Steatosis hepatis (41,7%) and liver fibrosis (37,1%) correlated to other studies. However, liver cirrhosis (4%) was diagnosed a bit more often than mentioned by other authors. (Machado et al., 2006, Kleiner et al., 2014b)

The prevalence of NAFLD, NASH, liver fibrosis or cirrhosis was not associated with increased risk for perioperative morbidity and mortality. In comparison other studies with bariatric surgeries came to similar conclusions. Nevertheless, it remains unclear if the absolute amount of patients with advanced liver disease is sufficient to evaluate the operative risk. (Weingarten et al., 2011) Studies which included more patients with advanced liver disease came to the opposite conclusion of a significantly higher operative risk (del Olmo et al., 2003, Kim et al., 2014). For this reason studies with more patients suffering from advanced liver disease will be necessary to clear results.

In conclusion there should be a strict indication for operative procedures in patients with advanced NAFLD. However, bariatric surgeries are still a good therapeutic option for these patients, especially after systematic preoperative examination and with laparoscopic procedure (Lancaster and Hutter, 2008). Obese patients should be treated in leading centers with a high amount of bariatric surgeries to lower the perioperative complication rate (Smith et al. 2010, Mosko and Nguyen, 2011).

In addition due to unexpected findings in intraoperative liver biopsies, the routine indication of liver biopsies in patients at high risk for liver disease should be discussed (Shalhub et al., 2004, Kleiner et al., 2014b). Furthermore a screening and surveillance system for obese patients with suspected liver disease must be developed at bariatric centers to detect hepatocellular carcinoma at early state and to improve the prognosis.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristic
BPD-DS	Biliopankreatische Diversion mit duodenalem Switch
EWL	Excess Weight Loss (Übergewichtsverlust)
HCV	Hepatitis-C-Virus
INR	International Normalized Ratio
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten
NAFLD	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
NAS	NAFLD activity score
OSAS	obstruktives Schlafapnoe - Syndrom
RYGB	Roux-en-Y Magenbypass
SG	Sleeve Gastrektomie
VLDL	very low density lipoprotein
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 9. Literaturverzeichnis

AGUILAR-OLIVOS, N. E., ALMEDA-VALDES, P., AGUILAR-SALINAS, C. A., URIBE, M. & MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N. 2015. The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Metabolism*.

- AITHAL, G. P., THOMAS, J. A., KAYE, P. V., LAWSON, A., RYDER, S. D., SPENDLOVE, I., AUSTIN, A. S., FREEMAN, J. G., MORGAN, L. & WEBBER, J. 2008. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 135, 1176-84.
- AKTORIES, K., FÖRSTERMANN, U., HOFMANN, F. & STARKE, K. 2013. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, München, Urban und Fischer.
- ALMOGY, G., CROOKES, P. F. & ANTHONE, G. J. 2004. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient. *Obes Surg*, 14, 492-7.
- ALSINA, E., RUIZ-TOVAR, J., ALPERA, M. R., RUIZ-GARCÍA, J. G., LOPEZ-PEREZ, M. E., RAMON-SANCHEZ, J. F. & ARDOY, F. 2014. Incidence of deep vein thrombosis and thrombosis of the portal-mesenteric axis after laparoscopic sleeve gastrectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 24, 601-5.
- AMINIAN, A., BRETHAUER, S.A., KIRWAN, J.P., KASHYAP, S.R., BURGUERA, B., SCHAUER, P.R. 2015. How safe is metabolic/diabetes surgery? *Diabetes Obes Metab*, 17, 198-201.
- ANDERSEN, R. E., WADDEN, T. A., BARTLETT, S. J., ZEMEL, B., VERDE, T. J. & FRANCKOWIAK, S. C. 1999. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *JAMA*, 281, 335-40.
- ANDERSON, J. W., REYNOLDS, L. R., BUSH, H. M., RINSKY, J. L. & WASHNOCK, C. 2011. Effect of a behavioral/nutritional intervention program on weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *Postgrad Med*, 123, 205-13.
- ANDRADE-SILVA, S. G., CARANTI, D. A., SALLET, J. A., LEAL, L. P., LEAL, A. J. & DÂMASO, A. R. 2014. AGE AND GENDER MAY INFLUENCE THE RESULTS OF ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS? Metabolic syndrome parameters. *Arq Gastroenterol*, 51, 171-9.
- ANGULO, P., HUI, J. M., MARCHESINI, G., BUGIANESI, E., GEORGE, J., FARRELL, G. C., ENDERS, F., SAKSENA, S., BURT, A. D., BIDA, J. P., LINDOR, K., SANDERSON, S. O., LENZI, M., ADAMS, L. A., KENCH, J., THERNEAU, T. M. & DAY, C. P. 2007. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45, 846-54.
- ARMSTRONG, M. J., HULL, D., GUO, K., BARTON, D., HAZLEHURST, J. M., GATHERCOLE, L. L., NASIRI, M., YU, J., GOUGH, S. C., NEWSOME, P. N. & TOMLINSON, J. W. 2015. Glucagon-Like Peptide 1 Decreases Lipotoxicity in Non-Alcoholic Steatoph hepatitis. *J Hepatol*.
- ASCHA, M. S., HANOUNEH, I. A., LOPEZ, R., TAMIMI, T. A., FELDSTEIN, A. F. & ZEIN, N. N. 2010. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 51, 1972-8.
- ASSMANN, G., SCHULTE, H. & CULLEN, P. 1997. New and classical risk factors--the Münster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res*, 2, 237-42.
- BAMGBADE, O. A., RUTTER, T. W., NAFIU, O. O. & DORJE, P. 2007. Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J Surg*, 31, 556-60; discussion 561.
- BEDOGNI, G., MIGLIOLI, L., MASUTTI, F., TIRIBELLI, C., MARCHESINI, G. & BELLENTANI, S. 2005. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*, 42, 44-52.
- BELFORT, R., HARRISON, S. A., BROWN, K., DARLAND, C., FINCH, J., HARDIES, J., BALAS, B., GASTALDELLI, A., TIO, F., PULCINI, J., BERRIA, R., MA, J. Z., DWIVEDI, S., HAVRANEK, R., FINCKE, C., DEFRONZO, R., BANNAYAN, G. A., SCHENKER, S. & CUSI, K. 2006. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 355, 2297-307.
- BELGHITI, J., HIRAMATSU, K., BENOIST, S., MASSAULT, P., SAUVANET, A. & FARGES, O. 2000. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg*, 191, 38-46.
- BELLORIN, O., ABDEMUR, A., SUCANDY, I., SZOMSTEIN, S. & ROSENTHAL, R. J. 2011. Understanding the significance, reasons and patterns of abnormal vital signs after gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg*, 21, 707-13.
- BIERTHO, L., LABEL, S., MARCEAU, S., HOULD, F. S., LESCELLEUR, O., MARCEAU, P.

