

**Identifizierung spezifischer Genexpressionsprofile mit
Assoziation zu einer
Remission einer bestehenden T2D-Erkrankung nach einem
bariatrischen Eingriff**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.)¹
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Patricia Rebecca von Kroge
aus Hamburg

2025

¹ Doktorin der Medizin

Betreuer:in/ Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Oliver Mann

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Ronald Simon

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Ronald Simon

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Elke Oetjen

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Jörg Heeren

Datum der mündlichen Prüfung: 06.02.2026

Inhaltsverzeichnis

1.EINLEITUNG.....	5
1.1 Adipositas	5
1.1.1 Definition Adipositas	5-6
1.1.2 BMI.....	6
1.2 Inzidenz weltweit.....	7
1.3 INZIDENZ DEUTSCHLAND.....	7-8
1.4 WIRTSCHAFTLICHE FOLGEN VON ADIPOSITAS.....	8
1.5 BEHANDLUNGSOPTIONEN ADIPOSITAS	9-10
1. 5.1 KONSERVATIV	10-11
1.5.2 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE.....	11-12
1.5.3 CHIRURGISCH	12-16
1.5.3.1 SLEEVE.....	14
1.5.3.2 ROUX-Y-MAGENBYPASS	15
1.5.3.3 SONSTIGE.....	16
1.6 DIABETES MELLITUS TYP 2	16-18
1. 6.1 THERAPIE	16-17
1. 6.2 EFFEKTE VON BARIATRISCHEN OPERATIONEN	18
1.7 SPEZIFISCHE GENE.....	19-21
1.8 ZIELE DER ARBEIT	22
2. MATERIAL UND METHODEN	23
2.1 Patientenkollektiv.....	23
2.2 MATERIALGEWINNUNG	23
2.3 mRNA ISOLATION.....	23-24
2.4 cDNA SYNTHESE	24
2.5 PRÄAMPLIFIKATION	24-25
2.6 qRT-PCR.....	25-26
2.7 DATENERFASSUNG FOLLOW-UP	26-27
2.8 STATISTIK.....	27-28
2.9 DIAREM SCORE.....	29
3.ERGEBNISSE.....	29
3.1 CHARAKTERISIERUNG DER EINGESCHLOSSENEN KOHORTE.....	29-32
3.2 DIABETES MELLITUS REMISSION.....	32

3.3 ZUSÄTZLICHER EINFLUSS VON HMGA2, PPARG, ADIPOQ UND IL6.....	32-34
3.4 ZUSÄTZLICHER EINFLUSS BEI KOMBINATION UNTERSCHIEDLICHER GENE.....	34-37
3.5 VERGLEICH MIT DIAREM SCORE.....	37
4. DISKUSSION	38
4.1 HMGA2.....	39
4.2 PPARG.....	39-40
4.3IL6.....	40-41
4.4 ADIPOQ.....	41
4.5DIABETES MELLITUS TYP 2 UND BARIATRISCHE OPERATION.....	42
4.6 PRÄOPERATIVE PRÄDIKTOREN.....	42-43
4.7 STUDIENGROÖÖE UND ART DER STUDIE.....	43-44
5.ZUSAMMENFASSUNG.....	45
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	46-54
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	55
8.ABBILDUNGSVERZECIHNIS.....	56
9. TABELLENVERZEICHNIS.....	57
10.EIDESSTATTLICHEERKLÄRUNG.....	58
11. DANKSAGUNG.....	59

1. Einleitung

1.1 Adipositas

Die Prävalenz der Adipositas hat in den vergangenen Jahren signifikant zugenommen (Hu, 2008). Sowohl in der erwachsenen Population als auch bei Kindern gilt Adipositas, vornehmlich aufgrund der vielfältigen und schwerwiegenden Folgeerkrankungen, als signifikantes Gesundheitsproblem (Katsareli and Dedoussis, 2014).

Definiert ist Adipositas als ein übermäßiger Anteil des Fettgewebes an der Gesamtkörpermasse im Vergleich zum Normalbefund (Kromeyer-Hauschild, 2005). Bei Frauen ist eine Adipositas als Anteil der Körperfettmasse $>30\%$ des Gesamtkörpergewichtes definiert. Bei Männern muss der Körperfettanteil lediglich $>20\%$ sein (vgl. Herold, 2018a). Als klinisches Bild lassen sich verminderte körperliche Belastbarkeit, Belastungsdyspnoe, eine verstärkte Schweißneigung sowie depressive Verhaltensmuster aufgrund eines verminderten Selbstwertgefühls beobachten (Herold, 2018b).

Adipositas ist mit zahlreichen Komorbiditäten assoziiert. Hierzu zählen insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Stoffwechselerkrankungen wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hyperurikämie, sowie Diabetes mellitus Typ 2, Erkrankungen des Bewegungsapparates wie ein chronisches Wirbelsäulensyndrom und Osteoarthritis bzw. -arthrit (Gholami et al., 2019). Des Weiteren ist Adipositas ebenfalls mit einem gehäufteten Auftreten verschiedener maligner Erkrankungen vergesellschaftet. Hierzu zählen unter anderem Pankreaskarzinome und kolorektale Malignome, aber auch bei Mamma-, Zervix und Nierenzellkarzinomen lassen sich höhere Inzidenzen nachweisen (Mensink et al., 2013).

Die führenden, mit Adipositas assoziierten Erkrankungen, sind Diabetes Mellitus Typ 2, Dyslipidämie, Hyperurikämie und arterielle Hypertonie (Formiguera and Cantón, 2004). Auch verschiedene gastrointestinale Beschwerden wie beispielsweise gastroösophagealer Reflux, Oberbauchschmerzen, Meteorismus und Diarrhoe sind häufig mit einem erhöhten BMI vergesellschaftet (Delgado-Aros et al., 2004). Einige Lungenerkrankungen, insbesondere das obstruktive Schlaf-Apnoe Syndrom, treten ebenfalls gehäuft bei adipösen Patienten auf (Formiguera and Cantón, 2004). Nach aktueller Datenlage stellt Adipositas ein Risikofaktor für eine verkürzte Lebenserwartung dar (Mensink et al., 2013).

Die Ursache für Adipositas ist eine übermäßige alimentäre Kalorienzufuhr bei gleichzeitig zu geringem Kalorienverbrauch maßgeblich aufgrund von wenig Bewegung. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Adipositas sind spezielle Umweltfaktoren, ein niedriger sozioökonomischer Status, genetische Prädisposition und psychologische Faktoren (Delgado-Aros et al., 2004). Auch genetische Konstellationen sind als Ursache für das Auftreten einer Adipositas nicht zu vernachlässigen (Stephan Herpertz 2015). Insgesamt kann man sagen, dass die Entwicklung einer Adipositas eine multifaktorielle Genese hat.

Eine Zufuhr von täglich 50kcal zusätzlich resultiert innerhalb eines Jahres in einer Zunahme des Körpergewichts von 2,5 kg (James, 2007). Zur einheitlichen Klassifikation von Adipositas ist der Body Mass Index (BMI) implementiert. Weitere Anhaltspunkte zur Definition einer abdominellen Adipositas sind das Taille-zu-Hüfte-Verhältnis und der Taillenumfang. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Adipositas und somit auch für die Entwicklung einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung, gilt bei Männern ab einem Taillenumfang von >94cm und einem Taille-zu-Hüfte-Verhältnis von >0,9. Bei Frauen handelt es sich um Werte von >88cm Umfang und >0,85 Taille-zu-Hüfte-Verhältnis (Stephan Herpertz 2015).

1.1.2 Body Mass Index (BMI)

Der Body Mass Index gibt an, welches relative Körpergewicht für ein bestimmte Körpergröße optimal wäre. Berechnet wird der BMI anhand der folgenden Formel:

$$\text{Body Mass Index} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Der BMI wird zur Klassifikation der Adipositas verwendet. Werte zwischen $18,5\text{--}24,9 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ gelten als Referenzbereich. Werte zwischen 25 und $29,5 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ definieren eine Pre-Adipositas (Mensink et al., 2013). Die Adipositas wird in drei weitere Kategorien unterteilt: Bei einem BMI von $30\text{--}34,5 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ handelt es sich um Adipositas Grad 1. Werte zwischen $35\text{--}39,5 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ sind als Adipositas Grad 2 und Werte ab $40 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ als Adipositas Grad 3 bzw. extreme Adipositas definiert (Tojek et al., 2017).

1.2 Inzidenz weltweit

Die Inzidenz von Adipositas ist in den letzten Jahren weltweit stetig angestiegen. Die Daten der WHO zeigen, dass sich die Prävalenz von Adipositas zwischen 1975 und 2016 nahezu verdreifacht hat. Es ist die führende metabolische Erkrankung weltweit und wurde von der World Health Organisation (WHO) als Pandemie betitelt (Formiguera and Cantón, 2004). Insgesamt sind nicht nur die westlichen Länder betroffen, sondern auch in Schwellenländern ist eine Zunahme der adipösen Menschen in den letzten Jahrzehnten zu beobachten (Munsch, 2002). Besonders Regionen, die den westlichen Lebensstil, bestehend aus hochkalorischer Ernährung und zu wenig Bewegung, übernommen haben, weisen nun ebenfalls ein deutliches Übergewichtsproblem auf (Benecke and Vogel, 2003). Die global höchste Prävalenz für Übergewicht und Adipositas, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, ist in den USA und einigen pazifischen Inseln vorzufinden (Mensink et al., 2013). Laut WHO waren im Jahre 2016 bereits 1,9 Milliarden Menschen über 18 Jahren übergewichtig und 650 Millionen davon adipös. Dies stellt einen Anteil von 13% der Weltbevölkerung dar. Die Prävalenz von Adipositas variiert allerdings stark zwischen unterschiedlichen Ländern. So sind in Griechenland fast ein Drittel der Bevölkerung adipös und im Vergleich dazu weniger als 10 Prozent der Bevölkerung in der Schweiz. Insgesamt ist der Anteil der Männer, die übergewichtig sind, deutlich größer, als der Anteil der Frauen (Benecke and Vogel, 2003). Betrachtet man unterschiedliche Altersklassen, lassen sich jedoch Unterschiede erkennen. In der Altersklasse über 60 Jahren hingegen, ist der Anteil der Frauen größer. Daten der National Center for Health Statistics zeigen, dass in den USA 64,5 Prozent der Bevölkerung über 20 Jahren einen BMI größer als $25 \frac{kg}{m^2}$ haben und davon sogar 31 Prozent einen BMI von über $30 \frac{kg}{m^2}$ haben und somit an einer klinisch relevanten Adipositas leiden (Delgado-Aros et al., 2004). Insgesamt steigt die Prävalenz der Adipositas trotz vieler protektiver Maßnahmen sowie Bemühungen auf dieses weltweite Gesundheitsproblem aufmerksam zu machen, weiterhin (Okorodudu et al., 2010).

1.3 Inzidenz in Deutschland

In Deutschland liegt die Adipositasprävalenz bei 18,1%. Hierbei lässt sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern verzeichnen (Schienkiewitz et al., 2017). Die Studie für die Gesundheit von Erwachsenen in Deutschland, durchgeführt vom Robert Koch Institut, zeigt analog zum weltweiten Trend auch in Deutschland eine deutlich

ansteigende Inzidenz der Adipositas (Mensink et al., 2005). Im Jahre 2015 hatten 47% der Frauen und 62% der Männer einen BMI von mehr als $25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ (Schienkiewitz et al., 2017). Diese Zunahme der Adipositas in Deutschland ist gerade in den jüngeren Generationen vorzufinden (Mensink et al., 2013), Seit 1980 ist die Inzidenz immer weiter ansteigend und liegt derzeit bei 2% der erwachsenen Bevölkerung (Effertz et al., 2016).

1.4 Wirtschaftliche Folgen von Adipositas

Mit der steigenden Prävalenz der Adipositas steigen auch die damit verbundenen Kosten für das Gesundheitssystem immer weiter an. Einerseits fallen direkte Kosten, beispielsweise durch Medikamente, Operationen und andere fachärztliche Behandlungen wie Ernährungsberatungen als Therapieoptionen der Adipositas und der damit assoziierten Erkrankungen an (Stephan Herpertz 2015). Andererseits müssen hinsichtlich der sozioökonomischen Auswirkungen auch indirekte Kosten, beispielsweise durch Arbeitsunfähigkeit oder eingeschränkte Produktivität am Arbeitsplatz, berücksichtigt werden (Knoll and Hauner, 2008). Die direkten Kosten der Behandlung von Adipositas betragen in Deutschland 29,39 Milliarden Euro. Hinzu kommen indirekte Kosten in Höhe von 33,65 Milliarde Euro (Effertz et al., 2016). Bezogen auf die Gesamtausgaben beträgt der Anteil für Ausgaben des Gesundheitssystems für Übergewicht und Adipositas 5-10% (Tsai et al., 2011) (Lehnert et al., 2014). In westlichen europäischen Ländern konnten Ausgaben von 0,09- 0,61% des jährlichen Bruttoinlandsproduktes der Länder für mit Adipositas assoziierten Behandlungen festgestellt werden (Müller-Riemenschneider et al., 2008).

Verglichen mit Individuen mit normalem BMI ($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) nutzen Menschen mit Übergewicht und Adipositas mehr Gesundheitsdienstleistungen und verursachen somit deutlich höhere Gesundheitskosten. (Lehnert et al., 2014) Im Schnitt handelt es sich hierbei um rund 30 % höhere Kosten für medizinische Leistungen bei adipösen Patienten als bei Normalgewichtigen (Withrow and Alter, 2011).

1.5 Behandlungsoptionen Adipositas

Das Ziel in der Behandlung der Adipositas ist ein deutlicher Gewichtsverlust mit anschließender Erhaltung des Zielkörpergewichts. Angestrebt wird dabei ein BMI unter 30 kg/m². Zusammengefasst gibt es für die Behandlung einer Adipositas konservative, medikamentöse und operative Therapieoptionen. Für ein optimales Ergebnis sollte die Behandlung immer interdisziplinär erfolgen. Das Hauptproblem bei den unterschiedlichen Therapien liegt in der langfristigen und dauerhaften Gewichtsreduktion. Vielen Patienten fällt es schwer die Lebensstiländerung, die zu einer Gewichtsreduktion beigetragen hat, beizubehalten, was nach einiger Zeit zu einer erneuten Gewichtszunahme führt (Blüher, 2019). Das vom National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases durchgeführte Diabetes Prevention Program (DPP) konnte zeigen, dass im Vergleich zu der Placebo- Gruppe 58% der Patientinnen aus dem Lifestyle-Change Arm ihr Risiko eine Diabetes Mellitus Erkrankung zu entwickeln verringern konnten (Group, 2002). Die Daten dieses Programms zeigen allerdings auch, dass eine Mehrheit der Patienten innerhalb der folgenden vier Jahre 70% des verlorenen Gewichtes wieder zugenommen haben und somit ihre initiale Risikoreduktion wieder verloren haben (Bray et al., 2017). Nicht nur konservative Optionen zeigen einen positiven Effekt auf die Risikoreduktion eine Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung zu entwickeln. Neben dem Lifestyle-Change Arm konnte auch im Metformin-Arm dieser Studie eine Risikoreduktion von 35% im Vergleich zu der Placebogruppe erreicht werden. In dieser Gruppe wurden zweimal täglich 850mg Metformin eingenommen. Dies führte zu einer Verzögerung der Entwicklung von Diabetes Mellitus Typ 2 um ca. 2 Jahre (Group, 2002). Die einzigen Therapieoptionen, die auch auf lange Sicht zu deutlichen und anhaltenden Gewichtsverlusten führen, sind die bariatrischen Operationen (Christou, 2009).

Allgemein ist ein interdisziplinäres und multimodales Behandlungskonzept, welches auf jeden einzelnen Patienten individuell angepasst wird, anzustreben. Die Indikation für eine Behandlungsnotwendigkeit wird sowohl anhand des BMI als auch anhand eines individuellen Risikoprofils der Patienten gestellt. So ist bei einem BMI von 30 kg/m² eine Behandlung in jedem Fall indiziert. Bei einem BMI zwischen 25-29,5 kg/m² ist eine Behandlung dann anzuraten, wenn der Patient schon an Adipositas-assoziierten Erkrankungen leiden. Bei schwangeren Patienten, Patienten mit Essstörungen oder psychiatrischen Erkrankungen sind einige Therapieoptionen relativ kontraindiziert und bedürfen einer individuellen, patientenbasierten Entscheidung (Hauner, 2006). Zudem

sollte eine gute Therapieoption nicht nur den medizinischen Aspekt der Gewichtsreduktion abdecken, sondern auch die emotionalen Beschwerden der Patienten, wie Isolation und vermindertes Selbstwertgefühl, verbessern (Hainer et al., 2008).

