



universität
wien

MASTERARBEIT MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit/Title of the Master's Thesis

Veränderungen im Knochenstoffwechsel nach einem Omega-Loop Magenbypass

verfasst von / submitted by

Michaela Faustmann

angestrebter akademischer Grad /

in partial fulfilment of the requirements for the degree of

Master of Science (MSc)

Wien, 2017 / Vienna, 2017

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears
on the student record sheet:

A 066 838

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears
on the student record sheet:

Masterstudium Ernährungswissenschaften

Betreut von / Supervisor:

Priv-Doz. Dr. Karin Schindler

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit eidesstattlich, dass die vorliegende Masterarbeit von mir selbst verfasst wurde und ich keine anderen als die angeführten Behelfe verwendet bzw. mich auch sonst keiner unerlaubter Hilfe bedient habe.

Ich versichere, dass ich diese Masterarbeit bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe.

Wien, 2017

Michaela Faustmann

Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf eine geschlechtsspezifische Unterscheidung verzichtet. Die verwendeten Personenbezeichnungen sind geschlechtsneutral zu betrachten.

Danksagung

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Priv-Doz. Dr. Karin Schindler, die mir die Mitarbeit am AKH Wien ermöglicht hat und mich mit ihrem fachlichen Input, besonders während der Arbeit in der Adipositasambulanz, unterstützt hat. Sie hat mir bei der Wahl des Themenbereiches viel Freiraum gegeben und hat mir damit eine weitere Vertiefung in mein persönliches Interessensgebiet ermöglicht.

Besonderer Dank gebührt auch Maria Luger, die mir ermöglicht hat, an ihrem PhD-Projekt mitzuarbeiten und mir während der gesamten Zeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist. Sie hatte immer ein offenes Ohr für mich und hat mich in den zahlreichen Diskussionen und Gesprächen mit ihrem Fachwissen unterstützt. Weiters möchte ich mich bei meinen beiden Kolleginnen Carmen Klammer und Miranda Adelfang für die gute Zusammenarbeit im Rahmen dieser Studie bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei all jenen bedanken, die dazu beigetragen haben, dass ich mich während meiner Arbeit am AKH Wien in der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel sehr wohl gefühlt hab.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mich in allen Situationen unterstützt und an mich geglaubt haben.

Anschließend bedanke ich mich bei meinem Freund Marc, der mir während der gesamten Studienzeit viel Verständnis entgegengebracht hat und mir unterstützende Motivation gegeben hat. Zu guter Letzt möchte ich noch all meinen Freunden danken, die immer für mich da waren und mich moralisch unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
FORMELVERZEICHNIS	XIII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XIV
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	3
2.1. Adipositas	3
2.1.1. Klassifizierung	3
2.1.2. Prävalenz von Adipositas	5
2.1.3. Komorbiditäten und Folgeerkrankungen von Adipositas.....	7
2.1.4. Therapiemaßnahmen von Übergewicht und Adipositas.....	7
2.1.5. Bariatrische Chirurgie	9
2.1.5.1 Omega-Loop Magenbypass (OLGB).....	10
2.1.6 Nachsorgeprogramm.....	12
2.1.7 Therapie-Adhärenz bei der empfohlenen Nährstoffsupplementation	14
2.2. Vitamin D – Metabolismus.....	14
2.2.1. Biosynthese von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol.....	15
2.3. Calcium – Metabolismus.....	17
2.4. Knochenstoffwechsel.....	19
2.4.1. Osteoporose	20
2.4.2. Labordiagnostik	21
2.4.3. Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA)	22
2.4.3.1 Genauigkeit und Reproduzierbarkeit	24
2.4.4. Regulation des Knochenstoffwechsels	25
2.4.4.1 Hormonelle Regulation des Knochenstoffwechsels.....	26
3. MATERIAL UND METHODIK.....	28
3.1. Fragestellung.....	28
3.2. Studienkollektiv.....	29
3.3. Ein- und Ausschlusskriterien	30

3.4. Studienablauf	30
3.5. Datenerhebung.....	34
3.5.1. Körperzusammensetzung	34
3.5.2.1 DEXA	34
3.5.2.2 Bioelektrische Impedanzanalyse	35
3.5.2. Laborparameter	36
3.5.2.3 Vitamin D	37
3.5.2.4 Calcium	37
3.5.2.5 Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels	38
3.5.3. Ernährungs-Schätzprotokoll	43
3.6. Statistische Auswertung.....	43
4. ERGEBNISSE.....	45
4.1. Demographische Daten.....	45
4.2. Vergleich anthropometrischer Parameter prä- und postoperativ	47
4.3. Analyse der Vitamin D- und Calciumversorgung	48
4.4. Knochenstoffwechselfparameter	51
4.5. Vergleich prä- und postoperativer Daten der DEXA-Messung.....	56
4.5.1. Körperzusammensetzung	57
4.5.2. Ganzkörpermessung der Knochendichte	58
4.5.3. Linker Unterarm.....	59
4.5.4. Lendenwirbelsäule.....	60
4.5.5. Linkes Hüftgelenk	61
4.6. Ernährungsverhalten der Studienteilnehmer.....	62
4.6.1. Vitamin D und Calcium	62
5. DISKUSSION	64
5.1. Studienkollektiv.....	64
5.2. Anthropometrie.....	64
5.3. Laborparameter.....	65
5.3.1. Vitamin D und Parathormon.....	65
5.3.2. Calcium	67
5.3.3. Knochenstoffwechselfparameter	69
5.4. Knochendichte	70
5.4.1. DEXA	70
5.4.1.1 Verlauf der Knochendichte, unterteilt in Messregionen	72

5.5. Ernährungsstatus.....	75
5.5.1. Vitamin D und Calcium	76
5.6. Limitationen	78
6. SCHLUSSBETRACHTUNG	81
7. ZUSAMMENFASSUNG.....	83
8. ABSTRACT.....	85
9. LITERATURVERZEICHNIS.....	87
10. APPENDIX	95
10.1. Patienteninformation und Einwilligungserklärung	95
10.2. CRF - Case Report Form	103
10.3. 5 Tage-Schätzprotokoll	114

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltweite Prävalenz von Adipositas bei über 18-Jährigen Frauen, 2014 [WHO, 2014a].....	6
Abbildung 2: Weltweite Prävalenz von Adipositas bei über 18-Jährigen Männern, 2014 [WHO, 2014b]	6
Abbildung 3: Vergleich bariatrischer Operationsmethoden [Brix und Ludvik, 2015]	10
Abbildung 4: Synthese von $1,25(\text{OH})_2$ [Dusso, et al., 2005]	16
Abbildung 5: Regulation des Calcium-Stoffwechsels [PEACOCK, 2010]	19
Abbildung 6: Drei-Kompartiment-System der DEXA-Methode: Einteilung des Körpers in Fettmasse, fettfreie Masse und Knochenmasse [Heymsfield, et al., 1997]	22
Abbildung 7: Komorbiditäten vor dem OLGB und deren Häufigkeit (%) in der Studienpopulation.....	46
Abbildung 8: Drop-Outs in % nach Zeitpunkt des Ausstiegs sortiert	46
Abbildung 9: Gruppeneinteilung und Anzahl (n) der Patienten im Zeitverlauf	47
Abbildung 10: Altersspezifischer prozentualer Gewichtsverlust prä- und postoperativ	48
Abbildung 11: 25(OH)D-Versorgung vor und 6 Monate nach dem OLGB.....	50
Abbildung 12: Vergleich PTH-Verlauf zwischen 25(OH)D insuffizient/mangelhaft und normal.....	52
Abbildung 13: Übersicht der Knochenanbaumarker im Zeitverlauf	54
Abbildung 14: Übersicht des Knochenabbaumarkers β -Crosslaps im Zeitverlauf	54
Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der Parameter Parathormon, Calcium, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D und 25 Hydroxy-Vitamin D	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (modifiziert nach [WHO, 2000])	3
Tabelle 2: Taillenumfang und Risiko für Adipositas-assoziierte metabolische Komplikationen (modifiziert nach [WHO, 2000])	4
Tabelle 3: Standardsupplementierung nach bariatrischer Operation entsprechend den ASMBS-Guidelines von 2009 (modifiziert nach [MECHANICK, et al., 2013])	13
Tabelle 4: Zusammenfassung Vor- und Nachteile der DEXA-Methode (modifiziert nach [MÜLLER, et al., 2007])	25
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien (modifiziert nach [LUGER, et al., 2015])	30
Tabelle 6: Zeitverlauf der LOAD-Studie (modifiziert nach [LUGER, et al., 2015])	31
Tabelle 7: Referenzbereich zur Beurteilung des Vitamin D Status (modifiziert nach [KIMCL, 2016])	37
Tabelle 8: Referenzbereich von Calcium (modifiziert nach [Kimcl, 2016])	38
Tabelle 9: Referenzbereich von P1NP (modifiziert nach [KIMCL, 2016])	41
Tabelle 10: Referenzbereich von β -Crosslaps (modifiziert nach [Kimcl, 2016])	42
Tabelle 11: Anthropometrische Parameter präoperativ	45
Tabelle 12: Anthropometrische Parameter präoperativ (Prä-OP), 1, 3 und 6 Monate postoperativ (Post-OP)	47
Tabelle 13: Serumspiegel 25-Hydroxy-Vitamin D und Calcium Prä-OP, 1-6 Monate Post-OP	49
Tabelle 14: Deskriptive Übersicht der Knochenstoffwechselfparameter im Serum Prä OP und 1, 3, 6 Monate postoperativ	51
Tabelle 15: Vergleich der Parameter Alkalische Phosphatase, Osteocalcin und P1NP zwischen den Gruppen 25(OH)D insuffizient/mangelhaft und 25(OH)D normal ...	53
Tabelle 16: Korrelationen nach Pearson zwischen Knochenanbaumarkern und Knochenabbau markern	55
Tabelle 17: Vergleich der Körperzusammensetzung prä-OP und 6 Monate post-OP (DEXA)	57
Tabelle 18: Vergleich der Ganzkörpermessung prä-OP und 6 Monate post-OP (DEXA)	58
Tabelle 19: Vergleich der Knochenmineraldichte (g/cm^2), T-Score und Z-Score in der Messregion linker Unterarm prä-OP und 6 Monate post-OP	59
Tabelle 20: Vergleich der Knochenmineraldichte (g/cm^2), T-Score und Z-Score in der Messregion Lendenwirbelsäule prä-OP und 6 Monate post-OP	60
Tabelle 21: Vergleich der Knochenmineraldichte (g/cm^2), T-Score und Z-Score in der Messregion linkes Hüftgelenk prä-OP und 6 Monate post-OP	61

Tabelle 22: Calcium- und Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung präoperativ sowie 1, 3 und 6 Monate postoperativ.....	62
Tabelle 23: Vitamin D-Aufnahme/d über die Nahrung und Supplemente.....	63

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des Body Mass Index (BMI)	3
Formel 2: Berechnung des gewebespezifischen Massenschwächungskoeffizienten (R-Wert) [MÜLLER, et al., 2007]	22
Formel 3: Berechnung der Gesamtknochenmasse [MÜLLER, et al., 2007]	34
Formel 4: Berechnung der Skelettmuskelmasse [KIM, et al., 2002]	35
Formel 5: Berechnung fettfreien Körpermasse [KYLE, et al., 2004]	32
Formel 6: Berechnung Körperfettmasse [KUSHNER, 1992]	32

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol
25(OH)D	25-Hydroxy-Cholecalciferol
AGB	Adjustable Gastric Banding
AP	Alkalische Phosphatase
ASMBS	American Society for Metabolic & Bariatric Surgery
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BIAC	Biacorpus RX 4000
BMC	„Bone mineral content“ – Knochenmineralgehalt
BMD	„Bone mineral density“ – Knochendichte
BMI	Body Mass Index
BPD	Biliopankreatische Diversion
Ca ²⁺	Zweiwertiges Calcium-Ion
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CLIA	kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay
CTX	Carboxy-Terminal-Telopeptide
DBP	Vitamin D-bindendes Protein
DEXA	Dual-X-Ray-Absortiometrie
DM II	Diabetes Mellitus Typ II
ECLIA	Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay
FFM	Fettfreie Körpermasse
HRT	Hormone Replacement Therapy / Hormonersatztherapie
i.m.	Intramuskuläre Injektion
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory

IFN- γ	Interferon γ
KIMCL	Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik
LBM	Lean Body Mass
Mg	Magnesium
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
OC	Osteocalcin
OLGB	Omega-Loop Gastric Bypass
OPG	Osteoprotegerin
P1NP	N-terminales Prokollagen Typ-I-Propeptid
P1CP	C-terminales Prokollagen Typ-I-Propeptid
PTH	Parathormon
PYY	Peptid YY
qCT	quantitative Computertomographie
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RYGB	Roux-en-Y Gastric Bypass
SG	Sleeve Gastrectomy
SHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
WHO	World Health Organization
μ Sv	Mikrosievert

1. Einleitung und Fragestellung

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas hat in Österreich und weltweit in den letzten 10 Jahren kontinuierlich zugenommen. Laut dem österreichischen Ernährungsbericht lag im Jahr 2012 der Anteil übergewichtiger ($\text{BMI} \geq 25$) Erwachsener bei 40%. Davon wurden 12% als adipös ($\text{BMI} \geq 30$) eingestuft [ELMADFA, 2012]. Im Vergleich zu gesunden normalgewichtigen Personen mit einem $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ erhöht sich bei übergewichtigen Personen das Mortalitätsrisiko um 15% und bei bestehender Adipositas Grad III um 173% [WHITLOCK, et al., 2009]. Wenn eine konservative Therapie bei morbidem Adipositas nicht zum erwünschten Ziel führt, eignet sich die chirurgische Therapie als effiziente Methode für einen langfristigen und dauerhaften Gewichtsverlust. Durch bariatrische Chirurgie sollen bestehende Komorbiditäten verbessert und gleichzeitig die Lebensqualität erhöht werden [LEE, et al., 2005]. Diese Methode ist wie jeder chirurgische Eingriff mit peri- und postoperativen Risiken und potentiellen Nebenwirkungen behaftet. Aufgrund der malabsorptiven Effekte eines solchen Eingriffs zählen Mangelerscheinungen essentieller Vitamine und Mineralstoffe zu den häufigsten postoperativen Komplikationen. Je nach Operationstechnik, hauptsächlich jedoch restriktiv-malabsorptive Verfahren, können sich ebenso negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirken. Eine unzureichende Versorgung mit Vitamin D und in weiterer Folge ein sekundärer Hyperparathyreoidismus beeinträchtigen den Knochenstoffwechsel. Eine verstärkte Abnahme an Knochenmineraldichte und eine erhöhte Knochenumsatzrate sind die Folge [STEIN UND SILVERBERG, 2014].