- & BIRON, S. 2014. Laparoscopic sleeve gastrectomy: with or without duodenal switch? A consecutive series of 800 cases. *Dig Surg*, 31, 48-54.
- BONEKAMP, S., KAMEL, I., SOLGA, S. & CLARK, J. 2009. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol*, 50, 17-35.
- BRESLOW, R. A. & SMOTHERS, B. A. 2005. Drinking patterns and body mass index in never smokers: National Health Interview Survey, 1997-2001. *Am J Epidemiol*, 161, 368-76.
- BRIL, F., ORTIZ-LOPEZ, C., LOMONACO, R., ORSAK, B., FRECKLETON, M., CHINTAPALLI, K., HARDIES, J., LAI, S., SOLANO, F., TIO, F. & CUSI, K. 2015. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int*, 35, 2139-46.
- BROLIN, R. E., BRADLEY, L. J. & TALIWAL, R. V. 1998. Unsuspected cirrhosis discovered during elective obesity operations. *Arch Surg*, 133, 84-8.
- BROLIN, R. E., LAMARCA, L. B., KENLER, H. A. & CODY, R. P. 2002. Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity. *J Gastrointest Surg*, 6, 195-203; discussion 204-5.
- BROWNING, J. D., SZCZEPANIAK, L. S., DOBBINS, R., NUREMBERG, P., HORTON, J. D., COHEN, J. C., GRUNDY, S. M. & HOBBS, H. H. 2004. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 40, 1387-95.
- BRUNICARDI, F., ANDERSEN, D., BILIAR, T., DUNN, D., HUNTER, J. & POLLOCK, R. 2005. *Schwartz's principles of surgery*, USA, McGraw-Hill Company Inc.
- BRUNT, E. M. 2001. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis*, 21, 3-16.
- BRUNT, E. M., JANNEY, C. G., DI BISCEGLIE, A. M., NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. & BACON, B. R. 1999. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*, 94, 2467-74.
- BURT, A. D., MUTTON, A. & DAY, C. P. 1998. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol*, 15, 246-58.
- CABRERA, M., SÁNCHEZ-CHAPARRO, M. A., VALDIVIELSO, P., QUEVEDO-AGUADO, L., CATALINA-ROMERO, C., FERNÁNDEZ-LABANDERA, C., RUIZ-MORAGA, M., GONZÁLEZ-SANTOS, P., CALVO-BONACHO, E. & GROUP, I. I. C. R. A. S. 2014. Prevalence of atherogenic dyslipidemia: Association with risk factors and cardiovascular risk in Spanish working population. "ICARIA" study. *Atherosclerosis*, 235, 562-569.
- CAMPOS, G. M., BAMBHA, K., VITTINGHOFF, E., RABL, C., POSSELT, A. M., CIOVICA, R., TIWARI, U., FERREL, L., PABST, M., BASS, N. M. & MERRIMAN, R. B. 2008. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology*, 47, 1916-23.
- CAMPOS, G. M., RABL, C., ROLL, G. R., PEEVA, S., PRADO, K., SMITH, J. & VITTINGHOFF, E. 2011. Better weight loss, resolution of diabetes, and quality of life for laparoscopic gastric bypass vs banding: results of a 2-cohort pair-matched study. *Arch Surg*, 146, 149-55.
- CARMELLI, D., CARDON, L. R. & FABSITZ, R. 1994. Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments? *Am J Hum Genet*, 55, 566-73.
- CASTERA, L., FORNS, X. & ALBERTI, A. 2008. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*, 48, 835-47.
- CENTIS, E., MARZOCCHI, R., SUPPINI, A., DALLE GRAVE, R., VILLANOVA, N., HICKMAN, I. J. & MARCHESINI, G. 2013. The role of lifestyle change in the prevention and treatment of NAFLD. *Curr Pharm Des*, 19, 5270-9.
- CHALASANI, N., KAHN, C., FRANCOIS, F., PINTO, A., MARATHE, A., BINI, E. J., PANDYA, P., SITARAMAN, S. & SHEN, J. 2002. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology*, 35, 1282-4.
- CHALASANI, N., YOUNOSSI, Z., LAVINE, J. E., DIEHL, A. M., BRUNT, E. M., CUSI, K., CHARLTON, M., SANYAL, A. J., ASSOCIATION, A. G., DISEASES, A. A. F. T. S. O. L. & GASTROENTEROLOGY, A. C. O. 2012. The diagnosis and management of

- non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 142, 1592-609.
- CHAN, J. M., RIMM, E. B., COLDITZ, G. A., STAMPFER, M. J. & WILLETT, W. C. 1994. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*, 17, 961-9.
- CHARLTON, M., SREEKUMAR, R., RASMUSSEN, D., LINDOR, K. & NAIR, K. S. 2002. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 35, 898-904.
- CHAVEZ-TAPIA, N. C., TELLEZ-AVILA, F. I., BARRIENTOS-GUTIERREZ, T., MENDEZ-SANCHEZ, N., LIZARDI-CERVERA, J. & URIBE, M. 2010. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007340.
- CHEN, H. P., SHIEH, J. J., CHANG, C. C., CHEN, T. T., LIN, J. T., WU, M. S., LIN, J. H. & WU, C. Y. 2013. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut*, 62, 606-15.
- CHEN, L., APPEL, L. J., LORIA, C., LIN, P. H., CHAMPAGNE, C. M., ELMER, P. J., ARD, J. D., MITCHELL, D., BATCH, B. C., SVETKEY, L. P. & CABALLERO, B. 2009. Reduction in consumption of sugar-sweetened beverages is associated with weight loss: the PREMIER trial. *Am J Clin Nutr*, 89, 1299-306.
- CHITTURI, S., ABEYGUNASEKERA, S., FARRELL, G. C., HOLMES-WALKER, J., HUI, J. M., FUNG, C., KARIM, R., LIN, R., SAMARASINGHE, D., LIDDLE, C., WELTMAN, M. & GEORGE, J. 2002. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*, 35, 373-9.
- CLARK, P. J. 1956. The heritability of certain anthropometric characters as ascertained from measurements of twins. *Am J Hum Genet*, 8, 49-54.
- COLDITZ, G. A., WILLETT, W. C., STAMPFER, M. J., MANSON, J. E., HENNEKENS, C. H., ARKY, R. A. & SPEIZER, F. E. 1990. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol*, 132, 501-13.
- CONIGRAVE, K. M., DEGENHARDT, L. J., WHITFIELD, J. B., SAUNDERS, J. B., HELANDER, A., TABAKOFF, B. & GROUP, W. I. S. 2002. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. *Alcohol Clin Exp Res*, 26, 332-9.
- CONSIDINE, R. V., SINHA, M. K., HEIMAN, M. L., KRIAUCIUNAS, A., STEPHENS, T. W., NYCE, M. R., OHANNESIAN, J. P., MARCO, C. C., MCKEE, L. J. & BAUER, T. L. 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 334, 292-5.
- COSTA, R. C., YAMAGUCHI, N., SANTO, M. A., RICCIOPPO, D. & PINTO-JUNIOR, P. E. 2014. Outcomes on quality of life, weight loss, and comorbidities after roux-en-y gastric bypass. *Arq Gastroenterol*, 51, 165-70.
- COUPAYE, M., PUCHAUX, K., BOGARD, C., MSIKA, S., JOUET, P., CLERICI, C., LARGER, E. & LEDOUX, S. 2009. Nutritional consequences of adjustable gastric banding and gastric bypass: a 1-year prospective study. *Obes Surg*, 19, 56-65.
- CROWLEY, L. V. & OLSON, R. W. 1983. Megaloblastic anemia after gastric bypass for obesity. *Am J Gastroenterol*, 78, 406-10.
- CURIONI, C. C. & LOURENÇO, P. M. 2005. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*, 29, 1168-74.
- DANCYGIER, H. 2006. Pathogenese und Therapie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung. *Dtsch Arztebl*, 103, 1302-1307.
- DAVILA, J. A., MORGAN, R. O., SHAIB, Y., MCGLYNN, K. A. & EL-SERAG, H. B. 2005. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*, 54, 533-9.
- DAY, C. P. 2002. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 16, 663-78.
- DAY, C. P. 2006. Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies. *Clin Med*, 6, 19-25.
- DAY, C. P. 2012. Clinical spectrum and therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis*, 30 Suppl 1, 69-73.