Generell gibt es aktuell wenige gezielte Therapieoptionen. Zudem ist Adipositas vom deutschen Sozialgesetzbuch nicht als eigenständiges Krankheitsbild anerkannt, sodass eine Kostenübernahme der Krankenkassen in viele Fällen eine Einzelfallentscheidung bleibt. Generelle Therapieziele aller Behandlungsoptionen sind einerseits eine Reduktion des Körpergewichts, andererseits aber auch eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Reduktion der begleitenden Risikofaktoren sowie das Etablieren einer gesundheitsfördernden Lebensweise bei allen Patienten. Wichtig hierfür ist, dass gemeinsam mit dem Patienten realistische Therapieziele erarbeitet werden und im Verlauf überprüft bzw. angepasst werden. Eine weitere, essentielle Bedingung für einen Therapieerfolg, bezogen auf jegliche Behandlungsoption, ist die Eigenmotivation der Patienten, die Einsicht der Therapienotwendigkeit sowie die persönliche Fähigkeit, das individuelle Behandlungskonzept durchzuführen. Vielen Therapieoptionen gehen zunächst Patientenschulungen voraus, damit die Patienten das Krankheitsbild Adipositas und die unterschiedlichen damit verbundenen Gesundheitsrisiken verstehen (Hauner, 2006).

1.5.1 Konservativ

Die Therapie der Adipositas ist eine lebenslange Aufgabe und ist nicht innerhalb weniger Wochen abgeschlossen. Ein Gewichtsverlust innerhalb der ersten 6 Monate ist relativ leicht zu erzielen, die Zeit danach stellt viele Schwierigkeiten dar, die oftmals zu einem Abbruch der Therapie führen. Bewegungstherapien, Ernährungsberatungen und Lebensstilveränderungen sind drei große Säulen der konservativen Adipositastherapie (Hainer et al., 2008). Schon eine Gewichtsreduktion um 5-10% senkt das Risiko Adipositas spezifischer Erkrankungen signifikant (Fölsch, 2010). Um eine solche Gewichtsreduktion zu erreichen, sind eine Veränderung des Essverhaltens sowie die vermehrte körperliche Aktivität Grundvoraussetzungen (Fölsch, 2010). Die modernen Lebensbedingungen und das damit verbundene große Angebot an Adipositas fördernden Lebensmitteln sind eine große Verlockung für Patienten mit einer Adipositas, was dazu führt, dass die konservativen Therapieoptionen oftmals mit einem geringen Therapieerfolg vergesellschaftet sind (Hauner, 2006). Bei Patienten mit einer Prä-Adipositas, also mit einem BMI zwischen 25 – 29,5 kg/m², kann auch eine Verhinderung

der Gewichtszunahme schon als Therapieerfolg angesehen werden (Hauner, 2006). Es gibt viele Ernährungstherapien, die eine Reduktion des Körpergewichts bewirken. Reduktion der Fettzufuhr, mäßig hypokalorische Mischkost, kohlenhydratarme Diäten, drastische energiereduzierte Kostformen, Mahlzeitenersatztherapien und viele weitere Diäten. Ziel aller Therapiemodalitäten ist eine Reduktion der Energiezufuhr, um somit eine Gewichtsreduktion zu erzielen (Hauner, 2006). Neben der Ernährungstherapie spielt die Bewegungstherapie eine große Rolle. Hierbei geht es nicht primär um den Gewichtsverlust, sondern um die Erhaltung der Muskelmasse, um den Grundumsatz nicht zu verringern. Empfohlen wird eine körperliche Aktivität an mindestens 5 Tagen pro Woche mit einem Zeitaufwand von 30-60 Minuten. Auch hierbei gilt die individuellen Fähigkeiten der Patienten zu berücksichtigen und einen realistischen Bewegungsplan aufzustellen. Ausdauersportarten sind hierbei definitiv den Kraftsportarten vorzuziehen (Hauner, 2006).

1.5.2 Medikamentöse Therapie

Neben den vielen Ernährungs-, und Bewegungsoptionen ist in der konservativen Therapie einer Adipositas auch eine medikamentöse Therapie möglich (Hauner, 2006). Diese medikamentöse Therapieoption sollte allerdings erst eingesetzt werden, wenn mittels einer Ernährungs- und Bewegungstherapie innerhalb eines halben Jahres nicht mindestens eine Gewichtsreduktion von 5% des Körpergewichts erreicht wurde. Zusätzlich sollte diese Therapieoption nicht als Einzeltherapie zum Einsatz kommen, sondern immer in Kombination mit einer Ernährungs- und Bewegungstherapie angeboten werden (Meyhöfer et al., 2018).

Derzeit sind nur wenige Medikamenten für die Therapie zugelassen. Einer der zugelassenen Wirkstoffe ist Sibutramin. Bei diesem Medikament handelt es sich um einen Serotonin-, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der im Durchschnitt zu einer Gewichtsreduktion von 4,4 kg führt. Die wichtigste Kontraindikation hierbei ist das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie, da dies ebenfalls als Nebenwirkung bekannt ist (Hauner, 2006). Neben den Nebenwirkungen ist eine weitere Limitation von der Behandlung mit Sibutramin die erhebliche Gewichtszunahme nach dem Absetzen der Therapie. Dies würde bedeuten, dass eine Behandlung mit diesem Medikament nur bei dauerhafter Einnahme einen positiven Effekt auf das Körpergewicht und somit auf die Reduktion des Risikos eine Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung zu entwickeln hat

(Tziomalos et al., 2009). Die Indikation für den Gebrauch dieses Medikamentes sollte stets genau geprüft werden.

Ein anderer zugelassene Wirkstoff ist Orlistat, ein im Gastrointestinaltrakt wirksamer Lipase-Inhibitor. Durch Orlistat kann die Aufnahme der über die Nahrung aufgenommenen Fette um bis zu 35% reduziert werden (Meyhöfer et al., 2018). Beide Medikamente sind noch nicht in Langzeitstudien getestet und daher sollte eine Einnahmedauer von 2 bzw. 4 Jahren nicht überschritten werden (Hauner, 2006).

Auch das subkutan zu injizierende Medikament Liraglutid, ein GLP-1-Analogon, ist seit einiger Zeit in Deutschland für die Therapie der Adipositas zugelassen. Dieses Peptidhormon führt zu einem verminderten Hungergefühl sowie einer Steigerung des Sättigungsgefühls. Das Prinzip dieser Substanz ist eine gesteigerte Insulinfreisetzung bei vermehrter Glukosekonzentration im Blut.

Der Effekt der medikamentösen Gewichtsreduktion ist insgesamt stark eingeschränkt. Studien haben gezeigt, dass der Gewichtsverlust nach einem Jahr bei Orlistat durchschnittlich nur 2,6 kg und bei Liraglutid 5,3 kg beträgt (Meyhöfer et al., 2018).

Ein weiteres Medikament welches zu einer Gewichtsreduktion führen kann ist das Glukagon-ähnliche Peptid-1-Analogon Semaglutid (Steurer, 2021). Initial wurde dieses Medikament in der Behandlung eines Diabetes Mellitus Typ 2 verwendet. Steuer et al. konnten in einer Studie veröffentlichen im Jahr 2022 zeigen, dass Semaglutid auch ohne eine Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung zu einer Gewichtsreduktion führen kann (Bergmann, 2022). Im März 2021 veröffentlichten Davies et al. die Ergebnisse der STEP 2 Studie, die die Wirksamkeit von 2,4mg Semaglutid subkutan einmal pro Woche versus Placebo hinsichtlich der Gewichtsabnahme bei übergewichtigen Patienten mit einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung zeigen (Davies et al., 2021). Es konnte verzeichnet werden, dass mehr Patienten die Semaglutid erhalten haben nach 68 Wochen eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% erreicht haben im Vergleich zu der Placebo Gruppe (68·8% vs. 28·5%) (Davies et al.). Ozempic und Wegovy sind zwei der bekanntesten Semaglutide welche bereits in Deutschland Anwendung bei der Therapie von unzureichend kontrollierbarem Diabetes Mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu körperlicher Aktivität und Diät angewendet werden (Chao et al., 2023). Neben Semaglutid gibt es auch neuere Medikamente wie beispielsweise Tirzepatid (Mounjaro™) zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas. Tirzepatid ist ein dualer Inkretinagonist des glucose-abhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) und des Glucagon-ähnlichen Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptors (France et al. 2024). Dieses Medikament

ist ebenfalls als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zugelassen (France et al. 2024). Studienergebnisse zeigen jedoch, dass die Abnahme mit Tirzepatid zwar funktioniert, dass ein Absetzen der Medikation aber erneut zu einer rasanten Gewichtszunahme führt (Aronne et al. 2024). Sowohl Wegovy als auch Mounjaro werden in Deutschland derzeit von Krankenkassen nicht übernommen. Eine lebenslange Anwendung ist notwendig, da ansonsten ein rapider Wiederanstieg des Gewichts droht. Die aktuellen Daten zeigen bislang dass Lifestyleinterventionen- dies bedeutet 1200-1500 KCAL Diät in Kombination mit 200-300 Minuten Sport die Woche plus Medikamenteneinnahme vielversprechende Ergebnisse erzielen können, wirkliche Langzeitdaten gibt es bislang jedoch noch nicht.

1.5.3 Chirurgische Therapieoptionen

Bariatrischer Operationen sind schon lange als effektive Option in der Therapie der Adipositas anerkannt. Es gibt verschiedene Ansätze, die alle zu einer Reduktion des Körpergewichts führen.

Die Indikationen für eine operative Behandlung der Adipositas wurden von der chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Adipositastherapie, der Deutschen Adipositas Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin in Leitlinien zusammengefasst (Stephan Herpertz 2015). Ein adipositaschirurgischer Eingriff ist indiziert, wenn es sich um einen Patienten mit einem BMI $>40 \text{ kg/m}^2$ ohne Begleiterkrankungen, mit ausgeschöpfter konservativer Therapie und mit umfassender Aufklärung über einen operativen Eingriff und den damit verbundenen Folgen handelt. Bei Patienten mit einem BMI von 35 kg/m^2 ist die Indikation für eine bariatrische Operation zu stellen, wenn der Patient zusätzlich an einer oder mehreren mit Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen wie beispielsweise Diabetes Mellitus Typ 2, Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Hyperlipidämie, Nephropathie, obstruktives Schlafapnoesyndrom, Adipositas-Hypoventilationssyndrom, Pickwick-Syndrom, nicht alkoholische Fettleber oder nicht alkoholische Fettleberhepatitis, Asthma, Harninkontinenz, gastroösophageale Refluxerkrankung, polyzystisches Ovarialsyndrom, immobilisierende Gelenkerkrankung, Einschränkungen der Fertilität oder Pseudotumor cerebri erkrankt ist und die konservativen Therapiemöglichkeiten erschöpft sind (Deutsche Adipositas-Gesellschaft, 2010). In besonderen Fällen kann eine Indikation für

einen adipositaschirurgischen Eingriff gestellt werden, ohne dass zuvor eine konservative Therapie durchgeführt wurde. Dies trifft zu, wenn es sich um Patienten mit einem BMI $>50 \text{ kg/m}^2$ handelt, Patienten, bei denen ein Therapieerfolg mittels konservativer Therapie als unwahrscheinlich eingestuft wurde oder Patienten, die unter sehr schweren Folge-, und Begleiterkrankungen leiden, sodass ein Aufschub der Operation nicht anzuraten wäre (Dietrich et al. 2018).

Insgesamt werden bei bariatrischen Operationen zwei grundlegende Prinzipien voneinander unterschieden. Einerseits werden Operationen zur Reduktion der physischen Nahrungsausnahme, beispielsweise durch das Einbringen eines Magenbandes oder eine Sleeve-Gastrektomie zur Verringerung des Magenvolumens. Andererseits werden Eingriffe zur Förderung einer Malabsorption durchgeführt. Hierzu zählt beispielsweise die biliopankreatische Diversionsoperation.

Der Magenbypass vereinigt diese beiden Ansätze, indem er einerseits die Kapazität der aufgenommenen Nahrungsmenge verringert und andererseits das Duodenum und Teile des Jejunums umgeht und somit die Passagezeit durch den Dünndarm reduziert. (Wabitsch et al., 2005) Keine der bariatrischen Operationen sollte bei einem Therapieerfolg rückgängig gemacht werden, da es ansonsten zu einer erneuten Gewichtszunahme sogar über das präoperative Gewicht kommen kann (Stephan Herpertz 2015)-

1.5.3.1 Sleeve-Gastrektomie

Die laparoskopische Sleeve-Gastrektomie ist eine anerkannte Therapieoption bei Adipositas, da es sich um eine etablierte und sichere Operation mit geringer Komplikationsrate und akzeptablem Therapieerfolg handelt. (Soto et al., 2013).

Diese Operation beinhaltet eine longitudinale Resektion der großen Magenkurvatur. Das Ergebnis ist ein schlauchartiger Restmagen (Cottam et al., 2006). Nach einer Sleeve Gastrektomie bleibt ein geschätztes Volumen von $75\text{--}150 \text{ cm}^3$ stehen (Bhandari et al. 2019). Ein weiterer Aspekt ist, dass mit der Resektion des großen Magenbogens auch der ghrelinausscheidende Magenanteil entfernt wird und somit das für das Hungergefühl mitverantwortliche Hormon nicht mehr wie zuvor ausgeschüttet werden kann. Dies führt zu weniger Heißhungerattacken nach einer Schlauchmagenoperation. (Hüttl et al., 2010). Bei dieser Therapieoption bleibt die physiologische Magenpassage erhalten.



Abbildung 1: Darstellung des Magens nach Sleeve Gastrectomy

1.5.3.2 Roux-Y-Magenbypass

Die Roux-Y-Gastroenterostomie wurde nach dem Chirurg César Roux (1857-1934) benannt (Bruch and Trentz, 2008). Bei diesem Verfahren wird ein Restmagen, ein sogenannter Pouch 3cm Breite und ca 3-4cm Länge, mit einem distalen Dünndarmanteil anastomosiert (Bhandari et al. 2019).

Der Pouch entsteht durch die Abtrennung des Magens mittels Stapler nur 2Zentimeter nach dem Mageneingang (Bhandari et al. 2019). Der distale Dünndarmanteil entsteht durch eine Y-förmige Isolierung des Jejunums durch eine Abtrennung ca. 50-150 cm distal des Treitz-Bandes. Aufgenommene Nahrung wird nun also durch den kleinen Restmagen und dann direkt in den Jejunumanteil transportiert, wodurch das Duodenum und der restliche Teil des Magens nicht mehr an der Nahrungspassage beteiligt sind, da die Anlage der Fußpunktanostomose 150cm distal der Gastrojejunostomie erfolgt (Bhandari et al. 2019).). Nahrungsbrei und Verdauungssekrete werden erst im mittleren Dünndarmabschnitt miteinander vermengt (Hüttl et al., 2010).



Abbildung 2: Darstellung der Anatomie nach Magenbypass

1.5.3.3 Weitere bariatrische Operationsverfahren

Es gibt neben der Sleeve-Gastrektomie und dem Roux-Y-Magenbypass noch weitere Operationsverfahren, die in der Therapie der Adipositas Anwendung finden oder fanden. Eine Möglichkeit bildet beispielsweise das Magenband. Hierbei handelt es sich um ein verstellbares Silikonband, welches laparoskopisch in den Patienten eingebracht wird und nur wenige Zentimeter unterhalb des Mageneingangs platziert wird. Dieses Band bewirkt ein Passagehindernis, welches eine Füllung des Magenanteils vor dem Band mit sich bringt und somit bei den Patienten ein schnelleres Sättigungsgefühl erzielt (Hüttl et al., 2010). Die alleinige Anlage eines Magenbands wird mittlerweile allerdings nicht mehr durchgeführt. Auch die biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch stellt eine Behandlungsmöglichkeit dar. Bei diesem Verfahren wird zum einen der Magen wie bei der Sleeve Gastrektomie zu einem Schlauchmagen verkleinert und zum anderen wird der Dünndarm zum größten Teil umgangen, sodass nur 100cm übrigbleiben (Hüttl et al., 2010). Dieses Verfahren wird zumeist als 2-zeitiges Verfahren nach einer Sleeve

Gastrektomie durchgeführt. In der Regel bei Patienten mit extrem hohem Ausgangsgewicht zur Risikominimierung in 2 Schritte aufgeteilt.