In der vorliegenden Masterarbeit wurde der Verlauf des Knochenstoffwechsels vor und nach einem laparoskopischen Omega-Loop Magenbypass (OLGB) untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit lag in der Beurteilung der Vitamin D- und Calciumversorgung sowie deren Einfluss auf einzelne Knochenstoffwechselparameter. Dieser Zusammenhang wurde prä- als auch postoperativ untersucht. Zusätzlich wurde die postoperative Substitution mit Vitamin D₃ in die Auswertung mit einbezogen sowie

das Ernährungsverhalten, speziell die Aufnahme an Vitamin D und Calcium, der Studienteilnehmer.

Folgende Fragestellungen wurden in der vorliegenden Masterarbeit untersucht:

- Wirkt sich ein Omega-Loop Magenbypass signifikant auf den Knochenstoffwechsel aus?
- Hat die Vitamin D- und Calciumversorgung prä- und postoperativ einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Vitamin D- und Calciumaufnahme über die Nahrung und dem Verlauf des Knochenstoffwechsels nach einem Omega-Loop Magenbypass?

Als Nebenzielparameter wurde im Rahmen dieser Masterarbeit die Veränderung der Körperzusammensetzung nach einem OLGB, gemessen mit BIA, untersucht. Vorwiegend wurde der postoperative Verlauf des Körperfettanteils, der fettfreien Masse (FFM), der Lean Body Mass (LBM) und des Phasenwinkels analysiert. Als zusätzlicher Parameter wurde der Bauchumfang in die Analyse miteinbezogen. Ein weiterer Nebenzielparameter der Masterarbeit war die Untersuchung der bestehenden prä- und postoperativen Komorbiditäten.

2. Literaturübersicht

2.1. Adipositas

Übergewicht und Adipositas werden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine chronische Krankheit mit einer abnormen und übermäßigen Ansammlung von Fettgewebe im Körper definiert. Die Erkrankung geht mit einem deutlich erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher [WHO, 2000]. Die Zunahme des Körperfettgewebes entsteht durch eine Imbalance zwischen Energieaufnahme und -verbrauch, wobei neben dem Ausmaß des überschüssigen Fettgewebes die Verteilung im Körper eine zentrale Rolle spielt. Viszerales Fettgewebe und die daraus folgende abdominale Adipositas geht mit einem stark erhöhten Risiko für metabolische Komplikationen einher [WHO, 2000].

Die Hauptursachen des weltweiten Anstiegs der Adipositas-Prävalenz sind veränderte Ernährungsgewohnheiten, verbunden mit fehlender körperlicher Bewegung. Weitere mögliche Ursachen, abgesehen vom Lebensstil, sind genetische Prädisposition, endokrine Erkrankungen, das intestinale Mikrobiom sowie psychische Erkrankungen. Ebenso stellt der sozioökonomische Status, allen voran das Bildungsniveau und der berufliche Status, einen wichtigen Einflussfaktor in der Entstehung von Adipositas dar [WILLMS, et al., 2015]

2.1.1. Klassifizierung

Die Berechnungsgrundlage für die Klassifizierung von Übergewicht und Adipositas ist der BMI, welcher sich aus Gewicht und Körpergröße wie folgt berechnet:

Formel 1:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße in Metern zum Quadrat (m}^2\text{)}$$

Ab einem BMI von 25 kg/m² wird eine erwachsene Person als übergewichtig eingestuft, ab einem BMI von 30 kg/m² gilt man als adipös und bei einem BMI von über 40 kg/m² spricht man von morbider Adipositas (*Tabelle 1*) [WHO, 2000].

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (modifiziert nach [WHO, 2000])

Kategorie	BMI (kg/m ²)	Risiko für Komorbiditäten
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25,0	gering erhöht
Präadipositas	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Der BMI wird üblicherweise herangezogen, um Übergewicht bzw. Adipositas zu diagnostizieren sowie den Grad der Adipositas zu bestimmen. Jedoch wird durch den BMI nicht das Ausmaß des Körperfettgehaltes widerspiegelt und ebenso gibt er keine Auskunft über das Verteilungsmuster des Körperfettgewebes [DE SCHUTTER, et al., 2011]. Die viszerale Fettmasse korreliert eng mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Komplikationen. Ein geeignetes Maß zur Beurteilung der viszeralen Fettmasse ist die Messung des Taillenumfanges (*Tabelle 2*) [DESPRES, et al., 2001]. Ein weiterer Faktor, den der BMI nicht berücksichtigt, ist die Muskelmasse. Aus diesem Grund ist der BMI v.a. bei Sportlern mit überdurchschnittlicher Muskelmasse als auch bei Senioren mit unterdurchschnittlicher Muskelmasse nicht aussagekräftig. Der BMI ist ein angemessener Indikator zur Bewertung des Körpergewichts, sollte jedoch bei oben genannten Personengruppen mit Vorsicht betrachtet werden [WILLIAMS, et al., 2015].

Tabelle 2: Taillenumfang und Risiko für Adipositas-assoziierte metabolische Komplikationen (modifiziert nach [WHO, 2000])

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

Übersteigt der Taillenumfang 88 cm bei Frauen sowie 102 cm bei Männern, liegt eine abdominale Adipositas vor [WHO, 2000].

2.1.2. Prävalenz von Adipositas

Weltweit gesehen hat sich die Prävalenz von Adipositas seit 1980 verdoppelt. Die WHO spricht von einer globalen Epidemie. Im Jahr 2014 waren demnach mehr als 1,9 Billionen Menschen über 18 Jahre – entspricht 39% der Weltbevölkerung – übergewichtig, sowie 600 Millionen Menschen und entsprechend 13% der Weltbevölkerung adipös. Die Weltgesundheitsorganisation argumentiert ebenfalls, dass Übergewicht und Adipositas in einer Vielzahl an Ländern mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden ist als Untergewicht [WHO, 2015].

Unter Berücksichtigung des Geschlechts betrug die weltweite Adipositas-Prävalenz im Jahr 2014 bei Frauen 15% und bei Männern 11%. Unter Betrachtung der einzelnen WHO-Regionen zeigte sich in der Region Nordamerika die höchste Prävalenz an Übergewicht und Adipositas (*Abbildung 1 & 2*) [WHO, 2015].

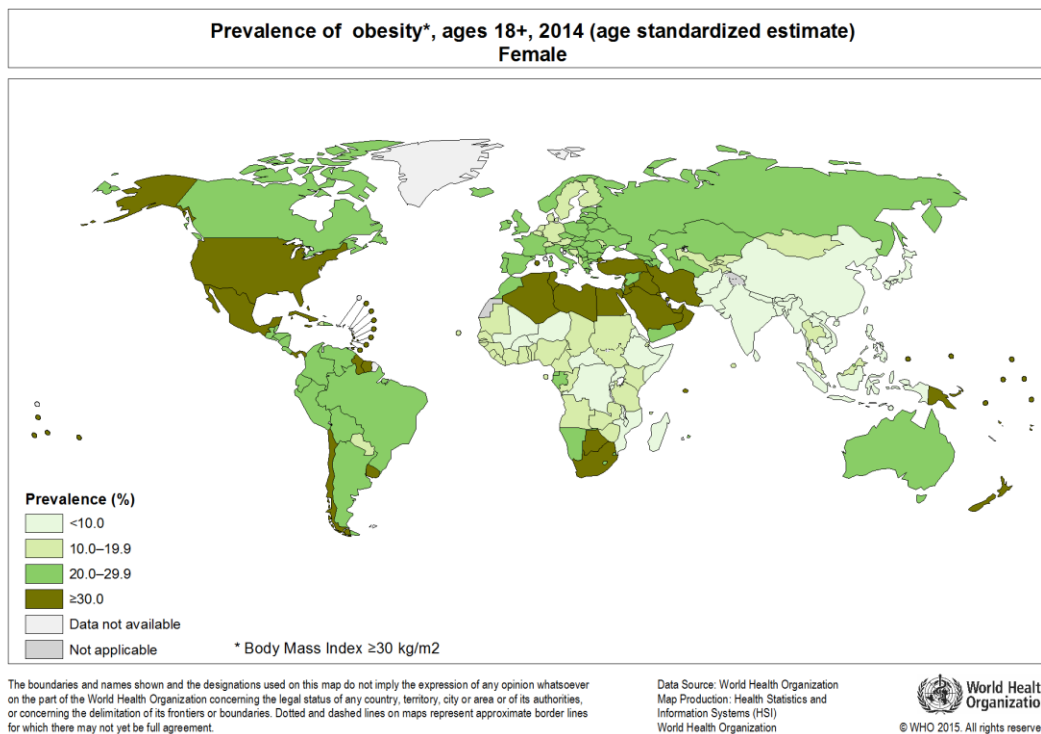


Abbildung 1: Weltweite Prävalenz von Adipositas bei über 18-Jährigen Frauen, 2014
[WHO, 2014a]

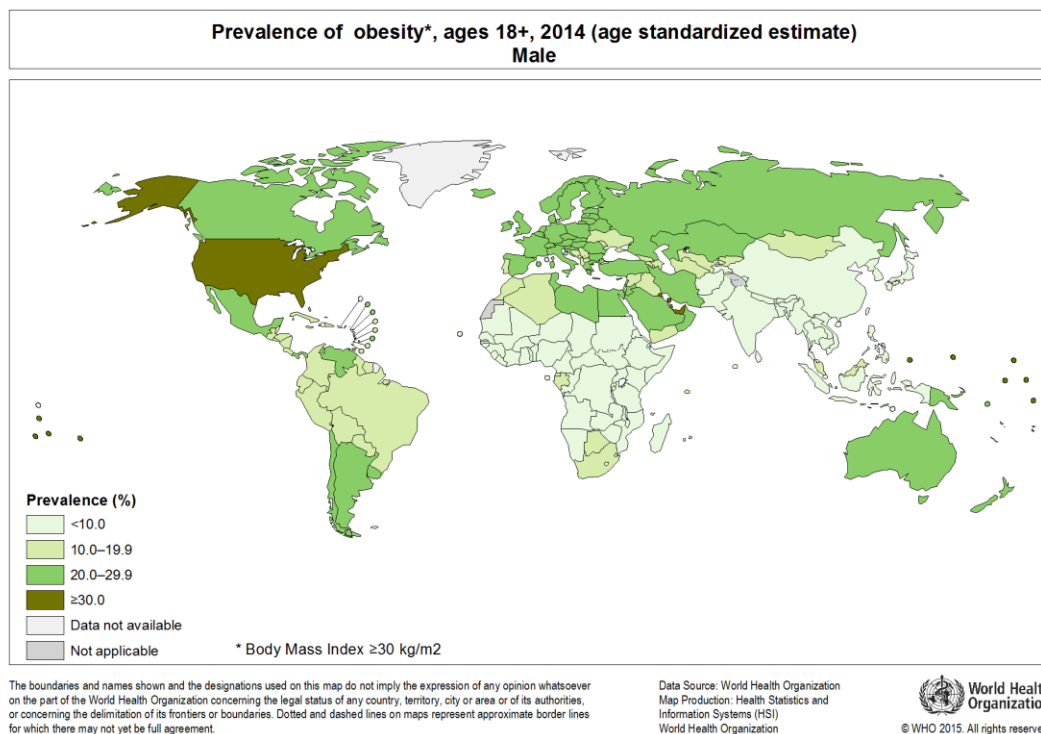


Abbildung 2: Weltweite Prävalenz von Adipositas bei über 18-Jährigen Männern, 2014
[WHO, 2014b]

Die Situation in Österreich wurde zuletzt im Österreichischen Ernährungsbericht 2012 verdeutlicht. Hier wurde eine Adipositas-Prävalenz von 10% bei Frauen und 15% bei Männern angegeben. Ein Vergleich mit den Daten der „Österreichischen Studie zum Ernährungsstatus 2008“ zeigte keine Veränderung in der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Männern und einen sinkenden Trend von 31% auf 28% bei Frauen [ELMADFA, 2012]. Noch aktuellere Daten zeigten sich bei der österreichischen Gesundheitsbefragung 2014. Demnach waren von den Männern 39,4% übergewichtig und 15,6% adipös. Von den Frauen waren 25,9% übergewichtig und 13,2% adipös [DORNER, 2016].