- DAY, C. P. & JAMES, O. F. 1998. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*, 114, 842-5.
- DEGACHE, F., SFORZA, E., DAUPHINOT, V., CELLE, S., GARCIN, A., COLLET, P., PICHOT, V., BARTHÉLÉMY, J. C., ROCHE, F. & GROUP, P. S. 2013. Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly. *Sleep*, 36, 501-7.
- DEL OLMO, J. A., FLOR-LORENTE, B., FLOR-CIVERA, B., RODRIGUEZ, F., SERRA, M. A., ESCUDERO, A., LLEDÓ, S. & RODRIGO, J. M. 2003. Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis. *World J Surg*, 27, 647-52.
- DEMARIA, E. J., SUGERMAN, H. J., KELLUM, J. M., MEADOR, J. G. & WOLFE, L. G. 2002. Results of 281 consecutive total laparoscopic Roux-en-Y gastric bypasses to treat morbid obesity. *Ann Surg*, 235, 640-5; discussion 645-7.
- DESPRÉS, J. P. 2001. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med*, 33, 534-41.
- DEUTSCHE ADIPOSITAS GESELLSCHAFT E.V. 2012. *Definition der Adipositas* [Online]. Available: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=251> [Accessed 01.09.2014].
- DEUTSCHE ADIPOSITAS GESELLSCHAFT E.V. 2014. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas". 2.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ALLGEMEIN-UND VISZERALCHIRURGIE. 2010. S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PATHOLOGIE. 2009. Leitlinien, Histopathologische Diagnose der nicht-alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung.
- DEUTSCHER GESUNDHEITSBERICHT. 2013. *Diabetes 2013* [Online]. Berlin, Deutschland: diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Available: [http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs\\_und\\_TEXTE/Infomaterial/Diabetes\\_Gesundheitsbericht\\_2013.pdf](http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Diabetes_Gesundheitsbericht_2013.pdf) [Accessed 03.09.2014].
- DING, W. J., WANG, Y. & FAN, J. G. 2014. Regulation of adipokines by polyunsaturated fatty acids in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *Arch Iran Med*, 17, 563-8.
- DIXON, J. B., BHATHAL, P. S., HUGHES, N. R. & O'BRIEN, P. E. 2004. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*, 39, 1647-54.
- DONADON, V., BALBI, M., GHERSETTI, M., GRAZIOLI, S., PERCIACCANTE, A., DELLA VALENTINA, G., GARDENAL, R., DAL MAS, M., CASARIN, P., ZANETTE, G. & MIRANDA, C. 2009. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*, 15, 2506-11.
- DONNELLY, J. E., BLAIR, S. N., JAKICIC, J. M., MANORE, M. M., RANKIN, J. W., SMITH, B. K. & MEDICINE, A. C. O. S. 2009. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*, 41, 459-71.
- DREON, D. M., FREY-HEWITT, B., ELLSWORTH, N., WILLIAMS, P. T., TERRY, R. B. & WOOD, P. D. 1988. Dietary fat:carbohydrate ratio and obesity in middle-aged men. *Am J Clin Nutr*, 47, 995-1000.
- EL CHAAR, M., HAMMOUD, N., EZEJI, G., CLAROS, L., MILETICS, M. & STOLTZFUS, J. 2014. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass: A Single Center Experience with 2 Years Follow-Up. *Obes Surg*.
- FASSIO, E., ALVAREZ, E., DOMÍNGUEZ, N., LANDEIRA, G. & LONGO, C. 2004. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*, 40, 820-6.
- FELDSTEIN, A. E., CANBAY, A., ANGULO, P., TANIAI, M., BURGART, L. J., LINDOR, K. D. & GORES, G. J. 2003. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 125, 437-43.
- FERNANDES, N. F., SCHWESINGER, W. H., HILSENBECK, S. G., GROSS, G. W., BAY, M. K., SIRINEK, K. R. & SCHENKER, S. 2000. Laparoscopic cholecystectomy and cirrhosis: a case-control study of outcomes. *Liver Transpl*, 6, 340-4.
- FLUM, D. R., BELLE, S. H., KING, W. C., WAHED, A. S., BERK, P., CHAPMAN, W., PORIES, W., COURCOULAS, A., MCCLOSKEY, C., MITCHELL, J., PATTERSON, E., POMP, A., STATEN, M. A., YANOVSKI, S. Z., THIRLBY, R., WOLFE, B. & CONSORTIUM, L. A. O. B. S. L. 2009. Perioperative safety in the longitudinal

- assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*, 361, 445-54.
- FONTAINE, K. R., REDDEN, D. T., WANG, C., WESTFALL, A. O. & ALLISON, D. B. 2003. Years of life lost due to obesity. *JAMA*, 289, 187-93.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. 2013. *Hunger statistics* [Online]. Available: <http://www.fao.org/hunger/en/> [Accessed 01.09. 2014].
- FRIEDRICH-RUST, M., ONG, M. F., MARTENS, S., SARRAZIN, C., BOJUNGA, J., ZEUZEM, S. & HERRMANN, E. 2008. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 134, 960-74.
- FRITH, J., DAY, C. P., ROBINSON, L., ELLIOTT, C., JONES, D. E. & NEWTON, J. L. 2010. Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 52, 112-6.
- GAGNER, M. & ROGULA, T. 2003. Laparoscopic reoperative sleeve gastrectomy for poor weight loss after biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Obes Surg*, 13, 649-54.
- GAGNIÈRE, J. & SLIM, K. 2012. Don't let obese patients be discharged with tachycardia after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*, 22, 1519-20.
- GRACIA, J. A., MARTINEZ, M., AGUILELLA, V., ELIA, M. & ROYO, P. 2007. Postoperative morbidity of biliopancreatic diversion depending on common limb length. *Obes Surg*, 17, 1306-11.
- HABERKORN, U., RUDAT, V., LAYER, G., ZUNA, I., LORENZ, A. & VAN KAICK, G. 1991. [Influence of abdominal wall composition and thickness on ultrasound B scan]. *Rofo*, 155, 327-31.
- HARRISON, S. A., FECHT, W., BRUNT, E. M. & NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. 2009. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology*, 49, 80-6.
- HARRISON, S. A., TORGERSON, S., HAYASHI, P., WARD, J. & SCHENKER, S. 2003. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 98, 2485-90.
- HASEGAWA, T., YONEDA, M., NAKAMURA, K., MAKINO, I. & TERANO, A. 2001. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 15, 1667-72.
- HAUNER, H., BECHTHOLD, A., BOEING, H., BRÖNSTRUP, A., BUYKEN, A., LESCHIK-BONNET, E., LINSEISEN, J., SCHULZE, M., STROHM, D., WOLFRAM, G. & SOCIETY, G. N. 2012. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Ann Nutr Metab*, 60 Suppl 1, 1-58.
- HEGELE, R. A., GINSBERG, H. N., CHAPMAN, M. J., NORDESTGAARD, B. G., KUIVENHOVEN, J. A., AVERNA, M., BORÉN, J., BRUCKERT, E., CATAPANO, A. L., DESCAMPS, O. S., HOVINGH, G. K., HUMPHRIES, S. E., KOVANEN, P. T., MASANA, L., PAJUKANTA, P., PARHOFER, K. G., RAAL, F. J., RAY, K. K., SANTOS, R. D., STALENHOF, A. F., STROES, E., TASKINEN, M. R., TYBJÆRG-HANSEN, A., WATTS, G. F., WIKLUND, O. & PANEL, O. B. O. T. E. A. S. C. 2014. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2, 655-666.
- HELLING, T. S., HELZBERG, J. H., NACHNANI, J. S. & GURRAM, K. 2008. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in patients undergoing bariatric surgery: when is liver biopsy indicated? *Surg Obes Relat Dis*, 4, 612-7.
- HELMERT, U. & STRUBE, H. 2004. [The development of obesity in Germany in the period from 1985 until 2000]. *Gesundheitswesen*, 66, 409-15.
- HEROLD, G. 2013. *Innere Medizin*, Köln, Gerd Herold.
- HESS, D. S. 2003. Limb measurements in duodenal switch. *Obes Surg*, 13, 966.
- HIMPENS, J., DAPRI, G. & CADIÈRE, G. B. 2006. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. *Obes Surg*, 16, 1450-6.
- HOWELL, J., BALDERSON, G., HELLARD, M., GOW, P. J., STRASSER, S. I., STUART, K. A., WIGG, A., JEFFREY, G., GANE, E. & ANGUS, P. W. 2015. The increasing