1.6 Diabetes Mellitus Typ 2

Diabetes Mellitus ist eine chronische Erkrankung des metabolischen Systems. Charakteristisch für diese Erkrankung ist eine unzureichende Sekretion des Hormons Insulin aus den β -Zellen des Pankreas oder eine periphere Insulinresistenz (Mellitus, 2005). Daraus folgen erhöhte Blutzuckerwerte und die Gefahr von Hyperglykämien, welche langfristig zu schwerwiegenden Schäden des gesamten Körpers insbesondere des Nervensystems und des Gefäßsystems, wie beispielsweise eine Retinopathie, eine diabetische Nephropathie, eine diabetische Neuropathie sowie Arteriosklerose und KHK, führen können (Organisation, 2020). Die diabetische Retinopathie ist eine der häufigsten Ursachen für eine Beeinträchtigung des Sehvermögens bis hin zum Visusverlust insbesondere auch schon im jungen Alter (Barth and Helbig, 2021). Bei der diabetischen Nephropathie kommt es zunächst zu einer verminderten glomerulären Filtrationsrate, zu einer Veränderung der Albuminausscheidung und auf lange Sicht zu einer Entstehung von einer arteriellen Hypertonie und einer Dyslipoproteinämie. Diese Nephropathie kann in Stadien zwischen 1a (Mikroalbuminurie) bis hin zu Stadium 5 (terminale Niereninsuffizienz) eingeteilt werden (Hasslacher et al., 2011). Auch die diabetische Neuropathie kann in unterschiedliche Subgruppen unterteilt werden. So gibt es zum einen die subklinische Neuropathie, die chronisch-schmerzhaft, die akut-schmerzhaft, die schmerzlose Neuropathie und die fokale Neuropathie. Nicht zu unterschätzen sind ebenfalls die durch die Neuropathie resultierenden Komplikationen wie das diabetische Fußsyndrom (Ziegler et al., 2017). Diagnostiziert wird ein Diabetes Mellitus Typ 2 anhand des Wertes der Nüchtern-Glukose, eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) sowie des HbA1c-Wertes im Blut (Roden, 2016). Ein HbA1c von $>6,5\%$ definiert einen manifesten Diabetes mellitus. Bei Werten zwischen $5,7\%$ und $6,4\%$ ist ein erhöhtes Diabetes-Risiko anzunehmen (Roden, 2016). Neben genetischen Prädispositionen ist Adipositas einer der wichtigsten Risikofaktoren an einem Diabetes Mellitus Typ 2 zu erkranken (Toplak et al., 2016). Durch den globalen Anstieg der Inzidenz einer Adipositas ist auch die Anzahl von Patienten mit einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung in den letzten Jahren stark angestiegen (Chatterjee et al., 2017).

1.6.1 Therapie einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung

Zur effektiven Therapie der Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung gibt es ein Stufenkonzept bestehend aus drei Phasen: 1. Lifestyle und diätische Einstellung, 2. Medikamentöse Behandlung, 3. Therapieeskalation mit Insulin.

Wenn man an eine Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung diagnostiziert bekommt so ist es wichtig, dass man zunächst ein strukturiertes Schulungs-, und Behandlungsprogramm angeboten bekommt um die Erkrankung besser zu verstehen (Landgraf et al., 2019).

Danach sollte der Grundpfeiler der Therapie einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung sollte bei jedem Patienten zunächst die Lebensstilveränderung bestehend aus mehr körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion sowie gesunde Ernährung sein (Clodi et al., 2019). Bei der Ernährungsumstellung sollte bei Patientinnen mit einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung auf eine ausgewogene, zuckerarme Ernährung einzuhalten. Auf Zucker müssen die Patientinnen nicht vollständig verzichtet, jedoch sollten sie im Laufe der Zeit lernen welche Produkte viel Zucker enthalten und welche gut für sie sind. Im Allgemeinen sollte auf pflanzliche Fette zurückgegriffen werden und eine eher mediterrane Kost eingehalten werden (Landgraf et al., 2019). Auch die Bewegungstherapie sollte individuell für jeden Patienten angepasst werden. Empfohlen werden mindestens 150 Minuten körperliche Aktivität mittlerer Intensität pro Woche (Landgraf et al., 2019). Zu der Lebensstilumstellung sollte ebenfalls die Entwöhnung von Tabakprodukten stehen. Neben diversen anderen Risiken steigt beim Rauchen auch das Risiko einer Diabetes Mellitus Erkrankung (Landgraf et al., 2019). Zusätzlich sollte mindestens ein HbA1c Wert von <7,0% erreicht werden, um einen ausreichenden mikro- sowie makrovaskulären Schutz zu erreichen (Clodi et al., 2019). Um dieses Ziel zu erreichen wird weiterhin führend das Medikament Metformin eingesetzt. Metformin hat eine gute Effektivität den HbA1c zu senken und ist aufgrund seiner langen Erfahrungen mit bekanntem Sicherheitsprofil sowie geringen Kosten noch immer das Medikament was am Häufigsten zum Einsatz kommt. Metformin kann bis zu einer GFR von 30ml/min verordnet werden (Landgraf et al., 2019). Auch Medikamente wie GLP-1 Analoga, SGLT2-Hemmer, DPP-4-Hemmer sowie Pioglitazon kommen sind zur blutzuckersenkenden Therapie bei Diabetes Mellitus Typ 2 indiziert (Clodi et al., 2019). Wird auch mit einer Kombination der oralen Therapeutika keine suffiziente Senkung des HbA1c-Wertes erreicht, kann eine Therapieeskalation mittels Insulin erfolgen (Clodi et al., 2019).

1.6.2 Effekt von bariatrischen Operationen

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass eine bariatrische Operation einen positiven Effekt auf die Blutzuckerwerte bei Patienten mit einem Diabetes Mellitus Typ 2 haben kann (Shah and Laferrère, 2017). Schauer et al. publizierten im Jahr 2017 die Daten für das 5-Jahres Outcome einer Studie, die eine bariatrische Operation vs. intensive medikamentöse Therapie bei Patientin mit Diabetes Mellitus untersucht haben. Diese Studie hat gezeigt, dass bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 und einem BMI zwischen 27 und 43 die Kombination aus medikamentöser Therapie und bariatrischer Operation effektiver die Blutzuckerspiegel senken bzw. Normalisieren konnten als die intensive medikamentöse Therapie allein (Schauer et al. 2017). Auch Courcoulas et al. konnten in ihrer Studie auch noch nach 7-12 Jahren eine bessere Blutzuckerkontrolle, weniger Bedarf an Medikation und höhere Rate einer Remission der Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung bei Patientin nach bariatrischer Operation verglichen mit Patienten mit medikamentöser bzw. Veränderungen der Lebensweise zeigen (Courcoulas et al. 2024). Die Anzahl der Remissionen eines Diabetes Mellitus Typ 2 nach einem bariatrischen Eingriff variiert je nach Operationsverfahren (Shah and Laferrère, 2017). Es wird jedoch geschätzt, dass bei 78% der Patienten mit einer Diabetes Mellitus Erkrankung nach einer bariatrischen Operation eine Remission ihrer Erkrankung erlangen (Sheng et al., 2017). Bei malabsorptiven Verfahren wie beispielsweise ein RYGB oder einer biliopankreatischen Division zeigten sich größere Effekte als bei restriktiven Verfahren wie einer Sleeve-Gastrektomie oder einem Magenband (Shah and Laferrère, 2017). In einigen Studien konnte sogar gezeigt werden, dass die Anzahl an Patienten mit einer Remission eines Diabetes Mellitus Typ 2 bei bariatrischen Operationen größer ist, als bei nicht-operativen Behandlungsmethoden (Sheng et al., 2017). In ihrem systematischen Review konnten Sheng et al. zeigen, dass in den Studien mit einem Follow-Up Zeitraum von 24 Monaten die Remissionsrate von Patienten mit einer bariatrischen Operation zwischen 9,8 und 15,8 mal höher waren als bei Patienten mit konventioneller Therapie. In dieser Metaanalyse konnte ebenfalls ein positiver Effekt von bariatrischen Operationen bei einem Follow-Up Zeitraum von fünf Jahren gezeigt werden. Hier zeigte sich eine sechsfach erhöhte Remissionsrate in der operativen Gruppe im Vergleich zu der medikamentösen Gruppe. Aufgrund seiner Rolle bei der Stoffwechselregulierung stellt der Magen-Darm-Trakt ein wichtiges Ziel für die Behandlung von Diabetes Mellitus Typ 2 dar. Zahlreiche randomisierte klinische Studien zeigen, dass die metabolische Chirurgie

eine hervorragende Blutzuckerkontrolle erreicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren reduziert (Robino et al. 2016).

1.7 Spezifische Gene

Diabetes Mellitus Typ 2 ist ein komplexes Krankheitsbild, welches durch ein Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition, Epigenetik und Umweltfaktoren beeinflusst wird (Dayeh et al., 2013). Viele Studien haben gezeigt, dass einige Polymorphismen in Genen die Proteine codieren, in biologische Prozesse involviert sind, die Körper- und Übergewicht beeinflussen (Gholami et al., 2019).

Es ist nachgewiesen, dass spezielle Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP's) eine Assoziation mit einem Diabetes Typ 2 aufweisen (Dayeh et al., 2013). Dazu gehören beispielsweise *PPARG* (Peroxisom-aktivierte Rezeptoren gamma) und *HMGA2* (High mobility group protein AT-hook 2). *PPARG* ist ein Transkriptionsfaktor, welcher insbesondere für die Differenzierung, Funktion und Erhaltung von Fettzellen verantwortlich ist. Es ist der Hauptregulator der Adipogenese. Zudem ist *PPARG* ein wichtiger Bestandteil unseres Immunsystems sowie in der Zelldifferenzierung unterschiedlicher Organe wie beispielsweise Brust, Prostata, Blase oder Darm (Hernandez-Quiles et al., 2021). *HMGA2* ist ein kleines DNA-bindendes, multifunktionales Protein, welches in direktem Zusammenhang mit Fettleibigkeit, menschlicher Körpergröße, Stammzellenjugend, menschlicher Intelligenz und Tumorentstehung steht (Su et al., 2020). SNP's können durch das Einfügen oder Entfernen eines Cytosin-phosphat-guanine (CpG) Dinukleotiden eine DNA-Methylierung herbeiführen, welche zu einer Beeinträchtigung der Insulinsekretion im Pankreas führt (Dayeh et al., 2013). In anderen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass es einen klaren Zusammenhang zwischen Übergewicht, einer Zunahme von weißen Adipozyten sowie eines Diabetes Typ 2 gibt. Die Zunahme der weißen Adipozyten lässt sich molekular mit der Expression von *HMGA2* verknüpfen (Markowski et al., 2013). Die Expression von *HMGA2* bei übergewichtigen Patienten ist signifikant höher als bei normalgewichtigen Individuen (Markowski et al., 2013). Es konnte auch nachgewiesen werden, dass die Expression von *HMGA2* bei Patienten mit einer Diabetes Typ 2 Erkrankung deutlich höher war als bei Patienten ohne Diabetes Typ 2 (Markowski et al., 2013).

Ein weiterer Marker ist das Interleukin 6 (*IL6*). IL-6 ist ein Protein, welches zur Familie der proinflammatorischen Zytokine gehört. Es induziert die Expression einer Vielzahl von Proteinen, die für akute Entzündungen verantwortlich sind und spielt eine wichtige Rolle bei der Proliferation und Differenzierung von Zellen beim Menschen (Uciechowski and Dempke, 2020). Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer chronischen geringgradigen Entzündung von Fettgewebe und eine Zunahme von Makrophagen im Fettgewebe, welcher mit der Entstehung eines Diabetes Typ 2 verknüpft ist. (Braune et al., 2017) Der IL-6-Signalweg ist der zugrundeliegende Mechanismus für eine lokale Zunahme von Makrophagen in Fettgewebe. (Braune et al., 2017) Des Weiteren trägt IL-6 zur Aufrechterhaltung der Glucose Toleranz sowie der Insulin Sensitivität bei. (Braune et al., 2017) Die Expression von IL-6 und der zugehörigen Rezeptoren ist bei adipösen Individuen erhöht. Die Akkumulation von proinflammatorischen Makrophagen in Fettgewebe ist typisch bei Adipositas, welches zu einer Freisetzung von Zytokinen wie *IL-6* führt. IL-6 ist dafür bekannt, dass es Effekte auf den Stoffwechsel von Glucose, Proteinen und Lipiden hat (Gholami et al., 2019). Die IL-6 Expression ist bei Adipositas, Diabetes Mellitus und bei Insulin Resistenz deutlich erhöht (Gholami et al., 2019).

Die Anwesenheit von Entzündungsmediatoren könnte also das Entstehen von Diabetes Typ 2 in der Zukunft voraussagen (Dandona et al., 2004). IL-6 hemmt die Insulin Signal Transduktion in Hepatozyten (Dandona et al., 2004) Diabetes Mellitus Typ 2 und Adipositas sind proinflammatorische Zustände, welche im Laufe der Zeit zu einer Insulin Resistenz führen.

Ein weiterer Mediator ist das ein Gen, welches das Hormon Adiponectin codiert. Adiponectin (*ADIPOQ*) ist mit Übergewicht assoziiert (Gholami et al., 2019). Unterschiedliche genetische Variationen von *ADIPOQ* tragen zur Körpergröße und Adiponektin-Konzentration im Serum bei und können auch das Risiko der Entwicklung eines Diabetes Typ 2 verändern (Siitonen et al., 2011). Patienten mit einer höheren Konzentration von Adiponectin haben ein geringeres Risiko für Diabetes Mellitus Typ 2. (Siitonen et al., 2011) Die Adiponectin-Konzentration bei Patienten mit Übergewicht ist geringer als bei Patienten ohne Übergewicht (Hsiao and Lin, 2016). Außerdem ist eine geringere Adiponectin-Konzentration mit einem höheren Risiko für Diabetes Mellitus Typ 2 assoziiert (Hsiao and Lin, 2016). Das *ADIPOQ*-Gen könnte einen potentieller Biomarker für Diabetes Typ 2 und Adipositas darstellen (Hsiao and Lin, 2016).

1.7 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es anhand spezifischer Genexpressionsprofile eine Aussage über die Remissionwahrscheinlichkeit eines Diabetes Mellitus Typ 2 nach einem bariatrischen Eingriff treffen zu können. Wir stellen die Hypothese auf, dass mittels Genexpressionsanalysen auf mRNA-Level von *HMGA2*, *PPARG*, *IL-6* und *ADIPOQ* im subkutanen Fettgewebe eine Prognose bezüglich einer (Teil-)Remission eines bestehenden Diabetes Mellitus Typ 2 gemacht werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der retrospektiven Studie wurde Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ II, welche eine bariatrische Operation erhalten haben eingeschlossen. Dabei wurden lediglich Patienten berücksichtigt, welche entweder im Sinne einer Sleeve-Gastrektomie oder eines Roux-Y-Magenbypasses operiert wurden. Alle Patienten habe präoperativ schriftlich eingewilligt. Alle Patienten wurden von zertifizierten bariatrischen Chirurgen nach den „German Guidelines of Surgical Treatments of Obesity“ im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf operiert. Insgesamt wurden 106 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon mit 71,7% hauptsächlich Frauen. Der Durchschnittliche BMI lag bei $53,9 \pm 8,3$ kg/m² und das Alter lag bei $46 \pm 10,1$ Jahre. Bei 71,7 % der Patienten wurde eine Sleeve-Gastrektomie durchgeführt. Der durchschnittliche präoperative HbA1c der eingeschlossenen Patienten lag bei $7,0 \pm 1,5\%$. 40,6 % der Patienten nahmen mindestens eine Medikation für die Behandlung ihrer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung ein und 35,8% benötigten eine Insulintherapie.

2.2 Materialgewinnung

Für die Durchführung unserer Arbeit benötigten wir Fettgewebssproben von unseren Probanden zum Zeitpunkt der Operation. Subkutane Fettgewebssproben wurde intraoperativ gewonnen und auf flüssigem Stickstoff schockgefroren. Bis zur weiteren Verwendung wurden die Proben bei -80 °C gelagert. ETHIK-Antrag-Nr. PV4889

2.3 mRNA Isolation

Im nächsten Schritt erfolgte die Isolation der Ribonukleinsäure (RNA) aus den gewonnenen Fettgewebssproben. Zunächst wurde ein 100 mg schwerer Teil von jeder Gewebssprobe mit 1ml Qiazol in jeweils ein Tube gegeben. Diese Tube wurden anschließend für 3 Minuten in den gentleMACs™ Octo Dissociator verbracht, um die Probe aufzutrennen und zu homogenisieren. Das Lysat haben wurde daraufhin in neue 2 ml Tubes pipettiert und bei Raumtemperatur inkubiert. Nach fünf Minuten wurde 200 µl Chloroform hinzugeführt, das Gemisch für 15 Sekunden energisch geschüttelt und es für weitere 2-3 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurden die Tubes bei 12.000g für 15 Minuten bei 4 Grad zentrifugiert. Nach der Zentrifuge konnte man unterschiedliche Phasen in unseren Tubes erkennen. Die oberste Phase (ca. 600 µl)

wurden abermals in neue 2ml Tubes pipettiert. Für den nächsten Schritt haben wir den QIAcube mit Filter-Tips beladen und mit RPE-Puffer, RW1-Puffer, 70% Ethanol sowie RNase-freiem Wasser befüllt. Anschließend wurden die 12 Proben in den QIAcube gegeben und das Programm „Aqueous phase“ für 45 Minuten gestartet. Nach Beendigung des Programms wurden die Proben erneut für eine Minute bei 800g zentrifugiert und auf Eis kaltgehalten. Im letzten Schritt haben wir unsere Ergebnisse bezüglich der Quantität und Qualität der RNA mit einem RNA-Photometer überprüft.