2.1.3. Komorbiditäten und Folgeerkrankungen von Adipositas

Übergewicht bzw. Adipositas gelten als der wichtigste Risikofaktor für das metabolische Syndrom, welches wiederum mit einem hohen Atheroskleroserisiko assoziiert ist. Ebenso ist Adipositas ein Promotor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ II, Hyperlipidämie, Schlafapnoe-Syndrom und bestimmte Krebsformen. Weitere mögliche Begleit- und Folgeerkrankungen sind gastrointestinale Erkrankungen, degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie hormonelle und gynäkologische Komplikationen. Adipositas beeinflusst nicht zuletzt auch die Lebensqualität und führt zu psychosozialen Konsequenzen einhergehend mit Depressionen, Angststörung und vermindertem Selbstwertgefühl [WILLIAMS, et al., 2015]. Die oben genannten Komorbiditäten und Folgeerkrankungen führen zu einer verkürzten Lebenserwartung, wobei sich die Wirkung von Adipositas auf die Mortalität in den letzten Jahrzehnten verringert hat [FLEGAL, et al., 2005].

2.1.4. Therapiemaßnahmen von Übergewicht und Adipositas

Da es sich bei Adipositas um eine chronische Krankheit mit erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko handelt, ist eine langfristige Betreuung erforderlich [WHO, 2000]. Die Grundlage einer Adipositas-Therapie ist eine Kombination aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie. Ein Gewichtsmanagement-Programm sollte zum einen die Phase der Übergewichtsreduktion und zum anderen die Stabilisierungsphase beinhalten. Das Ziel der Stabilisierungsphase ist die langfristige Umstellung des Lebensstils sowie eine Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität [Moss, et al., 2011].

Folgende Indikationen sprechen für eine Adipositas-Behandlung:

- BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- BMI von 25-29,9 kg/m^2 ,
 - wenn bereits übergewichtsassoziierte Gesundheitsstörungen wie Typ-2-Diabetes oder Hypertonie vorliegen oder
 - ein abdominales Fettverteilungsmuster besteht.

Die Ziele der Adipositas-Therapie beinhalten in erster Linie den Verlust von Fettmasse bei gleichzeitigem Erhalt der stoffwechselaktiven Muskelmasse, eine Verringerung der Komorbiditäten und Risikofaktoren sowie einen Gewinn an Lebensqualität. In den meisten Fällen wird eine Gewichtsreduktion von 5-10% mit anschließender Gewichtsstabilisierung angestrebt. Liegt ein hohes Gesamtrisiko vor, ist eine Gewichtssenkung von bis zu 30% indiziert [HAUNER, 2006].

Ist der Gewichtsverlust trotz abgestimmter Ernährungs- und Bewegungstherapie nicht ausreichend, besteht die Möglichkeit einer zusätzlichen Pharmakotherapie [HAUNER, 2006]. Die zugelassenen Medikamente zur Gewichtsreduktion nehmen Einfluss auf Appetit- und Sättigungsmechanismen als auch auf den Energieumsatz. Eine große Anzahl der Substanzklassen wurde aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen und mangelnder Sicherheit wieder vom Markt genommen. In Österreich steht derzeit zur pharmakologischen Therapie von Adipositas nur der intestinale Lipasehemmer Orlistat

zur Verfügung. Sibutramin und Rimonabant wurden wegen erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und psychiatrischen Komplikationen wieder zurückgezogen [LECHLEITNER, 2013].

2.1.5. *Bariatrische Chirurgie*

Nach Scheitern einer konservativen Therapie sollte ein adipositaschirurgischer Eingriff in Betracht gezogen werden. Eine Indikation für eine chirurgische Intervention besteht bei Personen mit einem

- BMI ≥ 40 kg/m² oder
- BMI ≥ 35 kg/m² und gleichzeitiger Präsenz erheblicher Komorbiditäten [HAUNER, et al., 2007].

Die Adipositaschirurgie basiert im Wesentlichen auf Restriktion und/oder Malabsorption. Das Ziel der Restriktion ist eine Begrenzung der Nahrungszufuhr durch eine Verkleinerung des Magenreservoirs. Eine Malabsorption entsteht durch die Umgehung eines Teils des Dünndarms, wodurch die Nährstoffaufnahme im Darm reduziert wird [VOGT UND OLDHAFFER, 2008]. Die Kriterien bei der Verfahrensauswahl umfassen das Ausgangsgewicht des Patienten, das Essverhalten, Begleiterkrankungen, das allgemeine Operationsrisiko und die Compliance des Patienten. Im Vorfeld der Operation müssen die Patienten ausreichend über das entsprechende chirurgische Verfahren, Risiken und Konsequenzen aufgeklärt werden. Ebenso ist die Nachbetreuung der Patienten langfristig zu sichern [SAUERLAND, et al., 2005].

Die Einteilung der Operationsverfahren (*Abbildung 3*) erfolgt in restriktive Verfahren, malabsorptive Verfahren und Kombinationsverfahren. Zu den restriktiven Verfahren zählen das Magenband („Adjustable Gastric Banding“, AGB) und der Schlauchmagen („Sleeve Gastrectomy“, SG). Bei der biliopankreatischen Diversion (BPD) handelt es sich um ein rein malabsorptives Verfahren. Unter Kombinationsverfahren fallen der Roux-en-Y Magenbypass (RYGB) und der Omega-Loop Magenbypass (OLGB) [BUCHWALD UND OIEN, 2009].

Der prozentuale Gewichtsverlust ist unter anderem abhängig vom Operationsverfahren. Bei einer Evaluierung von Langzeitdaten zeigte sich, dass 5 Jahre nach dem Eingriff der Gewichtsverlust je nach Operationsmethode zwischen 57% (AGB) und 76% (BPD) variiert [BRIX UND LUDVIK, 2015]. Ebenso ist der zu erwartende Gewichtsverlust bei einem Magenbypass höher als bei rein restriktiven Verfahren wie dem Magenband [HÜTTL, et al., 2010]. Adipositaschirurgische Eingriffe werden grundsätzlich laparoskopisch durchgeführt. Es handelt sich dabei um einen minimal-invasiven Eingriff, welcher mit weniger postoperativen Schmerzen und Komplikationen wie Wundinfektionen und Hämatomen verbunden ist [VOGT UND OLDHAFFER, 2008].

Im Jahr 2013 ist weltweit der Roux-en-Y Magenbypass mit 45% am häufigsten zur Anwendung gekommen, gefolgt vom Schlauchmagen mit 37% und dem Magenband mit 10% [ANGRISANI, et al., 2015].

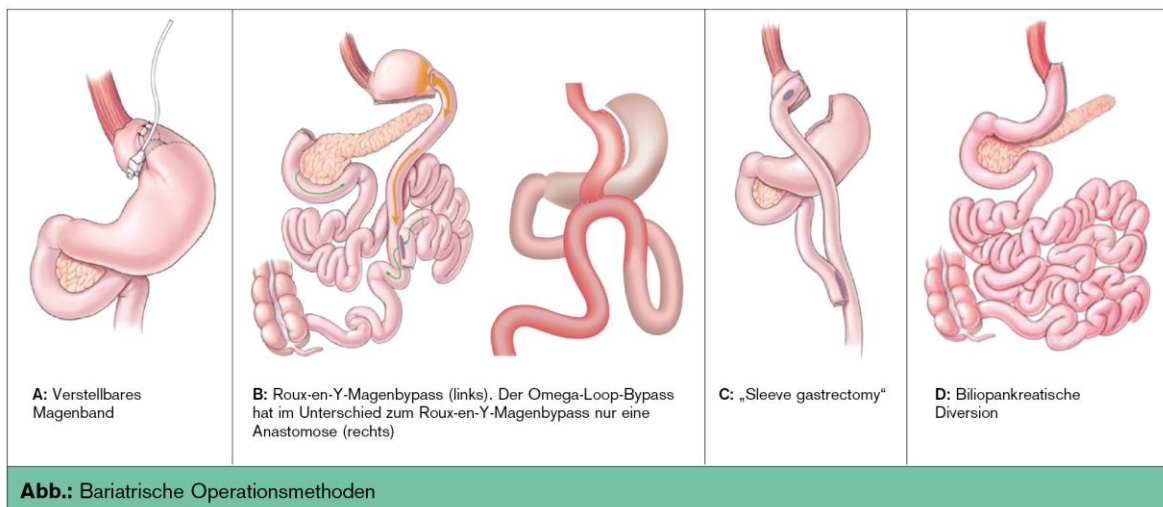


Abbildung 3: Vergleich bariatrischer Operationsmethoden [BRIX UND LUDVIK, 2015]

2.1.5.1 ***Omega-Loop Magenbypass (OLGB)***

Im Gegensatz zum Roux-en-Y Magenbypass wird beim Omega-Loop Magenbypass, auch Mini-Magenbypass oder Ein-Anastomosen-Magenbypass genannt, nur eine Anastomose gesetzt. Das bedeutet, es gibt nur noch eine Verbindung zwischen dem Magen und dem Dünndarm. Diese Operationsmethode, welche von Dr. Robert Rutledge

im Jahr 2001 erstmals beschrieben wurde, zeichnet sich durch eine kürzere Operationszeit und einem geringeren Risiko für postoperative Komplikationen aus. Der Hauptmechanismus für den Gewichtsverlust ist die Nahrungsrestriktion [Disse, et al., 2014; MUSELLA, et al., 2015; RUTLEDGE, 2001]. Im Rahmen der Operation wird am Mageneingang ein Teil des Magens abgetrennt. Der Dünndarm wird im Anschluss etwa 200 cm hinter dem Ende des Zwölffingerdarms mit dem sogenannten Magenpouch verbunden, wodurch die Nahrungspassage durch den Zwölffingerdarm ausgeschaltet wird. Die Verdauungsenzyme sowie Verdauungsflüssigkeiten wie Gallen- oder Bauchspeicheldrüsenflüssigkeit erreichen schließlich erst nach Passieren der 200 cm langen Dünndarmschlinge die Nahrung im Vormagen. Der OLGB kann, falls erforderlich, wieder vollständig zurückgebaut werden [RUTLEDGE, 2001].

Hinsichtlich der Reduktion von Adipositas-assoziierten Komorbiditäten nach einem OLGB sind die Ergebnisse vielversprechend. Hervorzuheben ist der positive Effekt hinsichtlich einer bestehenden Diabeteserkrankung bei diesem Verfahren. Die Remissionsrate ist bei einem OLGB im Vergleich zu rein restriktiven Verfahren deutlich höher [MUSELLA, et al., 2015]. In einer Studie von Guenzi et al. lag die Remissionsrate nach zwei Jahren bei 88% [GUENZI, et al., 2015]. Auch andere Komorbiditäten wie Hypertonie, Hyperlipidämie oder das Schlafapnoe-Syndrom werden durch einen OLGB effektiv verbessert. Durch den Wegfall der zweiten Anastomose zwischen dem Dünndarm und dem Zwölffingerdarm ist im direkten Vergleich zum RYGB auch das Risiko für innere Hernien deutlich vermindert [RUTLEDGE UND WALSH, 2005]. In einer Studie von Disse et al. konnte hinsichtlich des Gewichtsverlustes veranschaulicht werden, dass der Rückgang des BMI (excess BMI loss, EBL) beim OLGB mit 89% signifikant höher ist als beim RYGB mit 71%. Der stärkere Gewichtsverlust ist vermutlich durch die deutlich längere Dünndarmschlinge des OLGB im Vergleich zum RYGB (200 cm vs. 150 cm) erklärbar [Disse, et al., 2014].

Ein potentieller Nachteil dieser Operationsmethode ist der mögliche Rückstau von Gallensäure, die normalerweise über den Zwölffingerdarm abläuft. Dadurch ist das Risiko für biliären Reflux deutlich erhöht. Darüber hinaus muss im Rahmen des Nachsorgeprogramms besonderes Augenmerk auf die Nährstoffsubstitution gelegt

werden, da die malabsorptiven Effekte durch den Ausschluss des proximalen Jejunums sehr stark ausgeprägt sind [MAHAWAR, et al., 2014].

Der Omega-Loop Magenbypass zeichnet sich derzeit durch sehr großes Wachstumspotential in Österreich, Deutschland und in der Schweiz aus. Es fehlen jedoch entsprechende Langzeitdaten, um individuelle Empfehlungen für Patienten geben zu können und um die Unterschiede zum RYGB valide definieren zu können [DÖRR-HEIß UND WOLF, 2014].