- burden of potentially preventable liver disease among adult liver transplant recipients: A comparative analysis of liver transplant indication by era in Australia and New Zealand. *J Gastroenterol Hepatol*.
- HUANG, Z., WILLET, W. C., MANSON, J. E., ROSNER, B., STAMPFER, M. J., SPEIZER, F. E. & COLDITZ, G. A. 1998. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*, 128, 81-8.
- HUSZAR, D., LYNCH, C. A., FAIRCHILD-HUNTRESS, V., DUNMORE, J. H., FANG, Q., BERKEMEIER, L. R., GU, W., KESTERSON, R. A., BOSTON, B. A., CONE, R. D., SMITH, F. J., CAMPFIELD, L. A., BURN, P. & LEE, F. 1997. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 88, 131-41.
- HUTTER, M. M., RANDALL, S., KHURI, S. F., HENDERSON, W. G., ABBOTT, W. M. & WARSHAW, A. L. 2006. Laparoscopic versus open gastric bypass for morbid obesity: a multicenter, prospective, risk-adjusted analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg*, 243, 657-62; discussion 662-6.
- INGALLS, A. M., DICKIE, M. M. & SNELL, G. D. 1950. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered*, 41, 317-8.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. 2013. *Diabetes Atlas 6<sup>th</sup> Edition* [Online]. Available: <http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures> [Accessed 03.09. 2014].
- JAMAL, M. K., DEMARIA, E. J., JOHNSON, J. M., CARMODY, B. J., WOLFE, L. G., KELLUM, J. M. & MEADOR, J. G. 2005. Impact of major co-morbidities on mortality and complications after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*, 1, 511-6.
- JOHANSSON, K., NEOVIUS, K., DESANTIS, S. M., RÖSSNER, S. & NEOVIUS, M. 2009. Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis. *Obes Rev*, 10, 564-75.
- KARAMANAKOS, S. N., VAGENAS, K., KALFARENTZOS, F. & ALEXANDRIDES, T. K. 2008. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg*, 247, 401-7.
- KIM, T. H., UM, S. H., YIM, S. Y., SEO, Y. S., YIM, H. J., JEEN, Y. T., LEE, H. S., CHUN, H. J., KIM, C. D., AHN, H. & LEE, Y. 2014. The risk of perioperative adverse events in patients with chronic liver disease. *Liver Int*.
- KIRWAN, J. P., BARKOUKIS, H., BROOKS, L. M., MARCHETTI, C. M., STETZER, B. P. & GONZALEZ, F. 2009. Exercise training and dietary glycemic load may have synergistic effects on insulin resistance in older obese adults. *Ann Nutr Metab*, 55, 326-33.
- KLEIN, S., MITTENDORFER, B., EAGON, J. C., PATTERSON, B., GRANT, L., FEIRT, N., SEKI, E., BRENNER, D., KORENBLAT, K. & MCCREA, J. 2006. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 130, 1564-72.
- KLEINER, D. E., BERK, P. D., HSU, J. Y., COURCOULAS, A. P., FLUM, D., KHANDELWAL, S., PENDER, J., POMP, A., ROERIG, J., MACHADO, L. L., WOLFE, B. M., BELLE, S. H. & CONSORTIUM, L. 2014a. Hepatic Pathology among Patients without Known Liver Disease Undergoing Bariatric Surgery: Observations and a Perspective from the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *Semin Liver Dis*, 34, 98-107.
- KLEINER, D. E., BERK, P. D., HSU, J. Y., COURCOULAS, A. P., FLUM, D., KHANDELWAL, S., PENDER, J., POMP, A., ROERIG, J., MACHADO, L. L., WOLFE, B. M., BELLE, S. H. & FOR THE, L. C. 2014b. Hepatic Pathology among Patients without Known Liver Disease Undergoing Bariatric Surgery: Observations and a Perspective from the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *Semin Liver Dis*, 34, 098-107.
- KLEINER, D. E., BRUNT, E. M., VAN NATTA, M., BEHLING, C., CONTOS, M. J., CUMMINGS, O. W., FERRELL, L. D., LIU, Y. C., TORBENSON, M. S., UNALP-ARIDA, A., YEH, M., MCCULLOUGH, A. J., SANYAL, A. J. & NETWORK, N. S. C. R. 2005. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 41, 1313-21.