2.4 cDNA-Synthese

Im nächsten Schritt wurden aus der isolierten mRNA die cDNA synthetisiert. Zunächst wurde der Mastermix 1, bestehend aus 14 µl zufälligen Hexameren (150ng/ µl) und 14 µl desoxy Nukleosid Triphosphat dNTPs (10mM) , vorbereitet. Um immer mit der gleichen Menge RNA arbeiten zu können, wurde für jede Probe unserer mRNA das Volumen errechnet, in der 250ng RNA enthalten ist und füllten den Rest, bis ein Volumen von 10 µl erreicht war, mit H₂O auf. Anschließend pipettierten wurden je 2 µl von dem Mastermix 1 zu jeder RNA-Lösung hinzu und inkubierten unsere Proben für 5 Minuten in den Thermal cycler. Nach der Inkubation erfolgte eine ein-minütige Ablage auf Eis. In dieser Zeit bereiteten wir unseren Mastermix 2, bestehend aus 56 µl Standard-Puffer, 28 µl DTT, 14 µl RNase Out sowie 14 µl M-MLV-Reverse Transkriptase, vor. Wie auch beim Mastermix 1 die jeweiligen Volumina für 14 Proben errechnet. Im nächsten Schritt wurden je 8 µl unseres Mastermix 2 zu den RNA-Lösungen pipettiert und dann zunächst für 10 Minuten bei 25° inkubiert, dann für 50 Minuten bei 37° und anschließend für 15 Minuten bei 70° in unserem Thermal cycler. Bis zur weiteren Verarbeitung wurden die Proben bei -20° im Gefrierschrank aufbewahrt.

2.5 Präamplifikation

Die Präamplifikation diente dazu die kleinen Mengen unserer gewonnenen cDNA für unsere qRT-PCR zu vermehren. Hierzu bereiteten wir zunächst unseren Mastermix zu. Dieser setzt sich, wieder berechnet für 14 Proben, zusammen aus 56 µl cDNA Pre-Amp Master, 70 µl Primer-Arbeitslösung und 84 µl H₂O. Von unserem Mastermix gaben wir je 15 µl in einen 0,2ml Reaktionstube. Diesen mischen wir mit je 5 µl unserer cDNA durch kräftiges Schütteln. Anschließend wurde der Thermal cycler mit den Reaktionstubes befüllt und das PCR-Protokoll gestartet (siehe Tabelle 1). Wir haben uns auf folgende

Primer beschränkt: IL-6 206F, IL-6 367R, HMGA2 899F, HMGA2 965R, HPRT FP und HPRT RP.

	Temperatur	Zeit
Erstdenaturierung	95°C	1min
Vorverstärkung (14-Zyklen)	95°C	15 sek.
	60°C	4min
Kühlung	4°C	

Tabelle 1 PCR-Protokoll

2.6 qRT-PCR

Die Quantifizierung unserer mRNA-Transkripte erfolgte mittels qRT-PCR. Hierfür mussten zunächst der Mastermix HMGA2 (MM1) (siehe Tabelle 2), der Mastermix PPARG (MM2) (siehe Tabelle 3), der Mastermix HPRT (MM3) (siehe Tabelle 4), der Mastermix ADIPOQ (MM4) (siehe Tabelle 5) und der Mastermix IL-6 (MM5) (siehe Tabelle 6) in je einem 0,5 ml Tube hergestellt werden. Für jeden Assay gaben wir 18 µl des Mastermixes in drei verschiedene Vertiefungen der „96-well reaction plate“. Anschließend verdünnten wir 20 µl unserer präamplifizierten cDNA mit 20 µl Nuklease-freiem Wasser (1:2) und füllten jeweils 2 µl dieser gemischten cDNA in alle Vertiefungen der Platte (siehe Abbildung 1: „96-well reaction plate“ Pipettierprotokoll). Anschließend wurde die Platte bei 1000 g für eine Minute bei Raumtemperatur zentrifugiert. Im letzten Schritt wurde die beladene Platte in den qRT-PCR Cycler geladen und das PCR-Protokoll gestartet.

	1x Reaktion	x MM (14 Reaktionen)
Schnellstart Universal Probe Master (Rox)	30 µl	420 µl
HMGA2-Assay	3 µl	42 µl
Nuclease-freies Wasser	21 µl	294 µl
Gesamtvolumen	54 µl	756 µl

Tabelle 2: Mastermix 1

	1x Reaktion	x MM (14 Reaktionen)
Schnellstart Universal Probe Master (Rox)	30 µl	420 µl
PPARG-Assay	3 µl	42 µl
Nuclease-Freies Wasser	21 µl	294 µl
Gesamtvolumen	54 µl	756 µl

Tabelle 3: Mastermix 2

	1x Reaktion	x MM (14 Reaktionen)
Schnellstart Universal Probe Master (Rox)	30 µl	420 µl
HPRT-Assay	3 µl	42 µl
Nuclease-Freies Wasser	21 µl	294 µl
Gesamtvolumen	54 µl	756 µl

Tabelle 4: Mastermix 3

	1x Reaktion	x MM (14 Reaktionen)
Fast-Start Universal Probe Master (Rox)	30 µl	420 µl
ADIPOQ-Assay	3 µl	42 µl
Nuclease-Free Water	21 µl	294 µl
Gesamtvolumen	54 µl	756 µl

Tabelle 5: Mastermix 4

	1x Reaktion	x MM (14 Reaktionen)
Schnellstart Universal Probe Master (Rox)	30 µl	420 µl
IL-6-Assay	3 µl	42 µl
Nuclease-Freies Wasser	21 µl	294 µl
Gesamtvolumen	54 µl	756 µl

Tabelle 6- Mastermix 5

2.7 Datenerfassung Follow-Up

Betrachtet wurden der Zeitpunkt der Operation inklusive Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Rauchstatus, Art der Diabetes Mellitus Typ Erkrankung sowie die Laborparameter HbA1c [%] , HbA1c [mmol/mol], Kalium [mmol/l] , Natrium [mmol/l] , Calcium [mmol/l], Anorg. Phosphor [mmol/l], Gesamteiweiß (Prot) [g/l], Albumin [g/l], Glucose (Gluc) [mg/dl], Kreatinin (Krea) [mg/dl], GFR (CKD-EPI) [ml/min], Harnsäure (Hs) [mg/dl], Cholesterin [mg/dl], Triglyceride [mg/dl], HDL-Cholesterin [mg/dl], LDL-Cholesterin [mg/dl], Eisen [µmol/l], Magnesium [mmol/l], ASAT (GOT) [U/l], ALAT (GPT) [U/l], GGT [U/l], CRP [mg/l], hsCRP [mg/dl], Pankreasspez. Amylase [U/l], Lipase [U/l], TSH [mU/l] , fT3 [pmol/l], fT4 [pmol/l], LH [U/l], FSH [U/l], 17-beta-Östradiol [ng/l], SHBG [nmol/l], Testosteron [µg/l], Testosteron, frei [ng/l], Cortisol [µg/l], ACTH [ng/l], Ferritin [µg/l], Vitamin B12 [ng/l], Folsäure [µg/l], C-Peptid [µg/l], Osteocalcin [µg/l], Vitamin D3 [µg/l], 1,25 OH D3 [ng/l], Parathormon [ng/l], Vitamin B1 [µg/l], Hämoglobin [g/dl], Erythrozyten [Mrd/ml], Hämatokrit [%], MCV [fl], MCH [pg], MCHC [g/dl], EVB [%], Leukozyten (Leuk) [Mrd/l], Thrombozyten (Thro) [Mrd/l]. Zusätzlich wurden weitere Vorerkrankungen inklusive Medikation, Art der Diabetes mellitus

Medikation sowie antihypertensive Medikation berücksichtigt. Anschließend wurden die Nachuntersuchungen im Abstand von jeweils 3 Monaten betrachtet. Der Endpunkt unserer Studie bezüglich Remission, partieller Remission oder keiner Remission wurde auf 12 Monate postoperativ festgelegt. Bei der Definition einer kompletten Remission orientierten wir uns an der Definition der American Diabetes Association. Eine komplette Remission ist definiert als ein Absinken des HbA1c-Wertes auf den Normalwert (5,6 mmol/L) (Riddle et al, 2021).

Die primären Endpunkte dieser Studie waren die Identifizierung spezifischer Genexpressionsprofile, die mit einer Remission einer bestehenden T2D-Erkrankung nach bariatrischer Operation assoziiert sind. Einer der Endpunkte unserer Studie war die vollständige Remission (CR) des Diabetes mellitus Typ 2 12 Monate nach einem bariatrischen Eingriff.

2.8 Statistik

In unserer statistischen Analyse werden Normalwerte durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert der Standardabweichung (SD) oder als Median mit Interquartialbereich (IQR) für normal bzw. nicht-normverteilte Variablen dargestellt. Um die Signifikanz der Übereinstimmungen von Verteilungen zu testen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney Test verwendet. Dies ist ein statistisches Mittel, um parameterfrei die zentralen Tendenzen von zwei unabhängigen Stichproben zu testen. Um die Normalverteilung von verschiedenen Biomarkern zu testen, wurde der Kolmogorov-Smirnov Test verwendet. Um Störfaktoren zu entfernen und die Fehlervarianz innerhalb einer Gruppe zu reduzieren wurden eindimensionale generalisierte lineare Modelle (GLMs) verwendet. Um die Voraussetzungen für die GLMs zu testen, wurde der Lavene Test verwendet. Dies ist ebenfalls ein statistisches Mittel um die Gleichheit von Varianzen zu überprüfen. Für jeden Faktor und für jede Kovariante wurde die Modellgüte und die Effektgröße (partial η^2 and Cohen's d) berechnet. Als Maß für die Qualität der Tests wurde die AUC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) verwendet. Die Fläche unterhalb der AUC-Kurve stellt die Diskrimination dar. Um die Kalibrierung zwischen vorhergesagtem und beobachtetem Remissionsverhaltens durchzuführen, wurde der Hosmer-Lemeshow test durchgeführt. Angewendet wurden Baumentscheidungsdiagramme und sogenannte CART (Classification and Regression Trees). Verwendet wurden mehrere mehrschichtige Perzeptronen-Netzwerke (MLPs). Diese Fastforward-Netze sind Modelle eines

überwachten, lernenden künstlichen neuronalen Netzes. Diese MLPs werden verwendet, um Probleme stochastisch zu lösen. MLPs sind in der Lage jede messbare Funktion mit jedem gewünschtem Genauigkeitsgrad zu überarbeiten. Sie bestehen aus mehreren Ebenen von Knoten in einem gerichteten Graphen. Jeder dieser Ebenen sind vollständig mit der nächsten Ebene verbunden. Jeder dieser Knoten ist ein Verarbeitungselement (Neuron) mit einer nichtlinearen Aktivierungsfunktion. Davon ausgeschlossen ist nur der Eingabeknoten. Jedes Neuron kann somit verwendet werden um mathematische Modelle durch Regressionsanalysen zu erstellen. Als überwachtes Lernverfahren verwenden MLPs die sogenannte Backpropagation (Fehlerrückführung). Für Knoten in verborgenen Ebenen wurde eine hyperbolische Tangente ($\tanh(x) = (e^x - e^{-x}) / (e^x + e^{-x})$) als Aktivierungsfunktion verwendet. Für Knoten in der Ausgangsschicht wurde die sogenannte Softmax als nichtlineare Aktivierungsfunktion verwendet. Softmax funktioniert wie folgt: ein Zahlenvektor wird in ein Wahrscheinlichkeitsvektor umgewandelt und ist wie folgt definiert: $\sigma(o_i) = \frac{e^{o_i}}{\sum_{j=1}^n e^{o_j}}$. Index i ist in $(0, \dots, n-1)$ und

o ist der Ausgangsvektor für das Netzwerk, Als Fehlerfunktion wurde die Kreuzentropie, welches ein Maß für die Qualität eines Modells für eine Wahrscheinlichkeitsverteilung ist, verwendet. Zusätzlich wurde die Wichtigkeit, welches ein Maß für die Größe der Veränderung der vorhergesagten Werte des Modells für die verschiedenen Prädiktoren, bemessen und die Wichtigkeit für jeden Prädiktor normalisiert. Dieser Schritt hat mehrere Gründe. Zum einen kann man Variablen, die die Vorhersage eines Modells nicht beeinflussen aus dem Modell nehmen und somit das Modell vereinfachen. Zum anderen lässt sich das Modell basierend auf dem Fachwissen validieren, da die wichtigsten Variablen identifiziert werden können und somit die Gültigkeit des Modells besser zu bewerten ist. Ein letzter Grund für die Bemessung der Wichtigkeit ist die Möglichkeit die Bedeutung von unterschiedlichen Variablen in unterschiedlichen Modellen zu vergleichen. Dies ist hilfreich, um mögliche Zusammenhänge zwischen Variablen zu entdecken. Normalerweise arbeiten neuronale Netze mit Zufallszahlen was dazu führt, dass bei jeder Ausführung ein anderes Modell erstellt wird. Aus diesem Grund wurde in unserer Statistik eine feste Zufallszahl verwendet und immer die gleiche Architektur für die unterschiedlichen MLPs. Ein Diagramm zeigt die vorhergesagten Pseudowahrscheinlichkeiten für die kategoriale abhängige Variable T2D-Remission. $p < 0.05$ wurde als statistische Signifikanz. Die statistische Analyse wurde mit R Version 4-

1 (R Foundation) und IBM SPSS Statistics, Version 28-0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt

2.9 Dia-Rem Score

Abschließend haben wir die Ergebnisse unserer Arbeit mit den entsprechenden Ergebnissen des DiaRem Scores verglichen. Der DiaRem-Score ist ein einfach anzuwendender Score, der eine Aussagekraft bezüglich einer Diabetes Mellitus Remission 5 Jahre nach einer bariatrischen Operation (Sleeve, RYGB oder Magenband) bietet (Dicker et al., 2019). Der DiaRem Score berechnet Wahrscheinlichkeiten einer Remission einer Diabetes Mellitus Erkrankung 5 Jahre nach einer Operation. Um den DiaRem Score zu berechnen werden unterschiedliche prädiktive Faktoren gewertet und zusammengerechnet. Zunächst wird das Alter des Patienten mit Punkten von 1-3 bewertet: <40 Jahren 0 Punkte, 40-49 Jahre 1 Punkt, 50-59 Jahre 2 Punkte und >60 Jahre 3 Punkte.(Still et al. 2014). Anschließend werden Punkte für die HbA1c Werte (%) verteilt: Für einen HbA1c <6,5% werden 0 Punkte gegeben, für Werte zwischen 6,5 und 6,9% 2 Punkte, Werten zwischen 7,0 und 8,9% 4 Punkte und für HbA1c Werte >9% 6 Punkte. Die nächste Punktevergabe bezieht sich auf die Verwendung von anderen Anti-diabetes Medikamenten. Werden keine Medikamente eingenommen werden 0 Punkte vergeben und ansonsten werden 3 Punkte vergeben. Der abschließende Faktor ist die Anwendung von Insulin. Wird Insulin verwendet werden 10 Punkte vergeben, wird kein Insulin verwendet werden 0 Punkte vergeben (Still et al. 2014). Die vergebenen Punkte für einen Patienten werden zusammengerechnet und in einem Score zwischen 0 und 22 Punkten zusammengefasst. Je höher der errechnete Score, desto niedriger ist die Wahrscheinlichkeit einer Remission. Der DiaRem Score kann dann in fünf unterschiedliche Subgruppen unterteilt werden die die Remissionswahrscheinlichkeit einer Diabetes Mellitus Erkrankung vorhersagen. (Still et al. 2014). Ein Score von 0-2 Punkten bedeutet eine Remissionswahrscheinlichkeit von 88-99%, Werte von 3-7 64-88%, Werte von 8-12 Punkte 23-49%, Punkte zwischen 13 und 17 eine Remissionswahrscheinlichkeit von 11-33% und Punkte zwischen 18-22% nur eine Wahrscheinlichkeit von 2-16% (Still et al. 2014). Der DiaRem Score wird verwendet, um eine personalisierte Behandlung bei Patienten mit einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung sowie einen gemeinsamen Entscheidungsprozess zwischen Behandler und Patient zu ermöglichen

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der eingeschlossenen Kohorte