2.1.6 Nachsorgeprogramm

Die postoperative Betreuung der Patienten nach einem bariatrischen Eingriff ist langfristig zu sichern und sollte gut strukturiert und organisiert sein [MECHANICK, et al., 2009]. Das Ziel des Nachsorgeprogramms ist die Begleitung des Patienten bei der Umstellung des Essverhaltens sowie die Vermeidung von ernährungsbedingten Komplikationen und Mangelerscheinungen [RUNKEL, 2014]. Aus ernährungsmedizinischer Sicht ist neben der Ernährungsumstellung durch eine diättherapeutische Betreuung eine Supplementation mit entsprechenden Mineralstoffen, Spurenelementen und Vitaminen unerlässlich (*Tabelle 3*) [BENDER UND ALLOLIO, 2010]. Die Konsequenzen der verschiedenen Operationstechniken im Hinblick auf Nährstoffdigestion müssen im Vorfeld der Operation abgeklärt werden. Die Patienten müssen außerdem über die Notwendigkeit einer lebenslangen Vitamin- und Mineralstoffsupplementierung aufgeklärt werden. Es muss ausdrücklich angeführt werden, dass operationsbedingte Veränderungen am Gastrointestinaltrakt zu malabsorptiven Effekten und möglicherweise zu postoperativen Komplikationen führen. Die Ausschaltung der ersten 200 cm des proximalen Jejunums von der Nahrungspassage im Zuge einer Omega-Loop Magenbypassoperation führt zu ebensolcher Malabsorption [BUCHWALD, 2002]. Außerdem führt die Ausschaltung eines Großteils des Magens zu einer verminderten Produktion von Magensäure [HARBOTTLE, 2011]. Die veränderte Konzentration der peripheren Peptidhormone des Gastrointestinaltrakts, wie etwa ein

reduzierter Ghrelin-Spiegel und eine erhöhte Ausschüttung von PYY, resultieren in einer Reduktion des Hungergefühls. Diese hormonelle Komponente führt ebenfalls zu einer Veränderung im Ernährungsverhalten [MUSELLA, et al., 2015].

Besteht bereits präoperativ ein Mangelzustand, bedingt durch einseitige Ernährung, ungünstige Lebensmittelauswahl oder Medikamenteneinnahme, können diese Defizite postoperativ zusätzlich verstärkt werden. Besonderes Augenmerk sollte auf die Sicherstellung einer ausreichenden Eiweißversorgung gelegt werden. Bei der Zusammenstellung der Mahlzeiten sollte auf eine eiweißreiche, fettarme Lebensmittelauswahl geachtet werden und, falls notwendig, durch Eiweißsupplemente ergänzt werden. Laut den aktuellen Guidelines der „American Association of Metabolic and Bariatric Surgery“ (ASMBS) sollte nach einer Magenbypass-Operation eine Eiweißzufuhr von 60-120 g/d sichergestellt werden [MECHANICK, et al., 2013].

Tabelle 3: Standardsupplementierung nach bariatrischer Operation entsprechend den ASMBS-Guidelines von 2009 (modifiziert nach [MECHANICK, et al., 2013])

Supplementierung	Dosierung
Multivitaminpräparat	1 – 2 x/d
Calciumziträt	1200 – 2000 mg/d
Vitamin D	400 – 800 IE/d
Folsäure	400 µg/d als Bestandteil des Multivitaminpräparates
Elementares Eisen	40 – 65 mg/d (insbesondere bei menstruierenden Frauen)
Vitamin B12	≥ 350 µg/d oral oder 1 mg/Monat i.m. oder 3 mg alle 6 Monate i.m.

Die Empfehlungen für Nährstoffsupplementationen können meist nur aufgrund theoretischer Überlegungen, basierend auf den chemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften des entsprechenden Arzneistoffmoleküls, getroffen werden [PADWAL, et al., 2010].

2.1.7 Therapie-Adhärenz bei der empfohlenen Nährstoffsupplementation

Das Problem der mangelnden Compliance bei regelmäßig erforderlicher Medikamenteneinnahme ist insbesondere bei chronischen Krankheiten gegeben und wird seit den 70er-Jahren zunehmend erforscht [HAYNES, et al., 2008; MENDYS, et al., 2014]. Die Adhärenz bei oraler Nährstoffsupplementation, aber auch bei anderen medikamentösen Therapien zur Behandlung von chronischen Krankheiten wird von einer Reihe von Faktoren beeinflusst. Darunter fallen etwa die Komplexität des Medikamentenregimens, die Dauer der Supplementationstherapie, potentielle Nebenwirkungen, soziodemografische Faktoren und psychische Einschränkungen [MENDYS, et al., 2014]. Eine entsprechende Intervention zur Unterstützung der Adhärenz ist notwendig, um den Erfolg einer medikamentösen Therapie zu gewährleisten. Eine entsprechende Kooperationsfähigkeit und Motivation des Patienten ist notwendig, um die Compliance zu erhöhen [HAYNES, et al., 2008].

2.2. Vitamin D – Metabolismus

Als Vitamin D bezeichnet man eine Gruppe von Verbindungen, deren wichtigster Vertreter das Vitamin D₃ (Cholecalciferol) ist. Es kann entweder exogen mit der Nahrung aufgenommen werden, oder endogen unter dem Einfluss von UVB-Strahlung in der Haut gebildet werden. In diesem Fall ist der Begriff „Vitamin“ nur bedingt richtig. Im Vergleich dazu ist das Vitamin D₂ (Ergocalciferol) rein pflanzlicher Herkunft und kann vom Menschen nicht endogen synthetisiert werden. Es gibt nur einige wenige Lebensmittel mit einem nennenswerten Anteil von Vitamin D, wie etwa fettreiche Fische, Leber, Eigelb oder Pilze. Aus diesem Grund sind bereits viele mit Vitamin D angereicherte Lebensmittel am Markt verfügbar [Dusso, et al., 2005].

Bei der endogenen Synthese wird das 7-Dehydrocholesterol, welches in der Leber und in der Darmschleimhaut aus dem Cholesterin gebildet wird, unter Einwirkung von ultravioletter Strahlung in das Provitamin D und in weiterer Folge durch thermische Isomerisierung in Vitamin D₃ umgewandelt [HENRY, 2011].

Da der Beitrag der körpereigenen Vitamin D-Synthese variabel ist und somit nicht quantifiziert werden kann, werden die Referenzwerte für die Vitamin D-Zufuhr als Schätzwerte angegeben. Je nach Alter liegen die Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr bei fehlender endogener Synthese zwischen 10 µg/d (für Säuglinge von 0 bis 12 Monaten) und 20 µg/d (für Jugendliche und Erwachsene als auch Schwangere und Stillende) [DACH, 2013].

2.2.1. Biosynthese von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol

Über das Blut gelangt das Cholecalciferol, gebunden an das Transporteiweiß Vitamin D-bindendes Protein (DBP), in die Leber, wo es zum 25-Hydroxy-Cholecalciferol (25(OH)-Vitamin D) hydroxyliert wird. Die Hydroxylierung erfolgt unter Beteiligung der 25-Hydroxylase (CYP2R1), ein Enzym aus der Cytochrom P450-Familie. Das 25(OH)D gelangt anschließend, gebunden an DBP, in die Niere, wo es im proximalen Tubulus durch das Enzym 1α-Hydroxylase (CYP27B1) in das biologisch aktive 1,25(OH)₂D (Calcitriol) umgewandelt wird [HENRY, 2011; HOLICK, 2007]. Die Konzentration von 1,25(OH)₂D im Blut wird unter anderem über Parathormon (PTH), Calcium (Ca²⁺) sowie Zytokine wie Interferon γ (IFN-γ) oder Tumornekrosefaktor α (TNF-α) reguliert. Bei einem niedrigen Serum Ca²⁺-Spiegel wird vermehrt PTH von der Nebenschilddrüse ausgeschüttet. In weiterer Folge erhöht sich über die Aktivierung der Adenylatcyclase der cAMP-Spiegel, wodurch es zu einer verstärkten Bildung von 1,25(OH)₂D in der Niere kommt. Die Konzentration an Calcitriol hingegen nimmt bei zunehmender PTH-Ausschüttung ab [HOLICK, 2003]. Die folgende Abbildung zeigt einen groben Überblick des Vitamin D-Metabolismus.

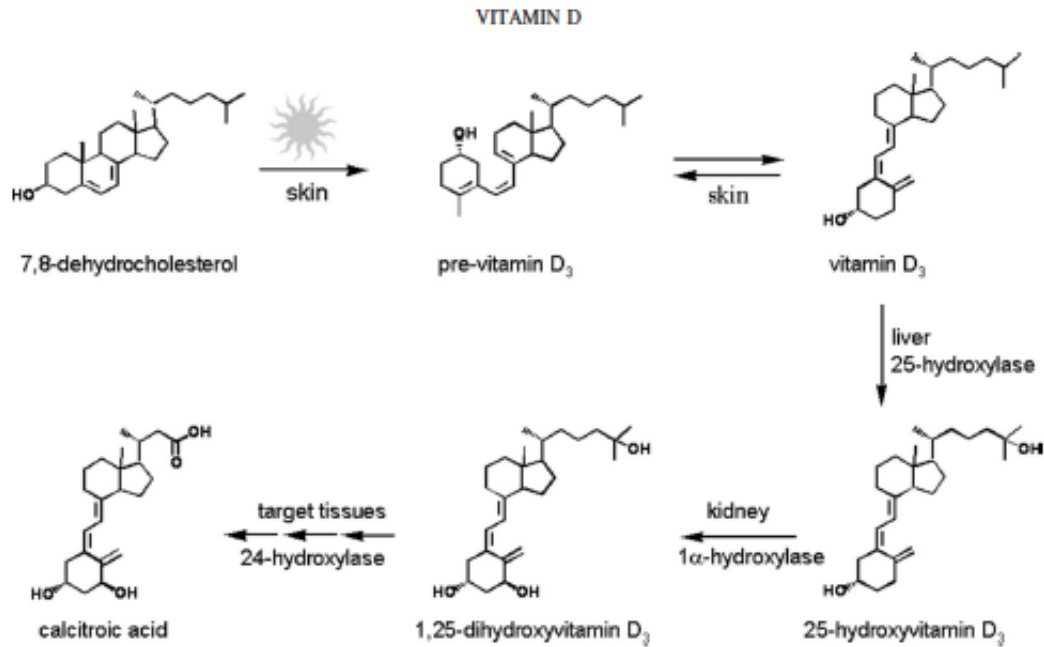


Abbildung 4: Synthese von 1,25(OH)₂D [Dusso, et al., 2005]

Durch In-vitro-Versuche und Humanstudien an Personen nach einer Nephrektomie konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Niere und Keratinozyten allein in der Lage sind, das biologisch aktive 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol aus dem 25-Hydroxy-Cholecalciferol zu bilden. Auch extrarenale Zellen wie Monozyten, Makrophagen, Osteoblasten sowie Prostata- und Dickdarmzellen sind durch Expression der 1α-Hydroxylase dazu in der Lage. Das gebildete 1,25(OH)₂-Vitamin D in extrarenalen Zellen wird allerdings größtenteils nicht ins Blut abgegeben und ist somit auch nicht an der Regulation des Knochen- und Calciumstoffwechsels beteiligt. In Keratinozyten hingegen wurde auch das Enzym 25-Hydroxylase nachgewiesen, weshalb sie zur vollständigen Synthese von 1,25(OH)₂D aus dem 7-Dehydrocholesterol befähigt sind [HOLICK, 2007].

Der Abbau von 1,25(OH)₂-Vitamin D erfolgt in den Zielzellen und in der Niere über ein weiteres Enzym der Cytochrom P450-Familie, der 24-Hydroxylase (CYP24A1) [HOLICK, 2007].

Die Prävalenz für einen Mangel an Vitamin D (25(OH)D ≤ 50 nmol/l) ist nach einer Magenbypass-Operation mit 50-80% sehr stark ausgeprägt. Eine derartige

Mangelversorgung zeigt sich jedoch bei 60% der adipösen Personen bereits vor dem bariatrischen Eingriff [GOLDNER, et al., 2008]. Durch die chirurgisch induzierte Malabsorption kann sich eine präoperativ bestehende Vitamin D-Hypovitaminose zusätzlich verstärken. Es besteht eine umgekehrte Proportionalität zwischen der Vitamin D-Konzentration und dem Körperfettanteil. Infolgedessen ist eine hochdosierte Vitamin D-Supplementierung unerlässlich. [GOLDNER, et al., 2009]. Eine weitere Komplikation einer insuffizienten Versorgung mit Vitamin D₃ ist das Auftreten eines sekundären Hyperparathyreoidismus (SHPT). Dabei kommt es zu einer vermehrten Sekretion von Parathormon (Serumspiegel > 65 pg/ml). Bedingt durch die erhöhte PTH-Ausschüttung wird kontinuierlich Calcium aus dem Knochen mobilisiert, um das Serum-Calcium anzuheben. Aus diesem Grund wird die Serumcalcium-konzentration über einen langen Zeitraum konstant gehalten, während für die Erhaltung der Knochenmatrix nicht mehr ausreichend Calcium zur Verfügung steht [COSTA, et al., 2015].