- KLEM, M. L., WING, R. R., MCGUIRE, M. T., SEAGLE, H. M. & HILL, J. O. 1997. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr*, 66, 239-46.
- KOLOTKIN, R. L., CROSBY, R. D., GRESS, R. E., HUNT, S. C., ENGEL, S. G. & ADAMS, T. D. 2008. Health and health-related quality of life: differences between men and women who seek gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 4, 651-8; discussion 658-9.
- KOTRONEN, A., JUURINEN, L., TIIKKAINEN, M., VEKAVAARA, S. & YKI-JÄRVINEN, H. 2008. Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology*, 135, 122-30.
- KUMARAVEL, A., ZELISKO, A., SCHAUER, P., LOPEZ, R., KROH, M. & STEVENS, T. 2014. Acute Pancreatitis in Patients After Bariatric Surgery: Incidence, Outcomes, and Risk Factors. *Obes Surg*.
- KURTH, B. M. 2012. *Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS), Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, Robert Koch Institut, Berlin* [Online]. Available: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/DeGS/BGBL\\_2012\\_55\\_BM\\_Kurth.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/DeGS/BGBL_2012_55_BM_Kurth.pdf?__blob=publicationFile) [Accessed 13.10. 2014].
- LANCASTER, R. T. & HUTTER, M. M. 2008. Bands and bypasses: 30-day morbidity and mortality of bariatric surgical procedures as assessed by prospective, multi-center, risk-adjusted ACS-NSQIP data. *Surg Endosc*, 22, 2554-63.
- LANGER, F. B., BOHDJALIAN, A., FELBERBAUER, F. X., FLEISCHMANN, E., REZA HODA, M. A., LUDVIK, B., ZACHERL, J., JAKESZ, R. & PRAGER, G. 2006. Does gastric dilatation limit the success of sleeve gastrectomy as a sole operation for morbid obesity? *Obes Surg*, 16, 166-71.
- LAURIER, V., LAPEYRADE, A., COPET, P., DEMEER, G., SILVIE, M., BIETH, E., COUPAYE, M., POITOU, C., LORENZINI, F., LABROUSSE, F., MOLINAS, C., TAUBER, M., THUILLEAUX, D. & JAUREGI, J. 2014. Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with Prader-Willi syndrome: experience from a dedicated centre in France. *J Intellect Disabil Res*.
- LAURIN, J. 2002. Motion - all patients with NASH need to have a liver biopsy: arguments against the motion. *Can J Gastroenterol*, 16, 722-6.
- LEAN, M. E., HAN, T. S. & MORRISON, C. E. 1995. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*, 311, 158-61.
- LENZ, M., RICHTER, T. & MÜHLHAUSER, I. 2009. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*, 106, 641-8.
- LINDOR, K. D., KOWDLEY, K. V., HEATHCOTE, E. J., HARRISON, M. E., JORGENSEN, R., ANGULO, P., LYMP, J. F., BURGART, L. & COLIN, P. 2004. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*, 39, 770-8.
- LUDWIG, J., VIGGIANO, T. R., MCGILL, D. B. & OH, B. J. 1980. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 55, 434-8.
- MACHADO, M., MARQUES-VIDAL, P. & CORTEZ-PINTO, H. 2006. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*, 45, 600-6.
- MACLEAN, L. D., RHODE, B. M. & SHIZGAL, H. M. 1983. Nutrition following gastric operations for morbid obesity. *Ann Surg*, 198, 347-55.
- MAFFEI, M., HALAAS, J., RAVUSSIN, E., PRATLEY, R. E., LEE, G. H., ZHANG, Y., FEI, H., KIM, S., LALLONE, R. & RANGANATHAN, S. 1995. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*, 1, 1155-61.
- MARCHESINI, G., BUGIANESI, E., FORLANI, G., CERRELLI, F., LENZI, M., MANINI, R., NATALE, S., VANNI, E., VILLANOVA, N., MELCHIONDA, N. & RIZZETTO, M. 2003. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37, 917-23.
- MARTÍ-VALERI, C., SABATÉ, A., MASDEVALL, C. & DALMAU, A. 2007. Improvement of

- associated respiratory problems in morbidly obese patients after open Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*, 17, 1102-10.
- MASON, T. B. & LEWIS, R. J. 2014. Profiles of Binge Eating: The Interaction of Depressive Symptoms, Eating Styles, and Body Mass Index. *Eat Disord*, 1-11.
- MASOOMI, H., NGUYEN, N. T., STAMOS, M. J. & SMITH, B. R. 2012. Overview of outcomes of laparoscopic and open Roux-en-Y gastric bypass in the United States. *Surg Technol Int*, 22, 72-6.
- MATHURIN, P., HOLLEBECQUE, A., ARNALSTEEN, L., BUOB, D., LETEURTRE, E., CAIAZZO, R., PIGEYRE, M., VERKINDT, H., DHARANCY, S., LOUVET, A., ROMON, M. & PATTOU, F. 2009. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*, 137, 532-40.
- MAX RUBNER-INSTITUT. 2008. *Nationale Verzehrs Studie II - Ergebnisbericht Teil 2 - Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen* [Online]. Available: [http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/NVS\\_ErgebnisberichtTeil2.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/NVS_ErgebnisberichtTeil2.pdf?__blob=publicationFile) [Accessed 13.10. 2014].
- MCCONNELL, D. B., O'ROURKE, R. W. & DEVENEY, C. W. 2005. Common channel length predicts outcomes of biliopancreatic diversion alone and with the duodenal switch surgery. *Am J Surg*, 189, 536-40; discussion 540.
- MCGEE, D. L. & COLLABORATION, D. P. 2005. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol*, 15, 87-97.
- MCPHERSON, S., ANSTEE, Q. M., HENDERSON, E., DAY, C. P. & BURT, A. D. 2013. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25, 652-8.
- MCPHERSON, S., HENDERSON, E., HARDY, T., BURT, A., DAY, C. & ANSTEE, Q. 2014. PTH-090 Natural History Of Nafld: A Study Of 108 Patients With Paired Liver Biopsies. *Gut*, 63 Suppl 1, A249-50.
- MCPHERSON, S., STEWART, S. F., HENDERSON, E., BURT, A. D. & DAY, C. P. 2010. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 59, 1265-9.
- MCTIERNAN, A., SORENSEN, B., IRWIN, M. L., MORGAN, A., YASUI, Y., RUDOLPH, R. E., SURAWICZ, C., LAMPE, J. W., LAMPE, P. D., AYUB, K. & POTTER, J. D. 2007. Exercise effect on weight and body fat in men and women. *Obesity (Silver Spring)*, 15, 1496-512.
- MENSINK, G. B., SCHIENKIEWITZ, A., HAFTENBERGER, M., LAMPERT, T., ZIESE, T. & SCHEIDT-NAVE, C. 2013. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 786-94.
- MEYER, G., STIER, C. & MARKOVSKY, O. 2009. [Postoperative complications after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in bariatric surgery]. *Obes Facts*, 2 Suppl 1, 41-8.
- MICKEVICIUS, A., SUFI, P. & HEATH, D. 2014. Factors predicting the occurrence of a gastrojejunal anastomosis leak following gastric bypass. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne*, 9, 436-40.
- MICOZZI, M. S., ALBANES, D., JONES, D. Y. & CHUMLEA, W. C. 1986. Correlations of body mass indices with weight, stature, and body composition in men and women in NHANES I and II. *Am J Clin Nutr*, 44, 725-31.
- MILONE, L., STRONG, V. & GAGNER, M. 2005. Laparoscopic sleeve gastrectomy is superior to endoscopic intragastric balloon as a first stage procedure for super-obese patients (BMI > or =50). *Obes Surg*, 15, 612-7.
- MOSKO, J. D. & NGUYEN, G. C. 2011. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 897-901.
- MUIR, A. J. 2012. Surgical clearance for the patient with chronic liver disease. *Clin Liver Dis*, 16, 421-33.
- MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N., ARRESE, M., ZAMORA-VALDÉS, D. & URIBE, M. 2007. Current

- concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*, 27, 423-33.
- NAGGERT, J. K., FRICKER, L. D., VARLAMOV, O., NISHINA, P. M., ROUILLE, Y., STEINER, D. F., CARROLL, R. J., PAIGEN, B. J. & LEITER, E. H. 1995. Hyperproinsulinaemia in obese fat/fat mice associated with a carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity. *Nat Genet*, 10, 135-42.
- NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. & CALDWELL, S. H. 2003. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 37, 1202-19.
- NG, M., FLEMING, T., ROBINSON, M., THOMSON, B., et al. 2014. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 384, 766-81.
- NOCCA, D., KRAWCZYKOWSKY, D., BOMANS, B., NOËL, P., PICOT, M. C., BLANC, P. M., DE SEGUIN DE HONS, C., MILLAT, B., GAGNER, M., MONNIER, L. & FABRE, J. M. 2008. A prospective multicenter study of 163 sleeve gastrectomies: results at 1 and 2 years. *Obes Surg*, 18, 560-5.
- NORDESTGAARD, B. G., BENN, M., SCHNOHR, P. & TYBJAERG-HANSEN, A. 2007. [Non-fasting triglycerides and risk of for myocardial infarction and death among women and men]. *Ugeskr Laeger*, 169, 3865-8.
- NOVELL, R., BAKER, D. & GODDARD, N. 2013. *Kirk's general surgical operations*, New York, Elsevier.
- ONG, J. P., ELARINY, H., COLLANTES, R., YOUNOSZAI, A., CHANDHOKE, V., REINES, H. D., GOODMAN, Z. & YOUNOSSI, Z. M. 2005. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*, 15, 310-5.
- PAGANO, G., PACINI, G., MUSSO, G., GAMBINO, R., MECCA, F., DEPETRIS, N., CASSADER, M., DAVID, E., CAVALLO-PERIN, P. & RIZZETTO, M. 2002. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*, 35, 367-72.
- PARIKH, M. S., LAKER, S., WEINER, M., HAJISEYEDJAVADI, O. & REN, C. J. 2006. Objective comparison of complications resulting from laparoscopic bariatric procedures. *J Am Coll Surg*, 202, 252-61.
- PETERLI, R., BORBÉLY, Y., KERN, B., GASS, M., PETERS, T., THURNHEER, M., SCHULTES, B., LAEDERACH, K., BUETER, M. & SCHIESSER, M. 2013. Early results of the Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS): a prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*, 258, 690-4; discussion 695.
- PHELAN, S., WYATT, H. R., HILL, J. O. & WING, R. R. 2006. Are the eating and exercise habits of successful weight losers changing? *Obesity (Silver Spring)*, 14, 710-6.
- PI-SUNYER, X., ASTRUP, A., FUJIOKA, K., GREENWAY, F., HALPERN, A., KREMPF, M., LAU, D. C., LE ROUX, C. W., VIOLANTE ORTIZ, R., JENSEN, C. B., WILDING, J. P. & GROUP, S. O. A. P. N.-S. 2015. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*, 373, 11-22.
- POCHA, C., KOLLY, P. & DUFOUR, J. F. 2015. Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma: A Problem of Growing Magnitude. *Semin Liver Dis*, 35, 304-17.
- PORTMANN, L. & GIUSTI, V. 2007. [Obesity and hypothyroidism: myth or reality?]. *Rev Med Suisse*, 3, 859-62.
- PROMRAT, K., KLEINER, D. E., NIEMEIER, H. M., JACKVONY, E., KEARNS, M., WANDS, J. R., FAVA, J. L. & WING, R. R. 2010. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 51, 121-9.
- QUETELET, A. 1832. Recherches sur le poids de l'homme aux differens ages. In: BELLESLETT, N. M. A. R. S. (ed.). Bruxelles.
- RABKIN, R. A. 1998. Distal gastric bypass/duodenal switch procedure, Roux-en-Y gastric bypass and biliopancreatic diversion in a community practice. *Obes Surg*, 8, 53-9.
- RABKIN, R. A., RABKIN, J. M., METCALF, B., LAZO, M., ROSSI, M. & LEHMANBECKER, L. B. 2003. Laparoscopic technique for performing duodenal switch with gastric reduction. *Obes Surg*, 13, 263-8.

- REGAN, J. P., INABNET, W. B., GAGNER, M. & POMP, A. 2003. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg*, 13, 861-4.
- RIBEIREIRO, T., SWAIN, J., SARR, M., KENDRICK, M., QUE, F., SANDERSON, S., KRISHNAN, A., VIKER, K., WATT, K. & CHARLTON, M. 2011. NAFLD and insulin resistance do not increase the risk of postoperative complications among patients undergoing bariatric surgery--a prospective analysis. *Obes Surg*, 21, 310-5.
- ROBERT KOCH INSTITUT. 2003. *Übergewicht und Adipositas, Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 16* [Online]. Available: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/uebergewicht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/uebergewicht.pdf?__blob=publicationFile) [Accessed 03.09. 2014].
- ROLLS, B. J., ROE, L. S., BEACH, A. M. & KRIS-ETHERTON, P. M. 2005. Provision of foods differing in energy density affects long-term weight loss. *Obes Res*, 13, 1052-60.
- RUMACK, C. M., WILSON, S. R. & CHARBONEAU, J. W. 2011. *Diagnostic Ultrasound*, Philadelphia.
- RUNKEL, N., COLOMBO-BENKMANN, M., HÜTTL, T. P., TIGGES, H., MANN, O., FLADE-KUTHE, R., SHANG, E., SUSEWIND, M., WOLFF, S., WUNDER, R., WIRTH, A., WINCKLER, K., WEIMANN, A., DE ZWAAN, M. & SAUERLAND, S. 2011. Evidence-based German guidelines for surgery for obesity. *Int J Colorectal Dis*, 26, 397-404.
- RÖSSNER, S., SJÖSTRÖM, L., NOACK, R., MEINDERS, A. E. & NOSEDA, G. 2000. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res*, 8, 49-61.
- SALINAS, J., BARROS, D., SALGADO, N., VISCIDO, G., FUNKE, R., PÉREZ, G., PIMENTEL, F. & BOZA, C. 2014. Portomesenteric vein thrombosis after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Endosc*, 28, 1083-9.
- SALVADOR, J., IRIARTE, J., SILVA, C., GÓMEZ AMBROSI, J., DÍEZ CABALLERO, A. & FRÜHBECK, G. 2004. [The obstructive sleep apnoea syndrome in obesity: a conspirator in the shadow]. *Rev Med Univ Navarra*, 48, 55-62.
- SANNI, A., PEREZ, S., MEDBERY, R., URREGO, H. D., MCCREADY, C., TORO, J. P., PATEL, A. D., LIN, E., SWEENEY, J. F. & DAVIS, S. S. 2014. Postoperative complications in bariatric surgery using age and BMI stratification: a study using ACS-NSQIP data. *Surg Endosc*.
- SANYAL, A. J., CAMPBELL-SARGENT, C., MIRSHAHI, F., RIZZO, W. B., CONTOS, M. J., STERLING, R. K., LUKETIC, V. A., SHIFFMAN, M. L. & CLORE, J. N. 2001. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 120, 1183-92.
- SANYAL, A. J., CHALASANI, N., KOWDLEY, K. V., MCCULLOUGH, A., DIEHL, A. M., BASS, N. M., NEUSCHWANDER-TETRI, B. A., LAVINE, J. E., TONASCIA, J., UNALP, A., VAN NATTA, M., CLARK, J., BRUNT, E. M., KLEINER, D. E., HOOFNAGLE, J. H., ROBUCK, P. R. & CRN, N. 2010. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 362, 1675-85.
- SCHAUER, P. R., IKRAMUDDIN, S., GOURASH, W., RAMANATHAN, R. & LUKETICH, J. 2000. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg*, 232, 515-29.
- SHALHUB, S., PARSEE, A., GALLAGHER, S. F., HAINES, K. L., WILLKOMM, C., BRANTLEY, S. G., PINKAS, H., SAFF-KOCHE, L. & MURR, M. M. 2004. The importance of routine liver biopsy in diagnosing nonalcoholic steatohepatitis in bariatric patients. *Obes Surg*, 14, 54-9.
- SHIFFMAN, M. L., SUGERMAN, H. J., KELLUM, J. H., BREWER, W. H. & MOORE, E. W. 1993. Gallstones in patients with morbid obesity. Relationship to body weight, weight loss and gallbladder bile cholesterol solubility. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 17, 153-8.
- SHIMIZU, H., PHUONG, V., MAIA, M., KROH, M., CHAND, B., SCHAUER, P. R. & BRETHAUER, S. A. 2013. Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obes Relat Dis*, 9, 1-6.