In diese Studie wurden 106 Patienten eingeschlossen, von denen bei 101 Patienten ein Follow-Up 12 Monate nach der bariatrischen Operation durchgeführt werden konnte. Bei 67 der eingeschlossenen Patienten war präoperativ bereits ein Diabetes Mellitus Typ 2 bekannt. Bei den restlichen Patienten wurde ein Prädiabetes diagnostiziert. Der Mittelwert des präoperativen Gewichts betrug $155,7 \pm 31,7$ kg. 12 Monate postoperativ betrug das Mittelwertgewicht bei der gesamten Kohorte $107,6 \pm 25,8$ kg ($p < 0,001$). In der Gruppe der Patienten mit einem manifesten Diabetes Mellitus Typ 2 lag das präoperative Gewicht bei $152,1 \pm 26,2$ kg. In dieser Gruppe lag das Gewicht 12 Monate nach der Operation bei $105,4 \pm 19,7$ kg ($p < 0,001$). Betrachtet man den präoperativen HbA1c sieht man in der Gesamtkohorte einen Ausgangswert von $7,0 \pm 1,5$ % und in der Kohorte mit einer Diabetes Mellitus Erkrankung einen Ausgangswert von $7,6 \pm 1,6$ %. Auch der HbA1c Wert hat sich 12 Monate nach einer bariatrischen Operation auf $5,7 \pm 0,9$ % in der Gesamtkohorte ($p < 0,001$) bzw. $6,0 \pm 1,0$ % ($p < 0,001$) in der Kohorte mit einer Diabetes Mellitus Erkrankung verbessert. Die im Blut gemessenen Glucose Werte lagen präoperativ bei $136,2 \pm 64,0$ mg/dl und 12 Monate postoperativ bei $100,2 \pm 34,4$ mg/dl ($p < 0,001$) in der Gesamtkohorte bzw. bei $161,5 \pm 69,6$ mg/dl auf $108,2 \pm 40,2$ mg/dl ($p = 0,011$) in der Kohorte mit einer Diabetes Mellitus Erkrankung. Die Mittelwerte der Triglyceride betrugen in der Gesamtkohorte präoperativ $215,3 \pm 131,4$ mg/dl und 12 Monate postoperativ $157,3 \pm 87,4$ mg/dl ($p < 0,001$) bzw. in der Diabetes-Kohorte $239,3 \pm 153,0$ mg/dl und $177,2 \pm 99,1$ mg/dl ($p < 0,001$). Die Cholesterol Werte waren in der Gesamtkohorte und Diabetes-Kohorte relativ ähnlich bei präoperativ $185,6 \pm 38,1$ mg/dl in der Gesamtkohorte und 12 Monate postoperativ $183,2 \pm 41,8$ mg/dl ($p < 0,001$) bzw. $185,0 \pm 42,7$ und $183,9 \pm 45,8$ ($p < 0,001$) in der Kohorte mit einer Diabetes Mellitus Erkrankung. Auch in Hinblick auf die Leberwerte ASAT, ALAT und GGT lässt sich eine Veränderung der Laborparameter sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der Diabetes-Kohorte sehen. Der Ausgangswert von ASAT in der Gesamtkohorte betrug $183,9 \pm 45,8$ U/l wohingegen die Werte 12 Monate postoperativ $19,1 \pm 7,4$ U/l ($p = 0,029$) betrugen. In der Diabetes-Kohorte sehen wir initial Werte von $29,5 \pm 15,1$ U/l und 12 Monate postoperativ Werte von $19,0 \pm 7,9$ U/l ($p = 0,127$). Bei ASAT konnten ähnliche Veränderungen festgestellt werden. Präoperative Werte in der Gesamtkohorte lagen bei $38,2 \pm 18,9$ U/l und 12 Monate postoperativ bei $23,9 \pm 14,3$ U/l ($p = 0,066$). In der Diabetes-Kohorte lagen die

ALAT Werte präoperativ bei $40,0 \pm 20,0$ U/l und 12 Monate postoperativ bei $24,1 \pm 17,1$ U/l ($p=0,299$). Bei dem Laborparameter GGT waren die Werte präoperativ bei der Gesamtkohorte $54,3 \pm 67,7$ U/l und bei der Diabetes Kohorte $59,4 \pm 78,8$ U/l. Die Werte 12 Monate postoperativ zeigten sich in der Gesamtkohorte fallend bei $27,6 \pm 23,1$ U/l ($p<0,001$) und in der Diabetes-Kohorte bei $29,7 \pm 27,5$ U/l ($p<0,001$). Abschließend wurden laborchemisch noch die Nierenwerte verglichen. Sowohl die Kreatininwerte als auch die GFR haben sich sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der Diabetes Kohorte 12 Monate postoperativ verändert. So lagen die Kreatininwerte präoperativ in der Gesamtkohorte bei $0,90 \pm 0,3$ mg/dl und bei der Diabetes-Kohorte bei $0,93 \pm 0,3$ mg/dl und 12 Monate postoperativ bei der Gesamtkohorte bei $0,87 \pm 0,26$ mg/dl ($p<0,001$) und bei der Diabetes-Kohorte bei $0,91 \pm 0,29$ ($p<0,001$). Der letzte betrachtete Laborparameter war die GFR welche präoperativ in der Gesamtkohorte $76,8 \pm 22,3$ ml/min und in der Diabetes-Kohorte $81,1 \pm 25,2$ ml/min betrug.

	Gesamtkohorte			Patient*innen mit T2DM (baseline)		
	Baseline	12 Monate postoperativ	Zwei seitiger p-Wert	Baseline	12 Monate postoperativ	Zwei seitiger p-Wert
n	106	101		67	62	
Frauen[%]	71.7	73.3		68.7	71.0	
Alter [y]	46.0 ± 10.1	47.0 ± 10.1		47.8 ± 8.5	48.9 ± 8.2	
Größe [cm]	171.2 ± 9.9	170.8 ± 9.7		170.5 ± 9.1	169.8 ± 8.6	
Gewicht [kg]	155.7 ± 31.7	107.6 ± 25.8	<0.001	152.1 ± 26.2	105.4 ± 19.7	<0.001
BMI [kg/m ²]	52.9 ± 8.3	36.8 ± 7.3	<0.001	52.3 ± 8.1	36.6 ± 6.2	<0.001
HbA1c [%]	7.0 ± 1.5	5.7 ± 0.9	<0.001	7.6 ± 1.6	6.0 ± 1.0	<0.001
Insulin Anwendung [%]	22.6	0	<0.001	35.8	0	<0.001
Glucose [mg/dl]	136.2 ± 64.0	100.2 ± 34.4	<0.001	161.5 ± 69.6	108.2 ± 40.2	0.011
Triglycerides [mg/dl]	215.3 ± 131.4	157.3 ± 87.4	<0.001	239.3 ± 153.0	177.2 ± 99.1	<0.001
Cholesterol [mg/dl]	185.6 ± 38.1	183.2 ± 41.8	<0.001	185.0 ± 42.7	183.9 ± 45.8	<0.001
HDL [mg/dl]	49.1 ± 43.8	52.0 ± 13.2	0.039	51.4 ± 54.3	50.2 ± 13.4	0.114
LDL [mg/dl]	101.9 ± 34.1	99.4 ± 36.1	<0.001	98.0 ± 39.0	97.7 ± 40.6	<0.001
ASAT [U/l]	27.5 ± 14.4	19.1 ± 7.4	0.029	29.5 ± 15.1	19.0 ± 7.9	0.127
ALAT [U/l]	38.2 ± 18.9	23.9 ± 14.3	0.066	40.0 ± 20.0	24.1 ± 17.1	0.299
GGT [U/l]	54.3 ± 67.7	27.6 ± 23.1	<0.001	59.4 ± 78.8	29.7 ± 27.5	<0.001
Kreatinin [mg/dl]	0.90 ± 0.3	0.87 ± 0.26	<0.001	0.93 ± 0.3	0.91 ± 0.29	<0.001
GFR [ml/min]	76.8 ± 22.3	81.1 ± 25.2	<0.001	71.6 ± 21.4	73.4 ± 23.6	<0.001

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienkohorte

n=Anzahl; BMI= Body-Mass-Index; HbA1c= Hämoglobin A1c; HDL= high density lipoprotein; LDL= Low Density Lipoprotein; ASAT= Aspartat-Aminotransferase; ALAT= Alanin-Aminotransferase; GGT= Gamma-GT; GFR= glomeruläre Filtrationsrate

3.2 Diabetes Mellitus Remission

Eine Komplette Remission (KR) konnte insgesamt in 66,3% erreicht werden. Betrachtet man nun die Kohorte mit den Patienten mit einer manifesten Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung, so ergeben sich Werte von 53,2% für eine KR. In der Gruppe der Patienten mit einem Prädiabetes waren es 87,2% die eine KR nach 12 Monaten erlangen konnten. Betrachtet man die Partielle Remission (PR) so ergeben sich für die Gesamtkohorte ein Prozentsatz von 19,8. In der Diabetes-Gruppe waren es 24,2 % mit einer PR und in der Prädiabetes-Gruppe waren es 12,8%. Das letzte Outcome war keine Remission. In der Gesamtkohorte waren es 13,9% die keine Remission der Diabetes-Mellitus Erkrankung erlangt haben.

		Type 2 Diabetes Remissionsrate [%]		
		Keine Remission	Partielle Remission	Komplette Remission
Präoperativer Status	Diabetes	22·6	24·2	53·2
	Prädiabetes		12·8	87·2
Gesamt		13·9	19·8	66·3

Tabelle 8: Diabetes Mellitus Remissionsrate

3.3 Zusätzlicher Einfluss von *HMGA2*, *PPARG*, *ADIPOQ* und *IL6*

Um den zusätzlichen Einfluss von den Genen *HMGA2*, *PPARG*, *ADIPOQ* und *IL6* für eine Diabetes Mellitus Remission detaillierter zu veranschaulichen haben wir 3D-Oberflächendarstellungen erstellt. Diese Darstellungen zeigen jeweils den funktionellen Zusammenhang zwischen einem Biomarker sowie den HbA1c-Werten präoperativ und 12 Monate postoperativ. Betrachtet man den postoperativen HbA1c-Wert, so scheint dieser von den präoperativen HbA1c-Werten und der *HMGA2* Expression abhängig zu sein. Aus der ersten 3D-Oberflächendarstellung (siehe Abbildung 3a) lässt sich ableiten, dass ein höherer präoperative HbA1c Wert mit einem signifikant erhöhten postoperative HbA1c-Wert einhergeht. Für Patienten mit einem präoperativ HbA1c von > 7,0% und einer *HMGA2* Expression über 2,1, kann 12 Monate nach einer bariatrischen Operation ein durchschnittlicher HbA1c-Wert von $5,6 \pm 0,4\%$ festgestellt werden. Vergleicht man dies mit einer *HMGA2* Expression unter 2,1, sind 12 Monate postoperativ nur HbA1c-Werte von $6,6 \pm 1,1\%$ nachweisbar. Betrachtet man nun die zweite 3D-Darstellung (siehe Abbildung 3b), wo der funktionellen Zusammenhang zwischen den prä-, und 12 Monate

postoperativen HbA1c-Werten und der relativen Expression von *PPARG* dargestellt ist, erkennt man einen gegenläufigen Zusammenhang. Hier sieht man, dass der präoperative HbA1c-Wert auch mit einer höheren initialen *PPARG* Expression einhergeht. Ebenfalls sehen wir je höher die initiale relative *PPARG* Expression war, desto höher war auch der postoperative HbA1c-Wert. In der dritten 3D-Abbildung (siehe Abbildung 3c) wurde der Zusammenhang zwischen den prä- und 12-monatigen postoperativen HbA1c-Werten und der relativen Expression von dem Gen *ADIPOQ* dargestellt. Hier sieht man ein ähnliches Muster wie bei der zuvor beschriebenen Darstellung mit dem *PPARG* -Gen. Eine erhöhte relative präoperative *ADIPOQ* Expression korrelierte mit erhöhten präoperativen HbA1c-Werten. Auch der postoperative HbA1c-Wert war umso höher, je höher die relative Expression von *ADIPOQ* war. In der letzten 3D-Darstellung (siehe Abbildung 3d) wird die Auswirkung von *IL6* Expressionen auf die prä-, und 12 Monate postoperativen HbA1c-Werte dargestellt. Im Gegensatz zu den zuvor erläuterten Zusammenhängen ist bei der *IL6* Expression kein klares Muster erkennbar. Die prä- und 12 Monate postoperativen HbA1c-Werte sind sowohl bei hoher als auch bei niedrigerer *IL6*-Expression erhöht. Im Gegensatz dazu war eine mittlere Expression von *IL6* mit niedrigeren HbA1c-Werten verbunden.

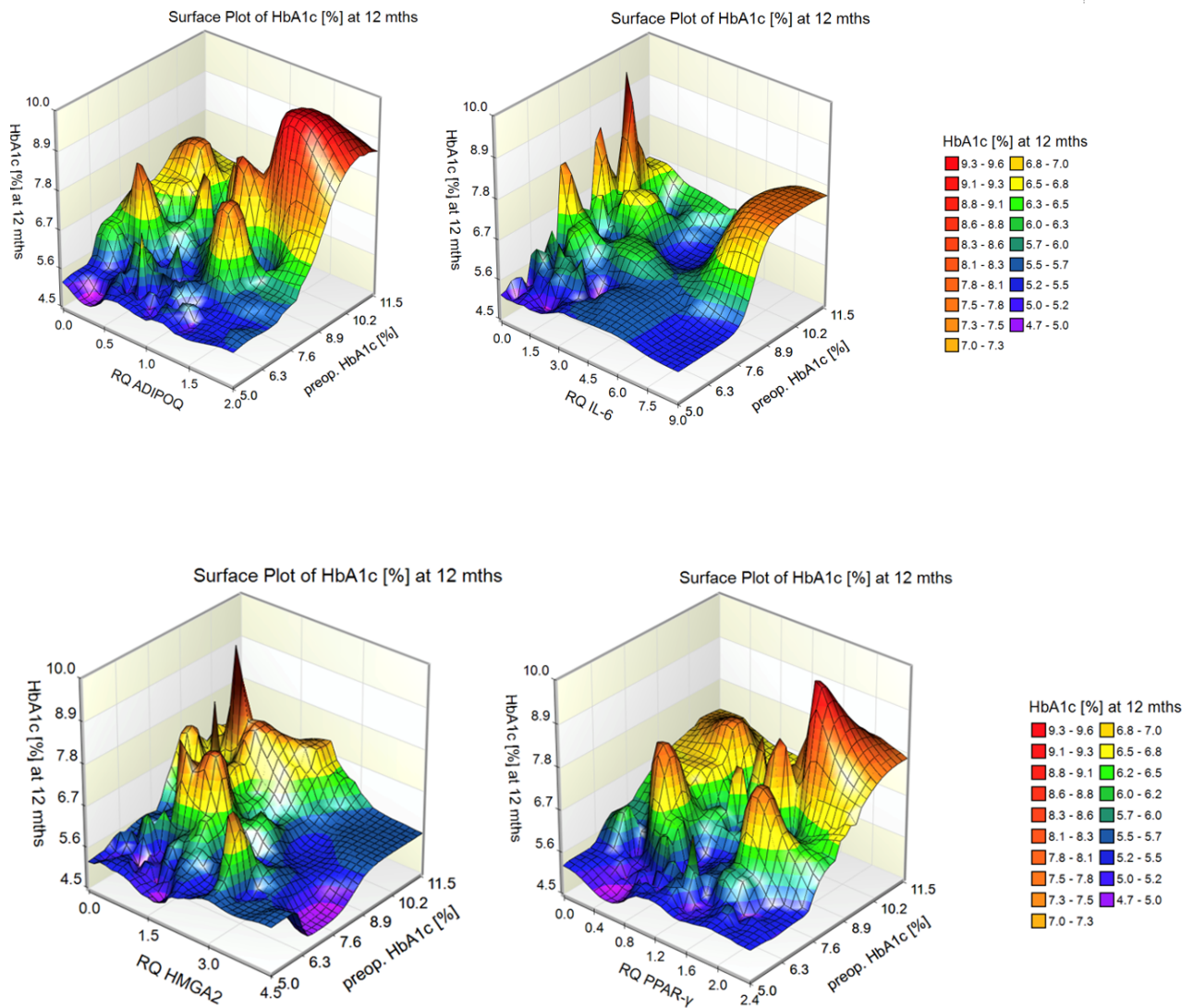


Abbildung 3 (3a,3b,3c, 3d):

3D-Oberflächendiagramme mit unabhängigen Variablen RQ (relevante Expression) HMGA2 bzw. RQ PPARG und präoperativer HbA1c und abhängiger variabler HbA1c nach 12 Monaten

3D-Oberflächendiagramme mit unabhängigen Variablen RQ HMGA2 bzw. RQ PPARG und präoperativer HbA1c und abhängiger variabler HbA1c nach 12 Monaten

3.4 Zusätzlicher Einfluss bei Kombination unterschiedlicher Gene

Im Folgenden haben wir untersucht, ob die kombinierte Analyse der unterschiedlichen Gene eine verbesserte Vorhersage bezüglich der HbA1c Konzentration 12 Monate nach einer bariatrischen Operation treffen lässt. Wie im Abschnitt 2.8 dieser Arbeit bereits erläutert, haben wir hierzu mehrere sogenannte MLPs verwendet. Jedes dieser MLPs hatte zwei verborgene Schichten. Wie bereits in den vorangegangenen Analysen festgestellt, waren der Ausgangswert des HbA1c vor der bariatrischen Operation sowie die präoperative Insulintherapie signifikante Einflussfaktoren auf die HbA1c-Werte 12

Monate postoperativ. Aus diesem Grund wurden diese beiden Parameter in die weiteren Analysen einbezogen. Im finalen Modell wurden zusätzlich die Gene HMGA2, PPARG, ADIPOQ und IL6 in die Analyse einbezogen. Die Endpunkte waren sowohl im ursprünglichen als auch im endgültigen Modell keine Remission, partielle Remission und komplette Remission. Im initialen Modell wurde eine Gesamtgenauigkeit für die Vorhersage der Situation 12 Monate nach Operation von 80,2% erreicht (keine Remission: 85,7%; partielle Remission: 35,0%; Remission 92,5%). Im endgültigen Modell unter Hinzunahme der Gene HMGA2, PPARG, ADIPOQ und IL6 konnte die Gesamtvorhersagegenauigkeit auf 97% verbessert werden. Wie aus Tabelle 9 hervorgeht, konnten 100% der Patienten, die 12 Monate nach einem bariatrischen Eingriff keine Remission ihres Diabetes mellitus Typ 2 erreicht hatten, identifiziert werden. Betrachtet man die Gruppe mit partieller Remission, so konnte dies mit einer Genauigkeit von 90% vorhergesagt werden. Auch in der Gruppe der Patienten, die 12 Monate nach der Operation eine Remission ihres Diabetes mellitus Typ 2 erreicht haben, konnte dies mit einer Genauigkeit von 98,5% vorhergesagt werden. Damit verbesserte sich die Gesamtgenauigkeit von 80% auf 97%. Dies lässt den Schluss zu, dass die Gene HMGA2, PPARG, IL6 und ADIPOQ eine zusätzliche Vorhersagekraft für die Diabetesentwicklung 12 Monate postoperativ haben.