2.3. Calcium – Metabolismus

Die physiologisch aktive Form des Calciums, das zweiwertige Calcium-Ion (Ca^{2+}), wird über das Duodenum und Ileum zu etwa 20-40% durch passive Diffusion oder aktivem Transport resorbiert [BRONNER UND PANSU, 1999]. Lediglich 1% zirkuliert im Blutkreislauf [PEACOCK, 2010]. 99% des Calciums, das entspricht etwa 1300 g, wird in den Knochen gespeichert und ist maßgeblich an der Knochenmineralisation beteiligt. Der Rest findet sich als essentieller Mineralstoff in den Zellen und im Extrazellularraum des Körpers. Dieser wird vorrangig für die Muskelkontraktion, Hormonsekretion und Zellteilung benötigt. Für diese Funktionen im Körper ist ausschließlich die ionisierte Form des Calciums verantwortlich [RAMASAMY, 2006]. Wenn es nicht in ionisierter Form vorliegt, ist das Calcium an ein Protein, vorwiegend Albumin, gebunden oder liegt als Komplex mit Anionen vor. Die Calciumkonzentration im Blut beträgt beim gesunden Menschen zwischen 2,2 und 2,6 mmol/l [PEACOCK, 2010]. Laut Deutscher Gesellschaft für Ernährung (DGE) liegt die empfohlene Tageszufuhr je nach Alter zwischen 220 mg (für Säuglinge von 0 bis 4 Monaten) und 1200 mg (für Kinder und Erwachsene von 13 bis 19 Jahren)

[DACH, 2013]. Vor allem für Kinder und Jugendliche ist eine ausreichende Calcium-Zufuhr für den Aufbau einer optimalen „peak adult bone mass“, dem Maximalwert der Knochenmasse im Erwachsenenalter, essentiell.

Für die Regulation des Calciumhaushaltes und des Calciumtransports im Verdauungstrakt, in der Niere und in den Knochen ist im Wesentlichen PTH, Calcitonin und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ verantwortlich. Die Synthese von PTH und Calcitonin erfolgt in Abhängigkeit des Plasma-Calciums. Je niedriger der Calcium-Spiegel ist, desto höher ist die Synthese des PTH in der Nebenschilddrüse. PTH stimuliert wiederum die Osteoklasten, sodass Calcium aus dem Knochen mobilisiert wird. Gleichzeitig wird durch die Synthese von PTH die Calciumresorption im Darm und in der Niere erhöht. Calcitonin, ein von der Schilddrüse gebildetes Hormon, ist der direkte Gegenspieler von PTH. So führt eine Erhöhung des Calciumspiegels zu einer vermehrten Calcitonin-Synthese. Calcitonin sorgt schließlich für eine Abnahme des Calcium-Spiegels, indem vermehrt Calcium in die Knochen eingebaut wird, als auch durch eine erhöhte renale Calciumausscheidung. Eine erhöhte PTH-Synthese stimuliert ebenso die Sekretion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in der Niere, wodurch über die Aktivierung des Vitamin D-Rezeptors die Calciumresorption im Dünndarm erhöht und gleichzeitig die Calciumexkretion über die Niere vermindert wird (*Abbildung 5*) [PEACOCK, 2010; RAMASAMY, 2006].

Das Calcium zeichnet sich vor allem durch seine hohe Speicherkapazität in den Knochen aus, sodass erst nach Jahren mangelhafter Calciumversorgung eine Hypocalcämie mit entsprechenden Symptomen wie Muskelschwäche oder Knochenfrakturen entsteht [POWER, et al., 1999].

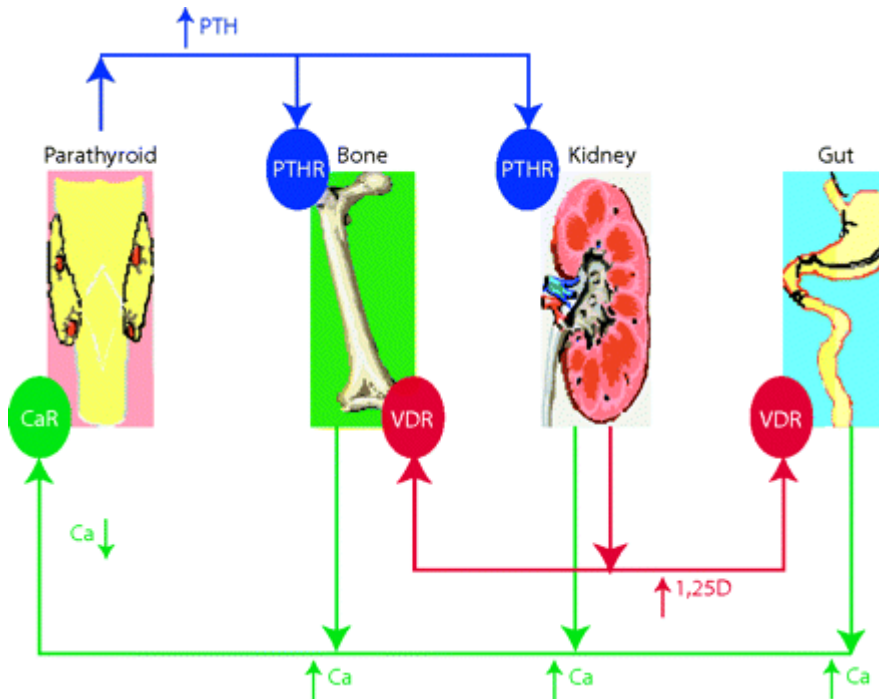


Abbildung 5: Regulation des Calcium-Stoffwechsels [PEACOCK, 2010]

2.4. Knochenstoffwechsel

Unter Knochenstoffwechsel versteht man die in den Knochenzellen, den Osteoblasten und Osteoklasten, ablaufenden Reaktionen, welche durch eine Reihe von Hormonen, Wachstumsfaktoren und Zytokinen beeinflusst und reguliert werden. Der Knochen wird durch substanzaufbauende Osteoblasten und substanzabbauende Osteoklasten, welche sich in einem Gleichgewicht befinden, kontinuierlich umgebaut. Ein großer Teil der Osteoblasten reift zu Osteozyten heran, die über zelluläre Fortsätze ein dichtes Netzwerk ausbilden und miteinander in Kontakt treten. Osteozyten wird häufig eine untergeordnete Rolle zugeschrieben, sie sind jedoch die wichtigsten Sensoren für die mechanische Krafteinwirkung und leiten bei Bedarf erste Reparaturschritte ein. Sie identifizieren frühzeitig Mikrofrakturen und andere Störungen der Knochenstruktur und leiten sogleich Signale an die Osteoklasten weiter. Eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Osteoblasten und Osteoklasten führt zu einer verminderten Knochenneubildung und/oder zu einem vermehrten Knochenabbau, wodurch sich in

weiterer Folge das Risiko für das Krankheitsbild der Osteoporose signifikant erhöht [CHRISTENSON, 1997].

Der Knochen besteht jeweils aus zwei Anteilen. Einerseits enthält er trabekulären, inneren Knochen und andererseits kortikalen, äußeren Knochen. Das Verhältnis von trabekulären und kortikalen Knochenstrukturen unterscheidet sich je nach Skelettlokalisation. In den Skelettregionen Unterarm und Schenkelhals überwiegt der kortikale Knochen, während in der Wirbelsäule der Anteil des trabekulären Knochens höher ist. In der Hüftregion ist das Verhältnis ausgeglichen. Der kortikale Knochen-anteil nimmt 80% der gesamten Knochenmasse ein und zeichnet sich durch erhöhte Festigkeit aus. Er ist zu 80-90% kalzifiziert und daher wesentlich dichter als der trabekuläre, innere Knochen mit 5-20%-iger Kalzifizierung. Die metabolische Aktivität des kortikalen Knochens ist vergleichsweise geringer als die des trabekulären Knochens mit seiner größeren Oberfläche [CHRISTENSON, 1997].

2.4.1. Osteoporose

Unter Osteoporose versteht man eine pathologisch verringerte Knochenmasse und Knochenmineraldichte bei gleichzeitig auftretender Störung der Mikroarchitektur, besonders des trabekulären Knochens. Diese Verringerung resultiert aus einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen dem ostoblastären Aufbau und dem osteoklastären Abbau. Die Leistungsfähigkeit der Osteoblasten lässt im Vergleich zu den Osteoklasten nach, woraus eine negative Knochenbilanz folgt [PETERLIK, 2011].

In den meisten Fällen entsteht Osteoporose durch den altersbedingten Verlust an Knochenmasse. In diesem Fall spricht man von primärer Osteoporose, häufig auch primäre Osteoporose vom Typ II genannt. Diese Form der Osteoporose betrifft gleichermaßen Frauen und Männer in höherem Alter. Bei einem postmenopausalen Verlust der Knochenmasse aufgrund des Östrogendefizits handelt es sich hingegen um primäre Osteoporose vom Typ I [WEICHSELBAUM UND RIEDER, 2007]. Meist sind Frauen im Alter von 50-75 Jahren von dieser Form betroffen. Typ I–Osteoporose ist charakterisiert

durch einen Verlust an trabekulärem Knochenanteil. Es besteht erhöhtes Frakturrisiko im Bereich der Wirbelsäule sowie des distalen Unterarmes. Bei Typ II-Osteoporose hingegen werden der trabekuläre und kortikale Knochen angegriffen. Dies führt zu einem erhöhten Frakturrisiko in der Wirbelsäulen- und Hüftregion. Wird die Osteoporose durch eine die Knochen beeinflussende Erkrankung des endokrinen Systems oder durch langfristige Medikamenteneinnahme verursacht, spricht man von sekundärer Osteoporose. Zu den ursächlichen Erkrankungen gehören Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Hyperprolaktinämie, Hyperkortisolismus (sogenanntes Cushing Syndrom), Hypogonadismus, rheumatische Erkrankungen oder Diabetes Mellitus Typ II [CHRISTENSON, 1997].

2.4.2. Labordiagnostik

Die Knochenhomöostase und somit das aufrechte Gleichgewicht zwischen Synthese und Resorption der Knochensubstanz kann mittels Knochenstoffwechselfparameter im Serum überprüft und verfolgt werden. Knochenmarker sind hauptsächlich Enzyme und Moleküle der am Skelettstoffwechsel beteiligten Zellen und Matrixbestandteile, die während des Knochenumbaus ins Blut abgegeben werden. Serumparameter, die einen Knochenaufbau anzeigen, sind die alkalische Phosphatase, Osteocalcin sowie Typ-I-Kollagen-Propeptide (P1NP, P1CP). Als biochemische Marker des Knochenabbaus gelten die saure Phosphatase oder Telopeptide des Typ-I-Kollagens, sogenannte β -Crosslaps (CTX) [CHRISTENSON, 1997]. Ein weiterer Resorptionsmarker ist die Hydroxyprolinausscheidung im Urin. Alle eben genannten Parameter unterliegen zeitlichen, saisonalen und ernährungsbedingten Schwankungen, weshalb die Knochenstoffwechselfparameter als alleinige Diagnostik für Osteoporose nicht ausreichend sind [MÜLLER, et al., 2007].

2.4.3. Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA)

Das Standardverfahren zur Knochendichtemessung und Diagnose von Osteoporose ist die Densitometrie mittels der „Dual-X-Ray-Absorptiometrie“ (DEXA, DXA). Die DEXA-Methode unterteilt den Körper in 3 Kompartimente: Fettmasse, fettfreie Masse und Knochenmasse (Abbildung 6). Mithilfe eines Ganzkörperscanners wird die Abschwächung zweier energetisch unterschiedlicher Röntgenstrahlen (in der Regel 40 und 80 kV), die durch verschiedene Skelettareale im Körper geleitet werden, gemessen. Je nach Gewebeart verliert die Röntgenstrahlung unterschiedlich stark an Energie. Basierend auf der Messung dieser exponentiellen Abschwächung der Photonen können mehrere Körperkompartimente getrennt erfasst werden. Für jede Gewebeart lässt sich ein spezifischer R-Wert ermitteln, der sich aus dem Verhältnis der Photonenabschwächung bei niedriger gegenüber hoher Energie ergibt [MÜLLER, et al., 2007].

Formel 2: Berechnung des gewebespezifischen Massenschwächungskoeffizienten (R-Wert) [MÜLLER, et al., 2007]

$$R = \frac{\text{Photonenabschwächung bei niedriger Röntgenenergiestrahlung}}{\text{Photonenabschwächung bei hoher Röntgenenergiestrahlung}}$$

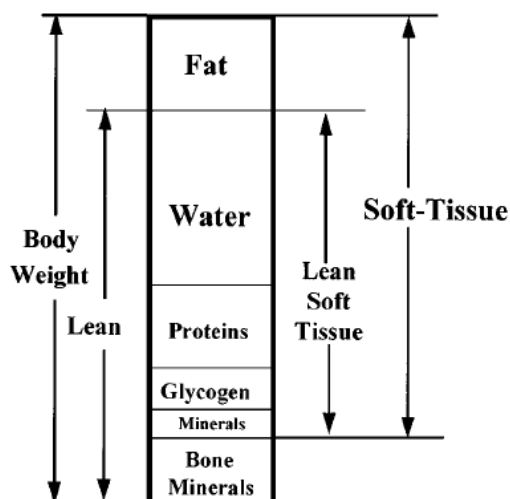


Abbildung 6: Das Drei-Kompartiment-System der DEXA-Methode: Einteilung des Körpers in Fettmasse, fettfreie Masse (Weichteilgewebe) und Knochenmasse [HEYMSFIELD, et al., 1997]

Die überwiegenden Messareale zur Bewertung der Knochendichte sind die Lendenwirbelsäule (L1 – L4), der proximale Femur (Schenkelhals und Hüftgelenk total) und der distale Unterarm. Darüber hinaus ist die DEXA-Methode eine Möglichkeit zur Messung der Körperzusammensetzung. Aufgrund einiger Fehlermöglichkeiten (*Tabelle 4*) stellt sie aber nicht den Goldstandard für die Bestimmung der Körperzusammensetzung dar. Als Referenzmethode wird heute das 4-Kompartiment-Modell verwendet [BLAKE UND FOGELMAN, 2007; MÜLLER, et al., 2007].