- SILECCHIA, G., BORU, C., PECCHIA, A., RIZZELLO, M., CASELLA, G., LEONETTI, F. & BASSO, N. 2006. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg*, 16, 1138-44.
- SINHA, A. C., SINGH, P. M., WILLIAMS, N. W., OCHROCH, E. A. & GOUDRA, B. G. 2014. Aprepitant's prophylactic efficacy in decreasing postoperative nausea and vomiting in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg*, 24, 225-31.
- SJÖSTRÖM, L., LINDROOS, A. K., PELTONEN, M., TORGERSON, J., BOUCHARD, C., CARLSSON, B., DAHLGREN, S., LARSSON, B., NARBRO, K., SJÖSTRÖM, C. D., SULLIVAN, M., WEDEL, H. & GROUP, S. O. S. S. S. 2004. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*, 351, 2683-93.
- SLATER, G. H., REN, C. J., SIEGEL, N., WILLIAMS, T., BARR, D., WOLFE, B., DOLAN, K. & FIELDING, G. A. 2004. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg*, 8, 48-55; discussion 54-5.
- SMITH, M. D., PATTERSON, E., WAHED, A. S., BELLE, S. H., BERK, P. D., COURCOULAS, A. P., DAKIN, G. F., FLUM, D. R., MACHADO, L., MITCHELL, J. E., PENDER, J., POMP, A., PORIES, W., RAMANATHAN, R., SCHROPE, B., STATEN, M., UDE, A. & WOLFE, B. M. 2011. Thirty-day mortality after bariatric surgery: independently adjudicated causes of death in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *Obes Surg*, 21, 1687-92.
- SMITH, M. D., PATTERSON, E., WAHED, A. S., BELLE, S. H., BESSLER, M., COURCOULAS, A. P., FLUM, D., HALPIN, V., MITCHELL, J. E., POMP, A., PORIES, W. J. & WOLFE, B. 2010. Relationship between surgeon volume and adverse outcomes after RYGB in Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) study. *Surg Obes Relat Dis*, 6, 118-25.
- STAMLER, R., STAMLER, J., RIEDLINGER, W. F., ALGERA, G. & ROBERTS, R. H. 1978. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*, 240, 1607-10.
- STERLING, R. K., LISSEN, E., CLUMECK, N., SOLA, R., CORREA, M. C., MONTANER, J., S SULKOWSKI, M., TORRIANI, F. J., DIETERICH, D. T., THOMAS, D. L., MESSINGER, D., NELSON, M. & INVESTIGATORS, A. C. 2006. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 43, 1317-25.
- STRATOPOULOS, C., PAPAKONSTANTINO, A., TERZIS, I., SPILIADI, C., DIMITRIADES, G., KOMESIDOU, V., KITSANTA, P., ARGYRAKOS, T. & HADJIYANNAKIS, E. 2005. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg*, 15, 1154-60.
- STROH, C., WEINER, R., BENEDIX, F., HORBACH, T., BIRK, D., LUDERER, D., LUDWIG, K., MEYER, G., WILHELM, B., WOLFF, S., KNOLL, C., MANGER, T. 2014. Bariatric and metabolic surgery in Germany 2012- results of the quality assurance study on surgery for obesity (data of the German Bariatric Surgery Registry). *Zentralbl Chir*, 139, e 1-5.
- SUBASI, C. F., AYKUT, U. E. & YILMAZ, Y. 2015. Comparison of noninvasive scores for the detection of advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 27, 137-41.
- SUGERMAN, H. J., BREWER, W. H., SHIFFMAN, M. L., BROLIN, R. E., FOBI, M. A., LINNEN, J. H., MACDONALD, K. G., MACGREGOR, A. M., MARTIN, L. F. & ORAM-SMITH, J. C. 1995. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg*, 169, 91-6; discussion 96-7.
- SULLIVAN, S., KIRK, E. P., MITTENDORFER, B., PATTERSON, B. W. & KLEIN, S. 2012. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 55, 1738-45.
- SUMITHRAN, P. & PROIETTO, J. 2014. Benefit-risk assessment of orlistat in the treatment

- of obesity. *Drug Saf*, 37, 597-608.
- SUTER, M., CALMES, J. M., PAROZ, A. & GIUSTI, V. 2006. A 10-year experience with laparoscopic gastric banding for morbid obesity: high long-term complication and failure rates. *Obes Surg*, 16, 829-35.
- SWARTZ, D. E., GONZALEZ, V. & FELIX, E. L. 2006. Anastomotic stenosis after Roux-en-Y gastric bypass: A rational approach to treatment. *Surg Obes Relat Dis*, 2, 632-6; discussion 637.
- SWINBURN, B. A., SACKS, G., HALL, K. D., MCPHERSON, K., FINEGOOD, D. T., MOODIE, M. L. & GORTMAKER, S. L. 2011. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*, 378, 804-14.
- SØVIK, T. T., KARLSSON, J., AASHEIM, E. T., FAGERLAND, M. W., BJÖRKMAN, S., ENGSTRÖM, M., KRISTINSSON, J., OLBERS, T. & MALA, T. 2013. Gastrointestinal function and eating behavior after gastric bypass and duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis*, 9, 641-7.
- TEIXEIRA, A. R., BELLODI-PRIVATO, M., CARVALHEIRA, J. B., PILLA, V. F., PAREJA, J. C. & D'ALBUQUERQUE, L. A. 2009. The incapacity of the surgeon to identify NASH in bariatric surgery makes biopsy mandatory. *Obes Surg*, 19, 1678-84.
- TENDLER, D., LIN, S., YANCY, W. S., MAVROPOULOS, J., SYLVESTRE, P., ROCKEY, D. C. & WESTMAN, E. C. 2007. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*, 52, 589-93.
- TOPART, P., BECOUARN, G. & RITZ, P. 2013. Weight loss is more sustained after biliopancreatic diversion with duodenal switch than Roux-en-Y gastric bypass in superobese patients. *Surg Obes Relat Dis*, 9, 526-30.
- TORRES DO REGO, A., PEREZ DE ISLA, L., SALTIJERAL CEREZO, A., VITALE, G., IZARRA, A. & ALVAREZ-SALA WALTHER, L. A. 2014. Cholesterol control according to the presence of metabolic syndrome in coronary and diabetic patients. Relationship with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Intern Med*, 25, 438-43.
- VAGENAS, K., PANAGIOTOPOULOS, S., KEHAGIAS, I., KARAMANAKOS, S. N., MEAD, N. & KALFARENTZOS, F. 2008. Prospective evaluation of laparoscopic Roux en Y gastric bypass in patients with clinically severe obesity. *World J Gastroenterol*, 14, 6024-9.
- VALDIVIELSO, P., RAMÍREZ-BUENO, A. & EWALD, N. 2014. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med*, 25, 689-694.
- VAN DER HEIJDEN, G. J., WANG, Z. J., CHU, Z., TOFFOLO, G., MANESSO, E., SAUER, P. J. & SUNEHAG, A. L. 2010. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Med Sci Sports Exerc*, 42, 1973-80.
- VILJANEN, A. P., IOZZO, P., BORRA, R., KANKAANPÄÄ, M., KARMI, A., LAUTAMÄKI, R., JÄRVISALO, M., PARKKOLA, R., RÖNNEMAA, T., GUIDUCCI, L., LEHTIMÄKI, T., RAITAKARI, O. T., MARI, A. & NUUTILA, P. 2009. Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 50-5.
- VILLAREJO, C., JIMÉNEZ-MURCIA, S., ÁLVAREZ-MOYA, E., GRANERO, R., PENELO, E., TREASURE, J., VILARRASA, N., GIL-MONTSERRAT DE BERNABÉ, M., CASANUEVA, F. F., TINAHONES, F. J., FERNÁNDEZ-REAL, J. M., FRÜHBECK, G., DE LA TORRE, R., BOTELLA, C., AGÜERA, Z., MENCHÓN, J. M. & FERNÁNDEZ-ARANDA, F. 2014. Loss of control over eating: a description of the eating disorder/obesity spectrum in women. *Eur Eat Disord Rev*, 22, 25-31.
- VISOCKIENE, Z., BRIMAS, G., ABALIKSTA, T., SIAULIENE, L., LIAKINA, V. & STRUPAS, K. 2013. Metabolic changes one year after laparoscopic adjustable gastric banding operation in morbidly obese subjects. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne*, 8, 13-21.
- WANG, X., ZHENG, C. Z., CHANG, X. S., ZHAO, X. & YIN, K. 2013. Laparoscopic adjustable gastric banding: a report of 228 cases. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 1, 144-8.
- WATTCHOW, D. A., HALL, J. C., WHITING, M. J., BRADLEY, B., IANNOS, J. & WATTS, J. M. 1983. Prevalence and treatment of gall stones after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 286, 763.
- WECHSLER, J. G. 2003. Adipositas: Ursachen und Therapie. *Adipositas: Ursachen und Therapie*. Berlin: Blackwell-Wissenschafts-Verlag, Wien.
- WEINER, R., EL-SAYES, I., MANGER, T., WEINER, S., LIPPERT, H., STROH, C. &