Klassifikationen (Endmodell)				
	Predicted			
	Keine Remission	Partielle Remission	Komplettremission	Prozent
Keine Remission	14	0	0	100%
Partielle Remission	1	18	1	90·0%
Komplettremission	0	1	66	98·5%
Gesamtprozentzahl	14·9%	18·8%	66·3%	97·0%
Abhängige Variable: T2DM-Remission ein Jahr nach der Operation				

Table 9 : Diabetes Mellitus Typ 2 Remissionsrate ein Jahr nach bariatrischer Operation für Patient*innen mit Diabetes Mellitus Typ 2 oder Prädiabetes

Abbildung 4 Architektur der Mehrschicht-Perzeptrone

Netzwerk Informationen			
Eingabeebene	Faktoren	1	Insulingebrauch (nein, ja)
	Kovarianten	1 2 3 4 5	Präoperativer HbA1c [%] HMGA2 PPARG ADIPOQ IL-6
	Anzahl der Einheiten in der Eingabeebene *a		7
	Neuskalierungsmethode für Kovariaten		Standardisiert
Verborgene Ebene(n)	Anzahl der ausgeblendeten Ebenen		2
	Anzahl der Einheiten in der verborgenen Ebene 1		7
	Anzahl der Einheiten in der verborgenen Schicht 2		5
	Aktivierungsfunktion		Hyperbolischer Tangens
Ausgabeschicht	Abhängigen Variablen		T2D Remission (keine, partialle, complete)
	Anzahl der Einheiten		3
	Aktivierungsfunktionen Fehlerfunktionen		Softmax Cross-entropy

* a Ohne die Vorspannungseinheit; Der Faktor Insulin wird durch 2 Input-Einheiten repräsentiert

Um den Stellenwert der unterschiedlichen Faktoren zu visualisieren haben wir diese in Abbildung 5 in Prozent dargestellt. Mit 100% als wichtigster Faktor ist der präoperative HbA1c Wert zu sehen. Als zweitgrößter Einflussfaktor kommt mit 87,7% die Expression von HMGA2. Danach folgt mit 78,4% die Expression von ADIPOQ, gefolgt von der IL6 Expression mit einer Relevanz von 71,3%. Den vorletzten Platz der Aussagekraft hat das

PPARG mit 66,7%. Der unwichtigste Faktor, der von uns in dieser Studie beleuchtet wurde, ist die präoperative Anwendung einer Insulintherapie mit einer Wichtigkeit von 58,9%.

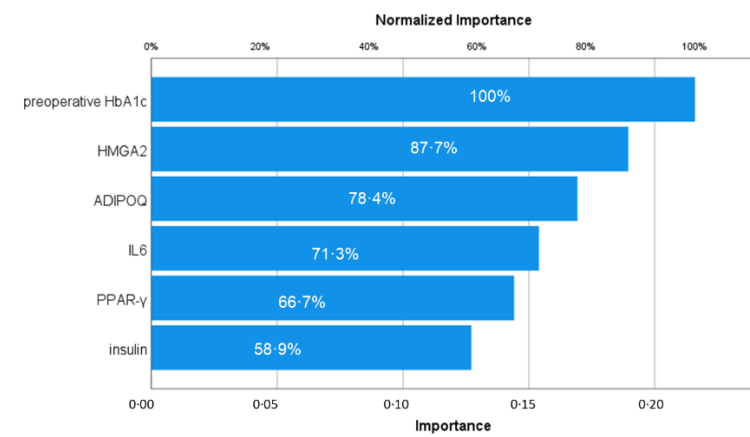


Abbildung 5 Prädiktor-Wichtigkeitsanalyse der unterschiedlichen Gene

3.5 Vergleich mit DiaRem Score

Bei unseren Patienten wurde bei 97,4% mit einem DiaRem Score kleiner oder gleich 8 und einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung eine partielle oder komplette Remission verzeichnet. Bei Patienten, die einen DiaRem Score über 8 hatten, waren es lediglich 43,5%. Die Gesamtgenauigkeit von dem DiaRem Score Wert bei einem Cut-Off Wert von 8 lag bei 82,3% (keine Remission 92,9%, partielle oder komplette Remission 79,2%). Die Gesamtgenauigkeit unserer Analyse inklusive der Hinzunahme der unterschiedlichen Gene konnte wie in Abschnitt 3.4 erläutert auf 90% angehoben werden.

4. Diskussion

Diabetes Mellitus ist eine der größten Pandemien weltweit (Zimmet, 2017). Die Zahlen der Patienten, die an einer Adipositas und einem Diabetes Mellitus Typ 2 erkranken, steigen weiterhin (Foster et al., 2017). Ein Zusammenhang zwischen einer Adipositas und Diabetes Mellitus Typ 2 ist schon lange bekannt (Sims et al., 1973). Dies lässt sich durch die Biologie dieser Krankheiten erklären. Eine Adipositas-Erkrankung ist mit verschiedenen pathophysiologischen Veränderungen, die eine Insulinresistenz erhöhen, verbunden (Kahn et al., 2006). Normalerweise kann das Pankreas dies durch erhöhte Insulinproduktion kompensieren. Wenn es allerdings durch genetische Veränderungen zu Gewichtszunahme, Veränderungen der Funktion des Fettgewebes oder Dysfunktion des Pankreas kommt, kann dies zur Manifestation eines Diabetes Mellitus Typ 2 führen (Reilly and Saltiel, 2017). Diese Erkrankungen gehören mittlerweile zu einer der größten Probleme der globalen Gesundheit. Im Jahre 1980 lagen die Prävalenz des Diabetes Mellitus Typ 2 bei 180 Millionen. Die Zahlen im Jahre 2014 sind bereits auf 411 Millionen angestiegen. Auch für das deutsche Gesundheitssystem bedeutet die Zunahme dieser Erkrankungen eine deutliche Zunahme der damit verbundenen Kosten. Zu dem Kosten der Behandlung einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung kommen zudem noch die Kosten der assoziierten Begleiterkrankungen. Trotz der mittlerweile großen Relevanz dieser Erkrankungen ist es weiterhin schwierig mit den verfügbaren Ernährungs-, Verhaltens-, und Arzneimitteltherapien eine signifikante gesundheitliche Verbesserung zu erreichen und/oder zu halten (Pappachan and Viswanath, 2017). Wie aus den vorherigen Ausführungen hervorgeht besteht ein dringender Bedarf an therapeutischen Optionen, die über die klassischen Arzneimitteloptionen oder konservativen Maßnahmen hinausgehen. Eine bariatrische Operation hat sich bereits als wirksame Variante der Gewichtsabnahme und -stabilisierung für Patienten mit einer Adipositas erwiesen (Celio and Pories, 2016). Auch in anderen Studien hat sich mit der bariatrischen Operation die Remission einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung eingestellt (Celio and Pories, 2016). In unserer Studie haben wir die Frage beleuchtet, ob bereits vor der Durchführung einer bariatrischen Operation eine Aussage über die Remission einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung 12 Monate nach einer bariatrischen Operation getroffen werden kann. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Expression von einigen Genen eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer Remission einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung nach bariatrischem Eingriff zulassen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Expression von

HMGA2 über einem Wert von 2,1 postoperativ einen größeren Effekt auf die Reduktion von HbA1c hatten als Werte unter 2,1. Dies lässt auf einen Zusammenhang zwischen präoperativ gemessenen *HMGA2* Expressionen und einer Verbesserung der HbA1c-Werte schließen. Je höher die relative *HMGA2* Expression präoperativ ist, desto größer ist der Effekt auf eine Verbesserung des postoperativen HbA1c-Wertes. Zusätzlich konnte bei der Expression von *PPARG* eine Kausalität erkannt werden. Je höher der präoperative *PPARG* war desto höher war auch der präoperative HbA1c. Ein ähnlicher Zusammenhang konnte bei der Expression von dem *ADIPOQ* Gen gezeigt werden. Je höher der präoperative *ADIPOQ* Wert war desto höher war auch der präoperative HbA1c. Hinsichtlich der *IL6* Expression konnte kein einheitliches Muster bezüglich einer Expression und einer postoperativen Remission gezeigt werden. Sowohl sehr hohe Werte als auch sehr niedrige Werte zeigten einen erhöhten prä-, und postoperativen HbA1c, wohingegen eine mittlere *IL6* Expression eher mit niedrigeren HbA1c Werten assoziiert war.

4.1 HMGA2

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine erhöhte Expression von *HMGA2* ebenfalls mit erhöhten HbA1c Werten sowie mit einer höheren Remissionsrate des Diabetes Mellitus assoziiert sind. Markowski et. al konnten ähnliche Ergebnisse in ihrer Studie vorweisen. Hier zeigt sich ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten *HMGA2* Werten und Übergewicht. Auch in ihrer durchgeführten Studie konnten Markowski et al. zeigen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten *HMGA2* -Werten und Diabetes Mellitus gibt (Markowski et al., 2013). Ohshige et al. konnten in ihrer Studie veröffentlicht in 2011 ebenfalls einen Zusammenhang mit *HMGA2* und erhöhten Nüchternblutzuckerwerten bzw. einem erhöhten Risiko für eine Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung feststellen (Ohshige et al., 2011). Bereits 2010 konnte in einer durchgeführten Metaanalyse *HMGA2* als ein Risikogen für die Entwicklung einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung festgestellt werden (Voight et al, 2010).

4.2 PPARG

Hinsichtlich der Expression von *PPARG* zeigen die Ergebnisse dieser Studie ebenfalls einen Zusammenhang zwischen vermehrte Expression von *PPARG* und einem Diabetes

Mellitus. Diesen Zusammenhang haben in der Literatur bereits andere Studien beleuchtet. Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass eine geringere Expression von *PPARG* auch mit einem geringeren Risiko an einem Diabetes Mellitus Typ 2 zu erkranken assoziiert werden kann (Terauchi, 2007). Eine Dysregulation von *PPARG* steht in Zusammenhang mit der Entwicklung von einer Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2 und einigen weiteren Erkrankungen (Janani et al., 2015). Dieses Erkenntnis ist aktuell bereits Teil der Forschung hinsichtlich der Entwicklung einer medikamentösen Therapie die sich die Dysregulation von *PPARG* zu Nutzen machen und dort ansetzen sollen (Ahmed et al., 2007). Torres et al. haben in ihrer Studie veröffentlicht 2022 ebenfalls die Genexpression von *PPARG* in Fettgewebe bei Patienten mit Adipositas vor und nach einer Sleeve-Gastrektomie untersucht. Eingeschlossen waren 43 Patienten die eine Sleeve Gastrektomie erhalten haben. Ebenfalls wurde in dieser Studie im subkutanen und viszeralen Fettgewebe mittels PCR die mRNA Expression unter anderem von *PPARG* untersucht. In dieser Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass niedrigere *PPARG* Werte mit einer höheren Gewichtsreduktion postoperativ assoziiert waren (Torres et al., 2022). Aus diesen Ergebnissen in Kombination mit den Ergebnissen aus der von uns durchgeführten Studie lässt sich die Hypothese bilden, dass eine niedrigere *PPARG* Expression präoperativ mit höherem Gewichtsverlust postoperativ und niedrigeren HbA1c Werten assoziiert ist. Um diese Hypothese zu bestätigen werden weitere Studien notwendig sein. Was in dieser Studie nicht bestätigt werden konnte, ist dass eine erhöhte *PPARG* Expression zwingend mit Übergewicht assoziiert ist (Torres et al., 2022). Bereits andere Studien haben diesen Aspekt beleuchtet und konnten keinen Unterschied zwischen der Expression von *PPARG* im subkutanen Fettgewebe von Patienten mit einer Adipositas vs. Ohne Adipositas nachweisen (Miranda et al., 2007).

4.3 IL6

Hinsichtlich der IL6 Expression konnte in dieser kein klares Muster hinsichtlich der Einschätzung einer postoperativen Diabetes Mellitus Typ 2 Remission erkannt werden. Sowohl sehr hohe Werte als auch sehr niedrige Werte waren mit einem hohen prä- und postoperativen HbA1c Wert assoziiert. Bezüglich einer Diabetes Mellitus Remission konnten bislang in der Literatur nur wenige Zusammenhänge zwischen einer IL6 Expression und einer Diabetes Mellitus Remission nach bariatrischem Eingriff gezeigt werden. Studien konnten allerdings bereits zeigen, dass eine erhöhte Expression von proinflammatorischen Zytokinen, wie auch *IL6*, mit einem erhöhten Risiko für mikro- und

makrovaskuläre Komplikationen einschließlich kardiovaskulärer Komplikationen sowie Nephropathien assoziiert ist (Domingueti et al., 2016, Sanchez-Alamo et al., 2022). Bislang ist ein Zusammenhang zwischen erhöhten *IL6* Werten und einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Remission eines Diabetes Mellitus nicht bekannt bzw. erforscht. Dass eine erhöhte Expression von *IL6* aber eine zunehmende Morbidität bei Prädiabetikern und Diabetikern bedeutet ist bereits bekannt (Goldberg, 2009). Ob präoperative *IL6* Werte eine Aussage über die Remissionswahrscheinlichkeit von Diabetes Mellitus Typ 2 machen können, muss durch weitere Studien erforscht werden. Es konnte allerdings bereits nachgewiesen werden, dass bei Patienten nach einem bariatrischen Eingriff und einer Remission des Diabetes Mellitus Typ 2 die postoperativen *IL6* Werte ebenfalls deutlich zurückgegangen sind im Vergleich zum Ausgangswert (Fachim et al., 2021). Auch Lylloff et al. ziehen in ihrer Studie aus 2017 bereits die Schlussfolgerung, dass erhöhte postoperative *IL6* Werte eher ein negativ-prädiktiver Marker für eine Diabetes Mellitus Typ 2 Remission darstellt (Lylloff et al., 2017).

4.4 ADIPOQ

In Bezug auf die prä- und postoperative *ADIPOQ* Expression konnte in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen erhöhten *ADIPOQ*-Werten und erhöhten HbA1c-Werten nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse decken sich nicht mit den Ergebnissen anderer Studien. Adami et al. zeigen in ihrer Studie gegenteilige Ergebnisse. Hier sind, bei adipösen Patienten, die Adiponectin Werte eher erniedrigt im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten (Adami et al., 2016). Kasim et al. hingegen konnten in ihrer Studie eine Assoziation zwischen erhöhten PPARG und *ADIPOQ* Werten bei Patienten mit unkontrolliertem Diabetes Mellitus Typ zwei und Übergewicht herstellen (Kasim et al., 2016). In 2020 konnte ebenfalls bereits eine Assoziation zwischen erhöhten *ADIPOQ* Expressionen bei Patienten mit einer Diabetes Mellitus Erkrankung gezeigt werden (Palit et al., 2020).

4.5 Diabetes Mellitus Typ 2 und bariatrische Operation

In der aktuellen Literatur gibt es verschiedenste Studien über den Effekt einer bariatrischen Operation auf eine Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung. Betrachtet man unserer Ergebnisse, so lässt sich darauf schließen, dass eine bariatrische Operation einen

großen Effekt auf eine Diabetes-Mellitus Erkrankung hat und dass über 50% der Patienten in unserer Gruppe eine komplette Remission erreichen konnten.