Die Strahlendosis während der Messung ist mit etwa 5-7 μSv geringer als bei der ebenfalls zur Bestimmung der Knochendichte geeigneten quantitativen Computertomographie-Untersuchung, der qCT. Dadurch ist auch eine Messung bei Kindern unproblematisch [MÜLLER UND BOEING, 2006]. Konventionelle Röntgenaufnahmen des Skeletts zeigen eine verminderte Knochensubstanz erst ab einem Verlust von 30-40% an, weshalb ein Röntgen für die Frühdiagnose von Osteoporose oder der Vorstufe Osteopenie nicht geeignet ist [HEYMSFIELD, et al., 1997].

Die Abschwächung der Strahlung wird durch den sogenannten T- und Z-Wert angegeben. Der T-Wert ist eine statistische Größe und entspricht einer Standardabweichung. Er vergleicht die individuell gemessene Knochendichte mit dem Durchschnitt der Knochendichte einer jungen 30-jährigen Referenzperson des gleichen Geschlechts. Laut WHO entspricht ein T-Wert > -1 einer normalen Knochendichte und ab einem T-Wert $< -2,5$ wird Osteoporose diagnostiziert. Bei einem T-Wert von -1 bis $-2,5$ spricht man von Osteopenie, dem Vorstadium der Osteoporose. Treten bei einem T-Wert $< -2,5$ bereits Knochenbrüche ohne auslösendes Ereignis auf, handelt es sich um eine manifeste Osteoporose [BINKOVITZ UND HENWOOD, 2007].

Bei der Auswertung der Messergebnisse wird auf Grundlage der errechneten Flächendichte zusätzlich zum T-Wert auch der Z-Wert, ein auf das Alter und Geschlecht des Patienten korrigierter Wert, angeführt. Ein Z-Wert von 0 entspricht einer altersentsprechenden normalen Knochendichte. Ein Wert kleiner 0 entspricht einer unterdurchschnittlichen Knochendichte. Besonders in der Pädiatrie findet der Z-Wert eine häufige Anwendung [BINKOVITZ UND HENWOOD, 2007]. Da die Knochenmineraldichte

in allen Skelettarealen mit zunehmendem Alter abnimmt, ist der T-Wert bei Patienten, die älter als 30 Jahre alt sind, in der Regel niedriger als der Z-Wert. Der Unterschied zwischen den beiden Messparametern nimmt mit dem Alter zu [KAULFERS, et al., 2011]. Die Normwerte für die Knochendichte eines gesunden Erwachsenen betragen an der LWS 0,8-1,3 g/cm² und am Oberschenkelhals 0,8-0,9 g/cm². Die Messung der Knochendichte erlaubt keine Aussagen zur Qualität des Knochens, sondern ist ein Parameter zur Bestimmung der Knochenbelastbarkeit [MÜLLER, et al., 2007].

2.4.3.1 Genauigkeit und Reproduzierbarkeit

Die Präzision der DEXA-Methode für die Messung der Knochendichte ist mit einem Variationskoeffizient von 1-2% sehr hoch. Dennoch gibt es Einflussfaktoren, wodurch die Genauigkeit der Messung beeinträchtigt werden kann. Die Standardabweichung (SD) für die Knochendichtemessung beträgt lediglich 0,01 g/cm², für Fettmasse und fettfreie Masse beträgt die SD < 1 kg. Gewebetiefen von > 20 cm können zu Überlagerungen mehrerer Gewebe und dadurch zu einer höheren Abschwächung der energetischen Strahlung führen. Dies führt zu Ungenauigkeiten bei der Messung [BROWNBILL UND ILICH, 2005; MÜLLER, et al., 2007]. Da der Hydrationsstatus bei der Methode nicht berücksichtigt wird, kann die Messung der Weichteilgewebe durch schwankende Hydratation verfälscht werden. Aus diesem Grund ist die Methode kein Goldstandard für die Erfassung der Körperzusammensetzung. Eine weitere Limitation ist die verminderte Validität der Methode bei massiver Adipositas. Die Gewichts- und Körpergrößenobergrenze für die Messung liegt bei 114-159 kg bzw. 193-197 cm [BROWNBILL UND ILICH, 2005]. Studien von Gallagher et al. und Sopher et al. zeigen im direkten Vergleich zum Vier-Kompartiment-Modell eine Unterschätzung der Fettmasse bei normalgewichtigen Probanden sowie eine Überschätzung der Fettmasse bei adipösen Probanden. Der Grund hierfür dürfte im veränderten Hydratationsstatus der fettfreien Masse liegen [GALLAGHER, et al., 2000; SOPHER, et al., 2004]. Bei einer Gewebedicke von > 20 cm ist ebenfalls eine Verfälschung der Körperfettwerte zu

erwarten [LAFORGIA, et al., 2009]. In der folgenden Tabelle sind Vor- als auch Nachteile der Methode zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung Vor- und Nachteile der DEXA-Methode (modifiziert nach [MÜLLER, et al., 2007])

Vorteile	Nachteile
Nichtinvasive Methode	Sensitivität für Gewebedicke
Geringe Strahlenbelastung	Unterschiedliche Hard- und Software bei verschiedenen Geräten, daher Vergleiche schwer möglich
Kurze Dauer (5-20 min)	Keine Differenzierung zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe
Hydratationsstatus irrelevant	Keine Berücksichtigung des Körperwassers (nachteilig bei Messung der Körperzusammensetzung)
	Schwierigkeiten bei Adipositas

2.4.4. Regulation des Knochenstoffwechsels

Vitamin D und Calcium stellen die Basis des Knochenstoffwechsels dar und regulieren bis zur Pubertät das Knochenwachstum sowie den Knochenumbau. Danach wirken zusätzlich die Sexualhormone systemisch auf den Knochenstoffwechsel ein. Insbesondere das physiologisch sinkende Östrogen hat dabei einen direkten und indirekten Einfluss auf die Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität [FLEISCH UND HADJI, 2007]. Weitere systemische Regulatoren des Knochenstoffwechsels sind Parathormon, Calcitonin, die Schilddrüsenhormone und Glukokortikoide. PTH fungiert dabei als wichtigster Regulator des Calciumstoffwechsels. Bei einem Vitamin D-Defizit wird durch eine erhöhte Parathormonsekretion der Calciumspiegel im Serum auf Kosten des Knochenmineralgehaltes konstant gehalten, was einen kontinuierlichen Verlust der Knochendichte zur Folge hat. Als lokale Regulatoren der Knochenzellfunktion gelten

verschiedene Wachstumsfaktoren und Zytokine, wie etwa Prostaglandine und die Interleukine 6 und 8 [HADJIDAKIS UND ANDROULAKIS, 2006].

Bei der Kopplung von Knochenresorption- und Knochenformation spielt das RANKL/RANK/OPG-System eine zentrale Rolle. RANKL („Receptor Activator of NF- κ B Ligand“) ist essentiell für die Osteoklastendifferenzierung. OPG (Osteoprotegerin) sowie RANK („Receptor Activator of NF- κ B“) gehören zur Familie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNF). OPG und RANK binden an den Osteoklasten, vermindern dessen Stimulation und damit auch die Knochenresorption. Die Balance zwischen RANKL und OPG ist ausschlaggebend für die Knochenbilanz. Östrogene erzeugen ein günstiges Verhältnis zwischen RANKL und OPG. Chronische Entzündungen und ein erhöhter PTH-Spiegel sind für ein ungünstiges Verhältnis und in weiterer Folge eine gesteigerte Osteoklastendifferenzierung verantwortlich. [HADJIDAKIS UND ANDROULAKIS, 2006].

2.4.4.1 Hormonelle Regulation des Knochenstoffwechsels

Hormonelle Mechanismen, vorwiegend im Gastrointestinaltrakt, Pankreas, Fettgewebe sowie gonadale hormonelle Mechanismen stehen ebenso in Diskussion, die Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität maßgeblich zu beeinflussen. Dementsprechend soll das gastrointestinale Hormon Ghrelin die Osteoblastenaktivität stabilisieren, indem die Apoptose unterdrückt wird. Eine geringe Ghrelinkonzentration könnte somit entscheidend zum Knochenabbau beitragen [SCIBORA, 2014]. Ein weiteres beteiligtes Enterohormon ist das Peptid YY (PYY), dessen Konzentration nach einem RYGB, OLGB oder BPD, nicht jedoch nach rein restriktiven Verfahren, erhöht ist. PYY korreliert im postoperativen Verlauf negativ mit der Osteoblastenaktivität. Leptin, ein im Fettgewebe gebildetes Hormon, welches positiv mit dem Grad an Adipositas korreliert, führt in postoperativ niedrigen Konzentrationen zu einer gesteigerten Knochenformationsrate [STEIN UND SILVERBERG, 2014]. Der Grund hierfür ist eine Reduktion des von Osteoblasten gebildeten Osteoprotegerins [VON MACH, et al., 2004]. Ein weiteres Beispiel für hormonelle Einflüsse ist das ebenfalls in den Fettzellen gebildete Hormon Adiponektin, dessen Konzentration nach einem bariatrischen Eingriff

zunimmt und in weiterer Folge die Formation von Osteoklasten induziert [SCIBORA, 2014; STEIN UND SILVERBERG, 2014]. Diese Thesen können aufgrund geringer Datenlage jedoch nicht eindeutig belegt werden. Hier könnten sich allerdings interessante Forschungsprojekte für die Zukunft ergeben. Der Einfluss hormoneller Mechanismen auf die Knochenhomöostase konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht überprüft werden, da die Bestimmung oben genannter Hormone nicht Teil des Studienprotokolls war.

3. Material und Methodik

Die Masterarbeit wurde im Rahmen der Supplementierungsstudie „*The Link between obesity and Vitamin D in bariatric patients with omega-loop bypass surgery: a randomized controlled, double-blinded clinical supplementation trial – LOAD*“ verfasst [LUGER, et al., 2015]. Die Daten wurden im Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien an der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel in der Adipositasambulanz (Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik, Univ.-Prof. Dr. Michael Krebs) sowie an der Universitätsklinik für Chirurgie (Univ.-Doz. Dr. Gerhard Prager) erhoben.

3.1. Fragestellung

Wie bereits in der Literaturübersicht dargelegt, gilt Adipositas und die damit verbundenen Komorbiditäten als ernstzunehmendes Gesundheitsrisiko, welches mit einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate verbunden ist. Die bariatrische Chirurgie bietet mit verschiedenen Interventionstechniken eine effiziente Behandlungsmethode von morbidem Adipositas. Nach einem operativen Eingriff sind jedoch aufgrund der veränderten Anatomie des Gastrointestinaltrakts und der verminderten Resorptionsrate langfristige Maßnahmen wie etwa eine Substitution mit Mikronährstoffen unverzichtbar. Bedingt durch den massiven Gewichtsverlust und der Veränderung der Körperzusammensetzung wird durch einen adipositaschirurgischen Eingriff auch der Knochenmetabolismus beeinflusst.

Das Ziel der Masterarbeit ist es herauszufinden, inwiefern sich einzelne Parameter des Knochenstoffwechsels unter Berücksichtigung der Vitamin D- und Calciumversorgung nach einem bariatrischen Eingriff verändern. Ein weiterer Aspekt im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist der Einfluss einer postoperativen Vitamin D-Supplementierung im Ausmaß von 3423 IE/Tag auf die Knochendichte und die Knochenstoffwechselparameter.

Hypothesenformulierung:

H₀: Vitamin D-Supplementierung hat keinen signifikanten Einfluss auf Veränderungen im Knochenstoffwechsel nach einem bariatrischen Eingriff.

H₁: Vitamin D-Supplementierung hat einen signifikanten Einfluss auf Veränderungen im Knochenstoffwechsel nach einem bariatrischen Eingriff.

3.2. Studienkollektiv

Im Zeitraum von April 2014 bis April 2015 wurden nach Einholung eines positiven Votums der Ethikkommission (Nr. 1899/2013) 50 Patienten (10 Männer, 40 Frauen) für die LOAD-Studie rekrutiert. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten haben sich im AKH Wien einer Omega-Loop Magenbypass Operation unterzogen. Im Vorfeld der Operation erhielten alle Teilnehmer, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten (*Tabelle 5*), im Zuge eines ausführlichen fachlichen Aufklärungsgesprächs eine Patienteninformation inklusive Einwilligungserklärung und wurden eingehend über die freiwillige Teilnahme, ihre Rechte und den Ablauf der klinischen Studie aufgeklärt.

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien (modifiziert nach [LUGER, et al., 2015])

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 100 Jahren	andere geplante bariatrische Operationsmethoden
geplante Omega-Loop Magenbypass Operation aufgrund von morbider Adipositas	Hypercalcämie (Ca > 2,63 mmol/l) oder Hypocalcämie (Ca < 1,75 mmol/l)
25(OH)D < 75 nmol/l	Niereninsuffizienz (Kreatinin > 133 mmol/l, glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min)
BMI > 40 oder BMI > 35 mit Komorbiditäten, z.B. DM II, arterielle Hypertonie	Primärer Hyperparathyreoidismus
Gesamtkörpergewicht < 140 kg aufgrund der gerätetechnischen Gewichtsgrenze bei der DEXA-Methode	Maligner Tumor
	HIV-Infektion
	Medizinische Notwendigkeit einer täglichen Einnahme von Calcium-Supplementen oder Antazida
	Überempfindlichkeit gegenüber Cholecalciferol
	inhaftierte Personen

3.4. Studienablauf

Die Probanden des Studienprojekts LOAD erhielten im ersten Monat nach dem OLGB zwei verschiedene Dosierungen von Vitamin D₃. Die Interventionsgruppe erhielt maximal 3x 100.000 IE Vitamin D₃ („loading dose“), je nach Vitamin D-Serumspiegel, und die Kontrollgruppe das Trägeröl ohne Vitamin D₃ (Placebo). Das Prüfpräparat wurde jeweils am Tag der Operation, 2 Wochen und 1 Monat postoperativ ausgegeben. Die Erhaltungsdosis an Vitamin D₃, gegeben ab dem 1. Monat postoperativ, betrug für alle Patienten 3423 IE/Tag (8 Tropfen Oleovit D₃/Tag) [LUGER, et al., 2015].