- OBESITY SURGERY WORKING GROUP, C. M. N. O. 2014. Antidiabetic efficacy of obesity surgery in Germany: a quality assurance nationwide survey. *Surg Obes Relat Dis*, 10, 322-7.
- WEINGARTEN, T. N., MANTILLA, C. B., SWAIN, J. M., KENDRICK, M. L., OBERHANSLEY, J. M., BURCHAM, R. J., RIBEIRO, T. C., WATT, K. D., SCHROEDER, D. R., NARR, B. J. & SPRUNG, J. 2012. Nonalcoholic steatohepatitis in bariatric patients with a diagnosis of obstructive sleep apnea. *Obes Facts*, 5, 587-96.
- WEINGARTEN, T. N., SWAIN, J. M., KENDRICK, M. L., CHARLTON, M. R., SCHROEDER, B. J., LEE, R. E., NARR, B. J., RIBEIRO, T. C., SCHROEDER, D. R. & SPRUNG, J. 2011. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) does not increase complications after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg*, 21, 1714-20.
- WHO 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.
- WING, R. R. & PHELAN, S. 2005. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr*, 82, 222S-225S.
- WITTGROVE, A. C. & CLARK, G. W. 2000. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg*, 10, 233-9.
- WONG, R. J., CHEUNG, R. & AHMED, A. 2014. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*, 59, 2188-95.
- WORLD OBESITY FEDERATION. 2014. *World Map of Obesity* [Online]. Available: <http://www.worldobesity.org/aboutobesity/world-map-obesity/> [Accessed 01.09. 2014].
- YANG, J. D., HARMSSEN, W. S., SLETTEDAHL, S. W., CHAITEERAKIJ, R., ENDERS, F. T., THERNEAU, T. M., ORSINI, L., KIM, W. R. & ROBERTS, L. R. 2011. Factors that affect risk for hepatocellular carcinoma and effects of surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 617-23.e1.
- YANG, X., BI, P. & KUANG, S. 2014. Fighting obesity: When muscle meets fat. *Adipocyte*, 3, 280-9.
- YUSUF, S., HAWKEN, S., OUNPUU, S., DANS, T., AVEZUM, A., LANAS, F., MCQUEEN, M., BUDAJ, A., PAIS, P., VARIGOS, J., LISHENG, L. & INVESTIGATORS, I. S. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364, 937-52.
- ZARJEVSKI, N., CUSIN, I., VETTOR, R., ROHNER-JEANRENAUD, F. & JEANRENAUD, B. 1993. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology*, 133, 1753-8.
- ZHANG, Y., PROENCA, R., MAFFEI, M., BARONE, M., LEOPOLD, L. & FRIEDMAN, J. M. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-32.

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs (n=302) .....	29
Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs (n=302) .....	29
Abbildung 3: BMI-Verteilung der Patienten (n=302) .....	30
Abbildung 4: Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen der Patienten (n=302) .....	30
Abbildung 5: Unterteilung der Triglyzerid-Serumwerte von 302 Patienten (Richtwert: >150mg/dl) .....	31
Abbildung 6: Art der durchgeführten bariatrischen Operationen bei 302 Patienten ..	33
Abbildung 7: Postoperative Komplikationen der 302 Patienten in den ersten 30 Tagen.....	35

Abbildung 8: Histologische Leberbefunde von 302 Patienten .....	37
Abbildung 9: NAFLD-Aktivitäts-Score der Leberproben von 302 Patienten.....	38

## 11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation anhand des BMI (nach WHO, 2000) .....	5
Tabelle 2: Taillenumfang und Risiko für Adipositas-assoziierte metabolische Komplikationen (nach Lean et al., 1995).....	6
Tabelle 3: Charakteristika des vorliegenden Patientenkollektivs (n=302).....	28
Tabelle 4: Durchschnittliche Serumkonzentrationen von Laborwerten des Patientenkollektivs (n=302) .....	32
Tabelle 5: Übersicht über die postoperativen Komplikationen in den ersten 30 Tagen (n=302).....	36
Tabelle 6: Patientenanzahl mit Komplikationen und jeweilige histopathologische Leberbefunde .....	40
Tabelle 7: Komplikationen und NASH-Aktivitäts-Grad von 302 Patienten .....	41

## **12. Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med Oliver Mann bedanken für die Überlassung des Themas, die Unterstützung und die damit verbundene Möglichkeit mich auch über diese Arbeit hinaus mit dem Thema zu beschäftigen.

Mein herzlicher Dank gilt Dr. med Stefan Wolter, der diese Doktorarbeit mit großem Einsatz betreut und mit stetiger Hilfsbereitschaft und viel Geduld einen wesentlichen Teil zu der Erstellung dieser Arbeit beigetragen hat.

Ein weiterer Dank richtet sich an Frau Marianne Toll für die stets freundliche Hilfsbereitschaft sowie die Bereitstellung von Material und Arbeitsplatz.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht und mich stets bestärkt und unterstützt haben.

## 13. Lebenslauf

#### **14. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....