In einem 2020 publizierten Review betrachteten David E Arteburn et al. die Wirksamkeit bariatrischer Operationen im Vergleich zur medikamentösen Therapie hinsichtlich einer Remission eines Diabetes Mellitus. Insgesamt wurde 874 Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 53 und einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung betrachtet (Arteburn et al., 2020). Die Follow-Up Zeiträume in diesen randomisierten Studien waren, wie in unserer Studie, ein bis 5 Jahre (Arteburn et al., 2020). Von 11 der 12 betrachteten randomisiert kontrollierten Studien konnte eine bessere Wirksamkeit der bariatrischen Operation im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie hinsichtlich einer Remission eines Diabetes Mellitus Typ 2 gezeigt werden (Arteburn et al., 2020). Weitere Studien konnten den bekannten Effekt, dass eine bariatrische Operation zu einer Remission des Diabetes Mellitus führen, bestätigen.

Doch wie auch wir in unserer Studie gezeigt habe, tritt eine Remission nicht bei jedem Patienten ein. Es gibt bereits viele Faktoren, die eher für eine Remission voraussagen können. Hierzu gehören sicherlich ein niedrigerer HbA1c präoperativ, eine kurze Dauer der Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung vor der bariatrischen Operation (<4 Jahren), jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Operation und die Anwendung von nur oraler Antidiabetes-Medikation präoperativ (Affinati et al., 2019). Auch unserer Studie hat gezeigt, dass ein geringerer HbA1c Wert präoperativ eher zu einer Remission der Diabetes Mellitus Erkrankung führen kann. Auch die Art der Diabetes Therapie präoperativ hatte in unserer Studie einen Effekt auf das Outcome. So konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die präoperativ eine Insulintherapie angewendet haben, die Wahrscheinlichkeit einer Remission des Diabetes Mellitus Typ 2 geringer war als bei Patienten, die keine Insulintherapie angewendet haben.

4.6 Präoperative Prädiktoren

Aufgrund der mittlerweile großen Relevanz gibt es viele Studien, die sich bereits mit präoperativen Prädiktoren beschäftigt haben, um die Wahrscheinlichkeiten einer Diabetes Mellitus Remission nach einer bariatrischen Operation abschätzen zu können. Ein präoperativer Faktor der einen Einfluss auf die Remissionswahrscheinlichkeit hat ist die Dauer der Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung vor der Operation (Still et al., 2014). In der Studie von Madsen et al. veröffentlicht im Jahr 2019 konnte bereits gezeigt werden, dass Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter 5 Jahren vor einer bariatrischen

Operation eher eine postoperative Remission des Diabetes Mellitus Typ 2 erreichen konnten (Madsen et al., 2019).

Auch das Alter zum Zeitpunkt der bariatrischen Operation scheint einen Einfluss auf die Remissionswahrscheinlichkeit zu haben (Chen et al., 2018). Je älter die Patienten zum Zeitpunkt der bariatrischen Operation sind, desto geringer wird die Wahrscheinlichkeit dass sie nach der Operation eine Remission ihrer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung erreichen können (Chen et al., 2018). Patientenalter zwischen 50 und 60 Jahren hat sich als großer präoperativer Faktor erwiesen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Remission deutlich geringer als bei Patienten unter 40 Jahren (Madsen et al., 2019).

Dass der präoperative HbA1c Wert einen großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung nach einer bariatrischen Operation hat, wurde bereits in vielen Studien detektiert (Arterburn et al., 2020). Auch in unserer Studie konnte dieser Aspekt gezeigt werden. Je niedriger der präoperative HbA1c Wert war, desto höher war auch die Wahrscheinlich einer kompletten Remission des Diabetes Mellitus Typ 2. In den vorherigen Abschnitten wurde bereits beschrieben, dass nicht jedes der analysierten Gene einen gleichgroßen Effekt auf die postoperativen HbA1c Werte hat. So wurde beispielsweise bei der IL6 Expression sowohl bei geringer als auch bei sehr hoher Konzentration ein hoher postoperativer HbA1c Wert detektiert. Zu sehen ist, dass der präoperative HbA1c Wert mit 100% zunächst zwar als wichtigste Faktor für die Vorhersage einer 12 Monate postoperative Remission einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung erscheint , jedoch lediglich dadurch zu erklären ist, dass je niedriger der präoperative HbA1c ist desto weniger muss der postoperative HbA1c abfallen um eine Remission zu erreichen.

4.7 Studiengröße und Art der Studie

Abschließend werden in dem folgenden Abschnitt der Diskussion die Stärken und Schwächen der durchgeführten Studie aufgeführt. Betrachtet man die Schwächen muss in jedem Fall die Größe der betrachteten Studienkohorte erwähnt werden. Die Kohorte umfasste lediglich 106 Patienten. Trotz der kleinen Kohorte konnten Resultate bezüglich einer Remission einer Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung nach einer bariatrischen Operation gesehen werden, jedoch ist eine weitere Betrachtung mit einer größeren Kohorte in Zukunft sicherlich sinnvoll um weitere Effekte unserer untersuchten Gene *HMGA2*, *ADIPOQ*, *IL6* und *PPARG* zu detektieren. Ein weiterer Schwachpunkt der Studie ist

die aufwändige Aufarbeitung der subkutanen Fettgewebssproben, so dass der komplexe Bearbeitungsprozess fehleranfällig sein kann.

Eine klare Stärke der durchgeführten Studie ist, dass in der aktuellen Literatur bislang zwar der positive Effekt von einer bariatrischen Operation auf die Diabetes Mellitus Erkrankung beschrieben ist, eine genauere Untersuchung mittels Genanalyse bislang aber noch nicht erfolgt ist.

5. Schlussfolgerung

Wir konnten in einer ersten Studie zeigen, dass mit einer Analyse der Gene *HMGA2*, *ADIPOQ* und *PPARy* eine zusätzliche Aussage hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Remission eines Diabetes Mellitus Typ 2 getroffen werden kann. Im Vergleich zu den aktuell in der Klinik angewendeten Scores wie beispielsweise der DiaRem Score konnte die Analyse der Gene *HMGA2*, *ADIPOQ* und *PPARy* eine postoperative Remission eines Diabetes Mellitus Typ 2 mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit von 98,5% für eine komplette Remission und 90% für eine partielle Remission vorhersagen. IL6 hingegen zeigte keine Korrelation zur Diabetesremission. Zum klinischen Einsatz sind weitere prospektive Studien zur Bestätigung der aktuellen Ergebnisse notwendig und bereits in der Durchführung.

In an initial study, we were able to show that an analysis of the genes *HMGA2*, *ADIPOQ* and *PPARy* can provide additional information regarding the probability of postoperative remission of diabetes mellitus type 2. Compared to the scores currently used in the clinic, such as the DiaRem Score, the analysis of the genes *HMGA2*, *ADIPOQ* and *PPARy* was able to predict postoperative remission of diabetes mellitus type 2 with a significantly higher probability of 98.5% for complete remission and 90% for partial remission. IL6, on the other hand, showed no correlation with diabetes remission. For clinical use, further prospective studies to confirm the current results are necessary and are already being carried out.

6. Literaturverzeichnis

- ADAMI, G. F., GRADASCHI, R., ANDRAGHETTI, G., SCOPINARO, N. & CORDERA, R. 2016 Serum Leptin and Adiponectin Concentration in Type 2 Diabetes Patients in the Short and Long Term Following Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg*, 26, 2442-8.
- AFFINATI, A. H., ESFANDIARI, N. H., ORAL, E. A. & KRAFTSON, A. T. 2019. Bariatric Surgery in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*, 19, 156.
- Ahmed I, Furlong K, Flood J, Treat VP, Goldstein BJ. Dual PPAR alpha/gamma agonists: promises and pitfalls in type 2 diabetes. *Am J Ther*. 2007 Jan-Feb;14(1):49-62. doi: 10.1097/01.mjt.0000212890.82339.8d. PMID: 17303976.
- Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, Ahmad NN, Zhang S, Liao R, Bunck MC, Jouravskaya I, Murphy MA; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945. PMID: 38078870; PMCID: PMC10714284.
- ARTERBURN, D. E., TELEM, D. A., KUSHNER, R. F. & COURCOULAS, A. P. 2020. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *Jama*, 324, 879-887.
- BARTH, T. & HELBIG, H. 2021. Diabetische Retinopathie. *Augenheilkunde up2date*, 11, 231-247.
- BERGMANN, M.C. 20022. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review, *Diabetes Obes Metabo.*, 25, 18-35
- BENECKE, A. & VOGEL, H. 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Übergewicht und Adipositas, Themenheft 16. *Robert Koch Institut*.
- Bhandari M, Fobi MAL, Buchwald JN; Bariatric Metabolic Surgery Standardization (BMSS) Working Group:. Standardization of Bariatric Metabolic Procedures: World Consensus Meeting Statement. *Obes Surg*. 2019 Jul;29(Suppl 4):309-345. doi: 10.1007/s11695-019-04032-x. PMID: 31297742.
- BLÜHER, M. 2019. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*, 15, 288-298.
- BRAUNE, J., WEYER, U., HOBUSCH, C., MAUER, J., BRÜNING, J. C., BECHMANN, I. & GERICKE, M. 2017. IL-6 Regulates M2 Polarization and Local Proliferation of Adipose Tissue Macrophages in Obesity. *J Immunol*, 198, 2927-2934.
- BRAY, G. A., KIM, K. K. & WILDING, J. P. H. 2017. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*, 18, 715-723.
- BRUCH, H.-P. & TRENTZ, O. 2008. *Berchtoold Chirurgie*, Elsevier Health Sciences.

- Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med*. 2023 Apr;33(3):159-166. doi: 10.1016/j.tcm.2021.12.008. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34942372; PMCID: PMC9209591.
- CELIO, A. C. & PORIES, W. J. 2016. A History of Bariatric Surgery: The Maturation of a Medical Discipline. *Surg Clin North Am*, 96, 655-67.
- CHATTERJEE, S., KHUNTI, K. & DAVIES, M. J. 2017. Type 2 diabetes. *The Lancet*, 389, 2239-2251.
- CHEN, J. C., HSU, N. Y., LEE, W. J., CHEN, S. C., SER, K. H. & LEE, Y. C. 2018. Prediction of type 2 diabetes remission after metabolic surgery: a comparison of the individualized metabolic surgery score and the ABCD score. *Surg Obes Relat Dis*, 14, 640-645.
- CHRISTOU, N. V. 2009. Impact of obesity and bariatric surgery on survival. *World journal of surgery*, 33, 2022-2027.
- CLODI, M., ABRAHAMIAN, H., BRATH, H., BRIK, J., DREXEL, H., FASCHING, P., FÖGER, B., FRANCESCONI, C., FRÖHLICH-REITERER, E., HARREITER, J., HOFER, S. E., HOPPECHLER, F., HUBER, J., KASER, S., KAUTZKY-WILLER, A., LECHLEITNER, M., LUDVIK, B., LUGER, A., MADER, J. K., PAULWEBER, B., PIEBER, T., PRAGER, R., RAMI-MERHAR, B., RESL, M., RIEDL, M., RODEN, M., SAELY, C. H., SCHELKSHORN, C., SCHERNTHANER, G., SOURIJ, H., STECHEMESSER, L., STINGL, H., TOPLAK, H., WASCHER, T. C., WEITGASSER, R., WINHOFER-STÖCKL, Y. & ZLAMAL-FORTUNAT, S. 2019. [Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*, 131, 27-38.
- COTTAM, D., QURESHI, F., MATTAR, S., SHARMA, S., HOLOVER, S., BONANOMI, G., RAMANATHAN, R. & SCHAUER, P. 2006. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 20, 859-863.
- Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, Arterburn DE, Simonson DC, Gourash WF, Jakicic JM, Vernon AH, Beck GJ, Schauer PR, Kashyap SR, Aminian A, Cummings DE, Kirwan JP. Long-Term Outcomes of Medical Management vs Bariatric Surgery in Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2024 Feb 27;331(8):654-664. doi: 10.1001/jama.2024.0318. PMID: 38411644; PMCID: PMC10900968.
- DANDONA, P., ALJADA, A. & BANDYOPADHYAY, A. 2004. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*, 25, 4-7.
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljoen A, Wadden TA, Lingvay I; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667417.

- DAYEH, T. A., OLSSON, A. H., VOLKOV, P., ALMGREN, P., RÖNN, T. & LING, C. 2013. Identification of CpG-SNPs associated with type 2 diabetes and differential DNA methylation in human pancreatic islets. *Diabetologia*, 56, 1036-46.
- DELGADO-AROS, S., LOCKE III, G. R., CAMILLERI, M., TALLEY, N. J., FETT, S., ZINSMEISTER, A. R. & MELTON III, L. J. 2004. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*, 99, 1801.
- DICKER, D., GOLAN, R., ARON-WISNEWSKY, J., ZUCKER, J. D., SOKOLOWSKA, N., COMANESHTER, D. S., YAHALOM, R., VINKER, S., CLÉMENT, K. & RUDICH, A. 2019. Prediction of Long-Term Diabetes Remission After RYGB, Sleeve Gastrectomy, and Adjustable Gastric Banding Using DiaRem and Advanced-DiaRem Scores. *Obes Surg*, 29, 796-804.
- Dietrich, Arne. "Aktuelle S3-Leitlinie „Therapie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen“." *Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date* 13.02 (2019): 111-121.
- DOMINGUETI, C. P., DUSSE, L. M., CARVALHO, M., DE SOUSA, L. P., GOMES, K. B. & FERNANDES, A. P. 2016. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications*, 30, 738-45.
- EFFERTZ, T., ENGEL, S., VERHEYEN, F. & LINDER, R. 2016. The costs and consequences of obesity in Germany: a new approach from a prevalence and life-cycle perspective. *The European Journal of Health Economics*, 17, 1141-1158.
- FACHIM, H. A., IQBAL, Z., GIBSON, J. M., BARICEVIC-JONES, I., CAMPBELL, A. E., GEARY, B., SYED, A. A., WHETTON, A., SORAN, H., DONN, R. P. & HEALD, A. H. 2021. Relationship between the Plasma Proteome and Changes in Inflammatory Markers after Bariatric Surgery. *Cells*, 10.
- France NL, Syed YY. Tirzepatide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2024 Feb;84(2):227-238. doi: 10.1007/s40265-023-01992-4. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38388874.
- FÖLSCH, U. R. 2010. Adipositas–welche medikamentösen Behandlungsoptionen? *Visceral Medicine*, 26, 26-30.
- FORMIGUERA, X. & CANTÓN, A. 2004. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 18, 1125-1146.
- FOSTER, D., SANCHEZ-COLLINS, S. & CHESKIN, L. J. 2017. Multidisciplinary Team-Based Obesity Treatment in Patients With Diabetes: Current Practices and the State of the Science. *Diabetes Spectr*, 30, 244-249.
- GHOLAMI, M., SHARIFI, F., SHAHRIARI, S., KHOSHNEVISAN, K., LARIJANI, B. & AMOLI, M. M. 2019. Association of interleukin-6 polymorphisms with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 123, 154769.

- GOLDBERG, R. B. 2009. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 3171-82.
- GROUP, D. P. P. R. 2002. The Diabetes Prevention Program (DPP) description of lifestyle intervention. *Diabetes care*, 25, 2165-2171.
- HAINER, V., TOPLAK, H. & MITRAKOU, A. 2008. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes care*, 31, S269-S277.
- HASSLACHER, C., WOLF, G., KEMPE, P. & RITZ, E. 2011. Diabetische Nephropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6, 111-114.
- HAUNER, H. 2006. Evidenzbasierte Therapie der Adipositas. *Der Internist*, 47, 159-170.
- HENNE-BRUNS, D., DÜRIG, M., KREMER, B., BAUMANN, R., GAY, B. & BAUM, K. 2007. Duale Reihe Chirurgie. *Thieme Verlag Stuttgart*, 748, 833.
- HERNANDEZ-QUILES, M., BROEKEMA, M. F. & KALKHOVEN, E. 2021. PPARgamma in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 624112.
- HEROLD, G. 2018b. *Innere Medizin 2015: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Selbstverl.
- HSIAO, T. J. & LIN, E. 2016. A Validation Study of Adiponectin rs266729 Gene Variant with Type 2 Diabetes, Obesity, and Metabolic Phenotypes in a Taiwanese Population. *Biochem Genet*, 54, 830-841.
- HU, F. 2008. *Obesity epidemiology*, Oxford University Press.
- HÜTTL, T., KRAMER, K. & WOOD, H. 2010. Bariatrische Chirurgie. *Der Diabetologe*, 6, 637-646.
- Janani C, Ranjitha Kumari BD. PPAR gamma gene--a review. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Jan-Mar;9(1):46-50. doi: 10.1016/j.dsx.2014.09.015. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25450819.
- JAMES, W. The epidemiology of obesity. Ciba Foundation Symposium 201 - The Origins and Consequences of Obesity: The Origins and Consequences of Obesity: Ciba Foundation Symposium 201, 2007. Wiley Online Library, 1-16.
- KAHN, S. E., HULL, R. L. & UTZSCHNEIDER, K. M. 2006. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444, 840-6.
- Kasim NB, Huri HZ, Vethakkan SR, Ibrahim L, Abdullah BM. Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus. *Biomark Med*. 2016;10(4):403-15. doi: 10.2217/bmm-2015-0037. Epub 2016 Mar 21. PMID: 26999420.