Der Vitamin D-Verlauf infolge der beiden unterschiedlichen Dosierungen war nicht Gegenstand dieser Masterarbeit. Bei der Auswertung der Daten wurde ausschließlich der Versorgungszustand von 25(OH)D (Mangelzustand < 50 nmol/l; insuffiziente Versorgung 50-74,9 nmol/l; adäquate Versorgung > 75 nmol/l) berücksichtigt.

In der nachfolgenden Tabelle ist der Zeitplan der Studie dargestellt. Einige in der Tabelle aufgezählten Parameter sind nicht Teil der Masterarbeit, wurden jedoch der Vollständigkeit halber gemäß Studienprotokoll angeführt.

Tabelle 6: Zeitverlauf der LOAD-Studie (modifiziert nach [LUGER, et al., 2015])

Visite	erhobene Parameter / Messungen
präoperativ	demografische Daten
	anthropometrische Parameter (Körpergewicht, Körpergröße, Bauchumfang)
	Dokumentation der gegenwärtigen Medikamenteneinnahme und Erkrankungen/ Komorbiditäten
	Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)
	DEXA-Messung
	Blutabnahme
	Stuhlproben
	FibroScan (transiente Elastographie der Leber)
	Ernährungs-Schätzprotokoll
	Fragebogen über – mediterrane Ernährung – derzeitiges Lebensgefühl – aktuelle Sonnenlichtexposition
Tag 0 – laparoskopischer Omega-Loop Magenbypass	Leberbiopsie
	Entnahme von viszeralem und subkutanem Fettgewebe

3 Tage postoperativ	Gabe der ersten Ration Vitamin D ₃ oder Placebo
2 Wochen postoperativ	Körpergewicht
	Blutabnahme
	Gabe der zweiten Ration Vitamin D ₃ oder Placebo
1 Monat postoperativ	anthropometrische Parameter (Körpergewicht, Körpergröße, Bauchumfang)
	BIA-Messung
	Blutabnahme
	Fibroscan
	Ernährungs-Schätzprotokoll
	Stuhlproben
	Gabe der dritten Ration Vitamin D ₃ oder Placebo
	beginnende Einnahme der Erhaltungsdosis „Oleovit D ₃ “
2 Monate postoperativ	anthropometrische Parameter (Körpergewicht, Körpergröße, Bauchumfang)
	Blutabnahme
	BIA-Messung
3 Monate postoperativ	anthropometrische Parameter (Körpergewicht, Körpergröße, Bauchumfang)
	Blutabnahme
	BIA-Messung
	Fibroscan
	Ernährungs-Schätzprotokoll
	Fragebogen über aktuelle Sonnenlichtexposition
	Einnahme der Erhaltungsdosis „Oleovit D ₃ “
	Stuhlproben

4 Monate postoperativ	anthropometrische Parameter (Körpergewicht, Körpergröße, Bauchumfang)
	BIA-Messung
	Blutabnahme
	Einnahme der Erhaltungsdosis „Oleovit D ₃ “
5 Monate postoperativ	anthropometrische Parameter (Körpergewicht, Körpergröße, Bauchumfang)
	BIA-Messung
	Blutabnahme
	Einnahme der Erhaltungsdosis „Oleovit D ₃ “
6 Monate postoperativ	anthropometrische Parameter (Körpergewicht, Körpergröße, Bauchumfang)
	Dokumentation der gegenwärtigen Medikamenteneinnahme und Erkrankungen/ Komorbiditäten
	BIA-Messung
	DEXA-Messung
	FibroScan (transiente Elastographie der Leber)
	Blutabnahme
	Stuhlproben
	Ernährungs-Schätzprotokoll
	Fragebogen über – mediterrane Ernährung – derzeitiges Lebensgefühl aktuelle Sonnenlichtexposition

Die anthropometrischen Parameter umfassten die Messung der Körpergröße, des Körpergewichts mittels Seca mBCA 515 und des Bauchumfangs. Bei der Bestimmung des Bauchumfangs wird mithilfe eines Maßbandes der Körperumfang in der Regel zwischen dem unteren Rippenbogen und dem oberen Beckenkamm gemessen. Die Messung des Bauchumfangs gestaltet sich bei Adipositas aufgrund des hohen viszeralen Fettanteils

oft schwierig, weshalb in diesem Fall der leichter tastbare Knochenvorsprung als Messpunkt herangezogen werden kann.

3.5. Datenerhebung

Folgende für diese Masterarbeit relevante Daten wurden im Rahmen der Studie erhoben:

3.5.1. Körperzusammensetzung

3.5.1.1 DEXA

Präoperativ sowie sechs Monate postoperativ wurde eine DEXA-Messung mit dem Modell „Discovery A (S/N 45312)“ durchgeführt. Das Funktionsprinzip der Methode ist unter 2.4.2 dargestellt. Die nicht invasive Untersuchung wurde in liegender Position durchgeführt. Um Fehlerquellen zu minimieren, wurden die Patienten im Vorfeld der Messung ersucht, sämtlichen Schmuck aus Metall abzulegen und das medizinische Personal über vorhandene Metallimplantate im Rücken- oder Hüftbereich zu informieren. Zur Untersuchung der Körperzusammensetzung wurde eine Ganzkörpermessung (Whole Body Fan Beam) zur Bestimmung der Parameter Gesamtknochenmasse, Knochenmineralgehalt, Fettmasse und Skelettmuskelmasse durchgeführt.

Folgende Formel wird dabei für die Berechnung der Gesamtknochenmasse verwendet:

Formel 3: Berechnung der Gesamtknochenmasse [MÜLLER, et al., 2007]

$$\text{Gesamtknochenmasse} = \text{Knochenmineralgehalt} \times 3,571$$

Die Skelettmuskelmasse wird mittels der Formel nach Kim et. al berechnet:

Formel 4: Berechnung der Skelettmuskelmasse [KIM, et al., 2002]

$$\text{Skelettmuskelmasse} = 1,13 \times \text{lean soft tissue (Arme + Beine in kg)} - (0,02 \times \text{Alter in Jahre}) + 0,61 \times \text{Geschlecht (m = 1, f = 0)} + 0,97$$

Für die Osteoporosediagnostik und um Veränderungen des Knochenstoffwechsels bedingt durch den massiven Gewichtsverlust und mangelhafter Vitamin D-Versorgung festzustellen, wurden die Parameter Knochendichte (BMD), Knochenmineralgehalt (BMC), T-Score sowie Z-Score durch Scans der LWS, des proximalen Femurs und des Unterarms erfasst.

Bei der Messung des Unterarms wurde die Knochendichte des ultradistalen Radius, des middistalen Radius und des distalen Drittels bestimmt. Das distale Drittel ist ein etwa 20 mm breiter Bereich, der in einer Distanz, die dem Drittel der Länge des gesamten Radius entspricht, von der distalen Ulna-Spitze entfernt liegt. Die Messung an der LWS erfolgte an den Wirbeln L1 bis L4. Die thorakalen Wirbel werden routinemäßig nicht gescannt, da sie meist nicht klar von den Rippen abzugrenzen sind. Der Wirbel L5 wird ebenfalls nicht in der Messung berücksichtigt, da er nicht gut vom Becken differenziert werden kann. Bei der Knochendichtemessung der Hüfte wurden die Regionen Oberschenkelhals, Trochanter major, der intertrochantäre Bereich und das Ward-Dreieck gemessen. Der Wert für die Gesamthüfte errechnet sich aus der Summe dieser Messungen unter Ausschluss des Ward-Dreiecks. Das Ward-Dreieck, das durch Überlappung der anderen Bereiche ein kleines Viereck ergibt, ist der Ort mit der geringsten Knochendichte und wird automatisch vom Messgerät bestimmt [PREVRHAL, 2006].

3.5.1.2 Bioelektrische Impedanzanalyse

Zur Erfassung der Parameter Körperfettanteil (Angabe in % und kg), Lean Body Mass (kg) und Phasenwinkel (°) wurde zu allen Untersuchungszeitpunkten mit Ausnahme 2 Wochen postoperativ eine BIA-Messung durchgeführt. Hierzu wurde das BIA-Messgerät BIACORPUS RX 4000 (BIAC) verwendet. Die Studienteilnehmer ersucht, sämtlichen Schmuck an den Extremitäten abzulegen. Die Messung wurde in liegender Position durchgeführt. Nach Desinfektion der Hände und Füße wurden jeweils 2 Elektroden am rechten Hand- und Fußrücken im Abstand von etwa 5 cm platziert. Nach Anschließen

der Messkabeln wurde die Messung gestartet. Bei der sogenannten einseitigen Messung wird ein symmetrischer Zylinder als Körperform vorausgesetzt. Es werden jeweils die 3 Messwerte Resistanz, Reaktanz und Phasenwinkel ausgegeben. Mithilfe der entsprechenden Formeln und den anthropometrischen Daten können schließlich die einzelnen Parameter der Körperzusammensetzung berechnet werden. Zur Ermittlung der fettfreien Masse, Gesamtkörperfett, Gesamtkörperwasser (extrazellulär und intrazellulär) und der mageren Körpermasse wurden Formeln für unterschiedliche Populationen wie etwa für übergewichtige bzw. adipöse Personen entwickelt. Bei Anwendung der Formeln für eine normalgewichtige Population wird der Körperfettgehalt bei adipösen Personen oftmals unterschätzt. Ebenfalls die Messung des Körperwassers kann aufgrund eines höheren Wasseranteils der fettfreien Masse zu verfälschten Ergebnissen führen, wodurch die fettfreie Masse überschätzt wird [KYLE, et al., 2004].

In der vorliegenden Arbeit werden zur Ermittlung der fettfreien Körpermasse (FFM) die Formel nach Kyle et al. verwendet [KYLE, et al., 2004].

Formel 5: Berechnung der fettfreien Körpermasse:

$$\text{FFM} = -4.104 + (0.518 * \text{Körpergröße in cm}^2 / \text{Resistance}) + (0.231 * \text{Körpergewicht in kg}) + (0.130 * \text{Reactance}) + (4.229 * \text{Geschlecht; m} = 1, \text{ f} = 0)$$

Zur Ermittlung des Körperfettanteils wurde folgende Formel verwendet [KUSHNER, 1992]:

Formel 6: Berechnung der Körperfettmasse (kg):

$$\text{Fettmasse} = \text{Körpergewicht (kg)} - \text{FFM}$$

3.5.2. Laborparameter

Die Bestimmung der laut Studienprotokoll erforderlichen Laborparameter wurde am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik (KIMCL) nach den entsprechenden Kriterien durchgeführt. Ebenso die Referenzbereiche der einzelnen Parameter wurden der Homepage von KIMCL entnommen (siehe nachfolgend).

3.5.2.1 Vitamin D

Für die Untersuchung des Vitamin-D-Versorgungszustandes wurde sowohl das 25(OH)D (nmol/l) als auch 1,25(OH)₂D (pg/ml) bestimmt.

Die Bestimmung von 25(OH)D sowie auch des biologisch aktiven Metabolits 1,25(OH)₂D erfolgt mittels kompetitiven Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA). Im ersten Schritt wird das Vitamin D von seinem Bindeprotein gelöst und an einen polyklonalen Antikörper der Festphase gebunden. Im nächsten Schritt wird ein Isoluminolderivat hinzugefügt, woraufhin durch Blitzlicht die Chemilumineszenz ausgelöst wird und das Vitamin D quantifiziert werden kann [KIMCL, 2016; WALLACE, et al., 2010].

Im Sinne der wissenschaftlichen Publikationen sind folgende Referenzbereiche für Vitamin D festgelegt:

Tabelle 7: Referenzbereich zur Beurteilung des Vitamin D Status (modifiziert nach [KIMCL, 2016])

25(OH)D	75 – 250 nmol/l
1,25(OH) ₂ D	19,9 – 79,3 pg/ml

3.5.2.2 Calcium

Für die quantitative Bestimmung von Calcium im Blutplasma oder –serum wurde eine komplexometrische Methode durchgeführt. Die Bestimmung beruht auf einer Farbreaktion des Calciums mit o-Cresolphthalein-Komplexon in alkalischer Lösung. Dabei wird der Probe ein Puffer sowie das Chromogen, bestehend aus einem o-Cresolphthalein-Komplex, 8-Hydroxychinolin und Salzsäure, hinzugefügt. Infolge der Reaktion in alkalischer Lösung entsteht ein violett gefärbter Calcium-o-Cresolphthalein-Komplex, dessen Farbintensität direkt proportional der Calciumkonzentration ist und photometrisch gemessen werden kann [GINDLER UND KING, 1972; KIMCL, 2016].