- KATSARELI, E. A. & DEDOUSSIS, G. V. 2014. Biomarkers in the field of obesity and its related comorbidities. *Expert Opin Ther Targets*, 18, 385-401.
- KNOLL, K.-P. & HAUNER, H. 2008. Kosten der adipositas in der bundesrepublik Deutschland. *Adipositas-Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*, 2, 204-210.
- KROMEYER-HAUSCHILD, K. 2005. Definition, Anthropometric und deutsche Referenzwerte für BMI. *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen*. Springer.
- LANDGRAF, R., ABERLE, J., BIRKENFELD, A. L., GALLWITZ, B., KELLERER, M., KLEIN, H., MÜLLER-WIELAND, D., NAUCK, M. A., REUTER, H.-M. & SIEGEL, E. 2019. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 14, S167-S187.
- LEHNERT, T., STUHLBREHER, N., STRELTCHENIA, P., RIEDEL-HELLER, S. G. & KÖNIG, H.-H. 2014. Sick leave days and costs associated with overweight and obesity in Germany. *Journal of occupational and environmental medicine*, 56, 20-27.
- LYLLOFF, L., BATHUM, L., MADSBAD, S., GRUNDTVIG, J. L. G., NORDGAARD-LASSEN, I. & FENGER, M. 2017. S100A8/A9 (Calprotectin), Interleukin-6, and C-Reactive Protein in Obesity and Diabetes before and after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Facts*, 10, 386-395.
- MADSEN, L. R., BAGGESEN, L. M., RICHELSEN, B. & THOMSEN, R. W. 2019. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on diabetes remission and complications in individuals with type 2 diabetes: a Danish population-based matched cohort study. *Diabetologia*, 62, 611-620.
- MARKOWSKI, D. N., THIES, H. W., GOTTLIEB, A., WENK, H., WISCHNEWSKY, M. & BULLERDIEK, J. 2013. HMGA2 expression in white adipose tissue linking cellular senescence with diabetes. *Genes Nutr*, 8, 449-56.
- MELLITUS, D. 2005. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 28, S5-S10.
- MENSINK, G., SCHIENKIEWITZ, A., HAFTENBERGER, M., LAMPERT, T., ZIESE, T. & SCHEIDT-NAVE, C. 2013. Overweight and obesity in Germany.
- MENSINK, G. B., LAMPERT, T. & BERGMANN, E. 2005. Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984–2003. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 48, 1348-1356.
- MEYHÖFER, S., STEFFEN, A., KALSCHAUER, H., WILMS, B. & SCHMID, S. M. 2018. Konservative therapie der adipositas. *Somnologie*, 22, 106-111.
- Miranda, Merce, et al. "Human subcutaneous adipose tissue LPIN1 expression in obesity, type 2 diabetes mellitus, and human immunodeficiency virus--associated lipodystrophy syndrome." *Metabolism* 56.11 (2007): 1518-1526.

- MÜLLER-RIEMENSCHNEIDER, F., REINHOLD, T., BERGHÖFER, A. & WILLICH, S. N. 2008. Health-economic burden of obesity in Europe. *European journal of epidemiology*, 23, 499.
- MUNSCH, S. 2002. Epidemiologie der Adipositas. *Verhaltenstherapie*, 12, 278-287.
- OKORODUDU, D., JUMEAN, M., MONTORI, V., ROMERO-CORRAL, A., SOMERS, V., ERWIN, P. & LOPEZ-JIMENEZ, F. 2010. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity*, 34, 791.
- Ohshige T, Iwata M, Omori S, Tanaka Y, Hirose H, Kaku K, Maegawa H, Watada H, Kashiwagi A, Kawamori R, Tobe K, Kadowaki T, Nakamura Y, Maeda S. Association of new loci identified in European genome-wide association studies with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese. *PLoS One*. 2011;6(10):e26911. doi: 10.1371/journal.pone.0026911. Epub 2011 Oct 26. PMID: 22046406; PMCID: PMC3202571.
- ORGANISATION, W. H. 2020. *Diabetes* [Online]. [Accessed].
- Palit SP, Patel R, Jadeja SD, Rathwa N, Mahajan A, Ramachandran AV, Dhar MK, Sharma S, Begum R. A genetic analysis identifies a haplotype at adiponectin locus: Association with obesity and type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2020 Feb 19;10(1):2904. doi: 10.1038/s41598-020-59845-z. Erratum in: *Sci Rep*. 2020 Apr 27;10(1):7017. PMID: 32076038; PMCID: PMC7031532.
- PAPPACHAN, J. M. & VISWANATH, A. K. 2017. Medical Management of Diabetes: Do We Have Realistic Targets? *Curr Diab Rep*, 17, 4.
- REILLY, S. M. & SALTIEL, A. R. 2017. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*, 13, 633-643.
- RIDDLE, M.C. 2021. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes, 44, 2438–2444
- Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, Del Prato S, Ji L, Sadikot SM, Herman WH, Amiel SA, Kaplan LM, Taroncher-Oldenburg G, Cummings DE; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016 Jun;39(6):861-77. doi: 10.2337/dc16-0236. PMID: 27222544.
- RODEN, M. 2016. [Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis]. *Wien Klin Wochenschr*, 128 Suppl 2, S37-40.
- SANCHEZ-ALAMO, B., SHABAKA, A., CACHOFEIRO, V., CASES-CORONA, C. & FERNANDEZ-JUAREZ, G. 2022. Serum interleukin-6 levels predict kidney disease progression in diabetic nephropathy. *Clin Nephrol*, 97, 1-9.

- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR; STAMPEDE Investigators. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):641-651. doi: 10.1056/NEJMoa1600869. PMID: 28199805; PMCID: PMC5451258.
- SCHIENKIEWITZ, A., MENSINK, G., KUHNERT, R. & LANGE, C. 2017. Übergewicht und adipositas bei erwachsenen in Deutschland.
- SHAH, A. & LAFERRÈRE, B. 2017. Diabetes after Bariatric Surgery. *Canadian Journal of Diabetes*, 41, 401-406.
- SHENG, B., TRUONG, K., SPITLER, H., ZHANG, L., TONG, X. & CHEN, L. 2017. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*, 27, 2724-2732.
- Still CD, Wood GC, Benotti P, Petrick AT, Gabrielsen J, Strodel WE, Ibele A, Seiler J, Irving BA, Celaya MP, Blackstone R, Gerhard GS, Argyropoulos G. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jan;2(1):38-45. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70070-6. PMID: 24579062; PMCID: PMC3932625.
- SIITONEN, N., PULKKINEN, L., LINDSTRÖM, J., KOLEHMAINEN, M., ERIKSSON, J. G., VENOJÄRVI, M., ILANNE-PARIKKA, P., KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, S., TUOMILEHTO, J. & UUSITUPA, M. 2011. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet*, 12, 5.
- SIMS, E. A., DANFORTH, E., JR., HORTON, E. S., BRAY, G. A., GLENNON, J. A. & SALANS, L. B. 1973. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res*, 29, 457-96.
- SOTO, F. C., GARI, V., DE LA GARZA, J. R., SZOMSTEIN, S. & ROSENTHAL, R. J. 2013. Sleeve gastrectomy in the elderly: a safe and effective procedure with minimal morbidity and mortality. *Obes Surg*, 23, 1445-9.
- STEPHAN HERPERTZ , M. D. Z., STEPHAN ZIPFEL 2015. Adipositas. *Handbuch Essstörungen und Adipositas*, 432.
- STEURER, J. 2021. [Not Available]. *Praxis (Bern 1994)*, 110, 350-351.
- STILL, C. D., WOOD, G. C., BENOTTI, P., PETRICK, A. T., GABRIELSEN, J., STRODEL, W. E., IBELE, A., SEILER, J., IRVING, B. A., CELAYA, M. P., BLACKSTONE, R., GERHARD, G. S. & ARGYROPOULOS, G. 2014. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2, 38-45.

- SU, L., DENG, Z. & LENG, F. 2020. The Mammalian High Mobility Group Protein AT-Hook 2 (HMGA2): Biochemical and Biophysical Properties, and Its Association with Adipogenesis. *Int J Mol Sci*, 21.
- TERAUCHI, Y. 2007. [PPARgamma and metabolic syndrome]. *Rinsho Byori*, 55, 447-51.
- TOJEK, K., WUSTRAU, B., CZERNIAK, B., KORZYCKA-WILINSKA, W., WINIARSKI, P., BANASZKIEWICZ, Z. & BUDZYNSKI, J. 2017. Body mass index as a biomarker for the evaluation of the "Obesity Paradox" among inpatients. *Clin Nutr*.
- TOPLAK, H., HOPPECHLER, F., WASCHER, T. C., SCHINDLER, K. & LUDVIK, B. 2016. [Obesity and type 2 diabetes]. *Wien Klin Wochenschr*, 128 Suppl 2, S196-200.
- Torres JL, Usategui-Martín R, Hernández-Cosido L, Bernardo E, Manzanedo-Bueno L, Hernández-García I, Mateos-Díaz AM, Rozo O, Matesanz N, Salete-Granado D, Chamorro AJ, Carbonell C, Garcia-Macia M, González-Sarmiento R, Sabio G, Muñoz-Bellví L, Marcos M. PPAR- γ Gene Expression in Human Adipose Tissue Is Associated with Weight Loss After Sleeve Gastrectomy. *J Gastrointest Surg*. 2022 Feb;26(2):286-297. doi: 10.1007/s11605-021-05216-6. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34882294; PMCID: PMC8821495.
- TSAI, A. G., WILLIAMSON, D. F. & GLICK, H. A. 2011. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review. *Obesity Reviews*, 12, 50-61.
- TZIOMALOS, K., KRASSAS, G. E. & TZOTZAS, T. 2009. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. *Vasc Health Risk Manag*, 5, 441-52.
- UCIECHOWSKI, P. & DEMPKE, W. C. M. 2020. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*, 98, 131-137.
- Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, Zeggini E, Huth C, Aulchenko YS, Thorleifsson G, McCulloch LJ, Ferreira T, Grallert H, Amin N, Wu G, Willer CJ, Raychaudhuri S, McCarroll SA, Langenberg C, Hofmann OM, Dupuis J, Qi L, Segrè AV, van Hoek M, Navarro P, Ardlie K, Balkau B, Benediktsson R, Bennett AJ, Blagieva R, Boerwinkle E, Bonnycastle LL, Bengtsson Boström K, Bravenboer B, Bumpstead S, Burt NP, Charpentier G, Chines PS, Cornelis M, Couper DJ, Crawford G, Doney AS, Elliott KS, Elliott AL, Erdos MR, Fox CS, Franklin CS, Ganser M, Gieger C, Grarup N, Green T, Griffin S, Groves CJ, Guiducci C, Hadjadj S, Hassanali N, Herder C, Isomaa B, Jackson AU, Johnson PR, Jørgensen T, Kao WH, Klopp N, Kong A, Kraft P, Kuusisto J, Lauritzen T, Li M, Lieveise A, Lindgren CM, Lyssenko V, Marre M, Meitinger T, Midthjell K, Morken MA, Narisu N, Nilsson P, Owen KR, Payne F, Perry JR, Petersen AK, Platou C, Proença C, Prokopenko I, Rathmann W, Rayner NW, Robertson NR, Rocheleau G, Roden M, Sampson MJ, Saxena R, Shields BM, Shrader P, Sigurdsson G, Sparsø T, Strassburger K, Stringham HM, Sun Q, Swift AJ, Thorand B, Tichet J, Tuomi T, van Dam RM, van Haeften TW, van Herpt T, van Vliet-Ostaptchouk JV, Walters GB, Weedon MN, Wijmenga C, Witteman J, Bergman RN, Cauchi S, Collins FS, Gloyn AL, Gyllenstein U, Hansen T, Hide WA, Hitman GA, Hofman A, Hunter DJ, Hveem K, Laakso M, Mohlke KL, Morris AD, Palmer CN, Pramstaller PP, Rudan I, Sijbrands E, Stein LD, Tuomilehto J, Uitterlinden A, Walker

M, Wareham NJ, Watanabe RM, Abecasis GR, Boehm BO, Campbell H, Daly MJ, Hattersley AT, Hu FB, Meigs JB, Pankow JS, Pedersen O, Wichmann HE, Barroso I, Florez JC, Frayling TM, Groop L, Sladek R, Thorsteinsdottir U, Wilson JF, Illig T, Froguel P, van Duijn CM, Stefansson K, Altshuler D, Boehnke M, McCarthy MI; MAGIC investigators; GIANT Consortium. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010 Jul;42(7):579-89. doi: 10.1038/ng.609. Erratum in: *Nat Genet.* 2011 Apr;43(4):388. PMID: 20581827; PMCID: PMC3080658.

WABITSCH, M., DENZER, C., SIEGFRIED, W., REINEHR, T. & WOLF, A. 2005. Chirurgische Maßnahmen. *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen.* Springer.

WITHROW, D. & ALTER, D. 2011. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obesity reviews*, 12, 131-141.

ZIEGLER, D., KELLER, J., MAIER, C. & PANNEK, J. 2017. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 12, S101-S114.

ZIMMET, P. Z. 2017. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin Diabetes Endocrinol*, 3, 1.

7. Abkürzungsverzeichnis

ADIPOQ	Adiponectin
BMI	Body Mass Index
CART	Classification and Regression Trees
cDNA	komplementäre DNA
DPP	Diabetes Prevention programm
dNTPS	Desoxy Nukleosid Triphosphat
GLM	Generalisierte lineare Modelle (
HMGA2	High mobility group protein AT-hook 2
IL6	Interleukin 6
IQR	Interquartialbereich
KR	Komplette Remission
MLP	Mehrschichtige Perzeptronen-Netzwerke
MM	Mastermix
SNIPs	Single Einzelnukleotid Polymorphismen
PPARG	Peroxisom-aktivierte Rezeptoren gamma
PR	Partielle Remission
qRT PCR	Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
RNA	Ribonucleic acid
SD	Standardabweichung
T2D Remission	Diabetes Mellitus Typ 2 Remission
WHO	Word Health Organisation

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abbildung 1: Darstellung des Magens nach Sleeve Gastrectomy	15
Abbildung 2: Darstellung der Anatomie nach Magenbypass	16
Abbildung 3 (3a, 3b, 3c, 3d): 3D surface plots with independent variables RQ HMGA2 resp. RQ PPAR- γ and preoperative HbA1c and dependent variable HbA1c at 12 mths 3D surface plots with independent variables RQ ADIPOQ resp. RQ IL-6 and preoperative HbA1c and dependent variable HbA1c at 12 mths	34
Abbildung 4: Architektur der Mehrschicht-Perzeptrone	36
Abbildung 5: Prädiktor-Wichtigkeitsanalyse der unterschiedlichen Gene	37

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PCR-Protokoll	25
Tabelle 2: Mastermix 1	25
Tabelle 3: Mastermix 2	25
Tabelle 4: Mastermix 3	26
Tabelle 5: Mastermix 4	26
Tabelle 6: Mastermix 5	26
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienkohorte	31
Tabelle 8: Diabetes Mellitus Remissionsrate	32
Tabelle 9: Diabetes Mellitus Typ 2 Remissionsrate ein Jahr nach bariatrischer Operation für Patient*innen mit Diabetes Mellitus Typ 2 oder Prädiabetes	35

10. 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:

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Oliver Mann für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung und Förderung, die ich während der gesamten Zeit erfahren durfte. Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Dr. med. Anna Duprée für die umfassende, zuverlässige und nette Betreuung bedanken.

Ein weiterer Dank geht an Dr. med. Jonas Wagner der mich ebenfalls in meiner Zeit unterstützt hat und jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen hatte.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Thilo Hackert möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, meine Promotion in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Thoraxchirurgie durchzuführen.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern Priv. Doz. Dr. med. Holger von Kroge und Stefanie von Kroge sowie meinem Bruder Dr. med. Philipp von Kroge für die bedingungslose und allgegenwärtige Liebe und Unterstützung danken. Durch sie konnte ich meinen Traum, Medizin zu studieren, verwirklichen.

Abschließend möchte ich meinem Partner Tom Maier danken, der mich ebenfalls sowohl in meinem Studium, meinem Beginn in der Arbeitswelt als auch in der Fertigstellung dieser Doktorarbeit unterstützt hat und mich immer wieder motiviert hat.