Der Referenzbereich von Calcium ist je nach Alter des Patienten wie folgt festgelegt:

Tabelle 8: Referenzbereich von Calcium (modifiziert nach [KIMCL, 2016])

Alter	Referenzbereich
0 – 10 Tage	1,90 – 2,60 mmol/l
11 – 720 Tage	2,25 – 2,75 mmol/l
2 – 12 Jahre	2,20 – 2,70 mmol/l
12 – 18 Jahre	2,10 – 2,55 mmol/l
18 – 59 Jahre	2,15 – 2,50 mmol/l
59 – 90 Jahre	2,20 – 2,55 mmol/l
> 90 Jahre	2,05 – 2,40 mmol/l

Ohne Berücksichtigung des Alters wird ein Serumcalcium-Spiegel von 2,2-2,6 mmol/l als suboptimal beurteilt [PEACOCK, 2010].

3.5.2.3 Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels

Anorganisches Phosphat

Der Phosphathaushalt ist eng mit dem Calciumhaushalt verbunden, weshalb in der Labordiagnostik Calcium und Phosphat stets gemeinsam beurteilt werden. Die Konzentration von Phosphat im Plasma wird als elementarer anorganischer Phosphor angegeben. Eine Hyperphosphatämie findet sich bei Niereninsuffizienz oder Hypoparathyreoidismus. Eine Hypophosphatämie hingegen zeigt sich bei primärem Hyperparathyreoidismus und bei Vitamin D-Mangel [CROOK, 1997].

Die bevorzugte Methode zur Bestimmung von anorganischem Phosphat ist die Molybdat-Reaktion. Der Nachweis beruht auf der Reaktion von Phosphat mit Molybdat zu Molybdophosphorsäure. Durch den Zusatz von Ascorbinsäure als Reduktionsmittel wird Molybdophosphorsäure zu Phosphormolybdänblau reduziert. Die Intensität des Farbstoffes kann schließlich photometrisch gemessen werden [CROOK, 1997].

Der Referenzbereich liegt ab einem Alter von 12 Jahren bei 0,81-1,45 mmol/l. Ein Serumspiegel außerhalb dieses Bereiches wird als suboptimal eingestuft [KIMCL, 2016].

Alkalische Phosphatase (AP)

Die alkalische Phosphatase (AP) kann als Surrogatparameter zur Beurteilung eines hohen oder erniedrigten Knochenumsatzes herangezogen werden. Es gehört zu jenen Serumparametern, die einen Knochenanbau anzeigen. Die Höhe der Gesamt-AP korreliert eng mit der aktiven Knochenbildung [CHRISTENSON, 1997].

Bei der Methode zur Bestimmung der Gesamt-AP handelt es sich um eine enzymkinetische Messung entsprechend den Empfehlungen der „International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory“ (IFCC). In Gegenwart von Magnesium-Ionen katalysiert die AP die Hydrolyse des farblosen p-Nitrophenylphosphat zu Phosphat und dem im alkalischen Bereich gelb gefärbten p-Nitrophenol. Die Farbintensität von p-Nitrophenol, welche mit einem Spektralphotometer bestimmt wird, ist direkt proportional zur Aktivität der AP. Mittels elektrophoretischer Auftrennung wurde ebenfalls die knochenspezifische alkalische Phosphatase (APKN) bestimmt [KIMCL, 2016; MCCOMB UND BOWERS, 1985].

Der Referenzbereich ist abhängig von Alter und Geschlecht und beträgt ab 17 Jahren bei Männern 40-130 U/l und bei Frauen 35-105 U/l. Bei einem Wert außerhalb dieses Rahmens spricht man von suboptimaler Versorgung [COSTA, et al., 2015; KIMCL, 2016]. Erhöhte Werte der Gesamt-AP und der APKN findet man etwa bei primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus oder Osteoporose. Bei diskreten Veränderungen des Knochenstoffwechsels ist die APKN der Gesamt-AP überlegen [CHRISTENSON, 1997].

Osteocalcin

OC als nicht-kollagenes Protein im Knochenstoffwechsel zählt ebenso zu den Knochenanbaumarkern. Erhöhte Werte deuten auf einen verstärkten Knochenumsatz hin. OC wird über die Niere eliminiert, daher ist bei Niereninsuffizienz ein erhöhter Wert

zu verzeichnen sowie auch bei Patienten mit Hyperthyreose und nach Frakturen im Verlauf des Heilungsprozesses. Auf genetischer Ebene wird OC durch Calcitriol gesteuert [CHAPURLAT UND CONFAVREUX, 2016; MÜLLER, et al., 2007].

Die Bestimmung von OC erfolgt über ECLIA, ein Chemilumineszenz-Assay. Es handelt sich bei dieser Methode um einen Sandwich-Immunoassay. Dabei bilden der Analyt in der Serumprobe, ein monoklonaler spezifischer Antikörper und ein monoklonaler Osteocalcin-spezifischer Antikörper, der mit Ruthenium-Komplex markiert ist, einen Sandwich-Komplex. Dieser Komplex wird über Streptavidin-beschichtete Mikropartikel an die Festphase gebunden. Im nächsten Schritt wird die ungebundene Substanz entfernt und eine Spannung angelegt. Die Chemilumineszenz-Emission, die der Osteocalcin-Konzentration im Serum direkt proportional ist, kann schließlich mit dem Photomultiplier gemessen werden [BLACKBURN, et al., 1991].

Abhängig von Geschlecht, Alter und Hormonstatus bei Frauen liegt der Referenzbereich zwischen 2 und 12 ng/ml [KIMCL, 2016; MÜLLER, et al., 2007]. Eine suboptimale Versorgung liegt sowohl bei erhöhten Werten, wie etwa im Zuge eines Gewichts- oder Knochendichteverlustes, als auch bei erniedrigten Werten vor [COSTA, et al., 2015].

N-terminales Prokollagen Typ-I-Propeptid (P1NP)

Die P1NP-Bestimmung im Serum mittels ECLIA eignet sich ebenfalls als biochemischer Marker für die Knochenbildung. Das Prinzip des Elektrochemilumineszenz-Immunoassays wird unter dem Punkt „Osteocalcin“ veranschaulicht. Der Marker ist nicht vollständig knochenspezifisch, da Kollagen Typ I ebenfalls in der Haut gebildet wird. P1NP wird in der Leber metabolisiert, daher wird die Konzentration von der Nierenfunktion nicht beeinflusst [BLACKBURN, et al., 1991; KIMCL, 2016].

Tabelle 9: Referenzbereich von P1NP (modifiziert nach [KIMCL, 2016])

Frauen	
prämenopausal	20 – 75 ng/ml
postmenopausal ohne HRT	28 – 92 ng/ml
perimenopausal oder postmenopausal unter HRT	19 – 82 ng/ml
Männer	
27 – 40 Jahre	26 – 64 ng/ml
40 – 50 Jahre	24 – 67 ng/ml
50 – 60 Jahre	23 – 61 ng/ml
60 – 72 Jahre	16 – 52 ng/ml

HRT...Hormonersatztherapie

Von suboptimaler Versorgung spricht man vorwiegend bei erhöhten Werten, wie sie etwa im Zuge einer Frakturheilung oder einer Therapie mit Parathormon auftreten können [CHRISTENSON, 1997].

C-terminale Telopeptide / β -Crosslaps

Das C-terminale Telopeptid des Typ I Kollagens ist ein spezifischer Marker für abgebautes Knochenkollagen. Erhöhte Werte sind bei gesteigerter Knochenresorption nachweisbar. Als Methode zur Bestimmung der β -Crosslaps kommt ebenfalls ECLIA zur Anwendung.

Der Referenzbereich ist folgendermaßen gegliedert:

Tabelle 10: Referenzbereich von β -Crosslaps (modifiziert nach [KIMCL, 2016])

Frauen	
prämenopausal	0,03 – 0,37 ng/ml
postmenopausal ohne HRT	0,09 – 0,44 ng/ml
perimenopausal oder postmenopausal unter HRT	0,05 – 0,32 ng/ml
Männer	
27 – 40 Jahre	0,09 – 0,46 ng/ml
40 – 50 Jahre	0,08 – 0,44 ng/ml
50 – 60 Jahre	0,08 – 0,35 ng/ml
60 – 72 Jahre	0,06 – 0,26 ng/ml

HRT...Hormonersatztherapie

Bei einer suboptimalen Versorgung findet man hauptsächlich erhöhte Werte, als Zeichen für eine gesteigerte Knochenresorption [CHRISTENSON, 1997].

Parathormon (PTH)

Gemeinsam mit 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol bewirkt PTH die Mobilisierung von Calcium und Phosphor aus dem Knochen. Die Bestimmung von PTH als biochemischer Marker des Knochenstoffwechsels ist daher unvermeidbar. PTH wird ebenfalls wie Osteocalcin und β -Crosslaps mittels ECLIA bestimmt und der Referenzbereich beträgt 15-65 pg/ml [KIMCL, 2016]. Bei einem Wert außerhalb dieses Bereiches spricht man von suboptimaler Versorgung. Etwa bei einem primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus im Zuge eines mangelhaften oder insuffizienten Vitamin D-Versorgungszustandes findet man erhöhte PTH-Werte [CHRISTENSON, 1997].

Die Werte für PTH, Alkalische Phosphatase und Anorganisches Phosphat wurden wegen des engen Zusammenspiels mit Vitamin D und Calcium bei allen Visiten erhoben, während die Parameter OC, P1NP und β -Crosslaps nur zu den Zeitpunkten 0, 1, 3 und 6 bestimmt wurden.

3.5.3. Ernährungs-Schätzprotokoll

Die Erhebung der Ernährungsgewohnheiten erfolgte mittels eines 5-Tage-Schätzprotokolls. Die Patienten wurden ersucht, vor sowie 1, 3 und 6 Monate nach dem bariatrischen Eingriff jeweils über einen 5-tägigen Zeitraum ein Ernährungs-Schätzprotokoll zu führen. Die Protokolle waren für die prä- und postoperative Vergleichbarkeit der Nährstoffaufnahme sowie dessen Einfluss auf relevante Parameter des Knochenstoffwechsels entscheidend.

Die Patienten wurden im Vorfeld der Studie eingehend über die Führung eines Schätzprotokolls informiert. Innerhalb der 5 Tage waren alle Lebensmittel, Getränke und etwaige Supplemente wie Eiweißpulver in genauen Mengenangaben, alternativ in Haushaltsangaben, zu dokumentieren.

Die Auswertung der Protokolle erfolgte mittels „nut.s nutritional software“, ein Software-Programm zur Nährwertberechnung und Evaluierung von Ernährungsprotokollen. Die Nährwerte und Portionsgrößen beruhen auf dem Bundeslebensmittelschlüssel (Max Rubner-Institut, Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe).

Um den Einfluss des Ernährungsverhaltens auf die Parameter des Knochenstoffwechsels zu prüfen, wurde bei der Auswertung das Hauptaugenmerk auf die hierfür relevanten Nährstoffe, die Vitamin D- und Calciumaufnahme, gelegt.

3.6. Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse der Daten wurde das Programm IBM SPSS Statistics für Mac, Version 21.0, verwendet. Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde zusätzlich Microsoft Excel für Mac 2011 verwendet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet und alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Die explorative Datenanalyse wurde mittels deskriptiver Statistik und schließender Statistik (univariat und multivariat) durchgeführt.

Die Beschreibung kategorialer Variablen erfolgte mittels Häufigkeiten und Prozentsätzen. Für die Darstellung der metrischen Variablen wurden jeweils der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Die graphische Darstellung zum Vergleich der metrischen Variablen erfolgte mittels Boxplot oder Histogramm.

Die Normalverteilung der Daten wurde nach einer visuellen Überprüfung durch Boxplot oder Fehlerbalkendiagramm mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests festgestellt. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurden nichtparametrische Tests, wie Mann-Whitney-U-Test oder Wilcoxon-Test, durchgeführt. Bei Normalverteilung der Daten wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben und Chi-Quadrat-Test verwendet.

Für die Überprüfung des Zeit- und Gruppenunterschieds (Vitamin D-Versorgung, Geschlecht, Altersgruppen, Hormonstatus) der Knochenstoffwechselfparameter im Serum und der Energie- sowie Nährstoffaufnahme wurde ein lineares gemischtes Modell (linear mixed model) verwendet. Um Unterschiede in den einzelnen Gruppen ohne Berücksichtigung des Zeitverlaufs zu bestimmen, wurde eine univariate Varianzanalyse durchgeführt. Das Post Hoc-Verfahren Bonferroni wurde für den Vergleich innerhalb einer Gruppe eingesetzt. Für den prä- und postoperativen Datenvergleich der DEXA-Messergebnisse wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung verwendet.

Korrelationen wurden zur Überprüfung eines linearen Zusammenhangs von zwei oder mehreren Variablen berechnet. Diese wurden anhand der Korrelation nach Pearson berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten

Tabelle 11: Anthropometrische Parameter präoperativ

	n	MW	SD
Alter	50	42,4	12,7
BMI (kg/m²)	50	43,8	4,3
Gewicht (kg)	50	120,1	13,2
Bauchumfang (cm)	49	127,4	10,6
Körperfettanteil (%)	49	45,8	7,3
Körperfettanteil (kg)	49	55,0	10,5
Lean body mass LBM (kg)	49	95,3	12,8
Phasenwinkel (°)	49	6,0	0,6

MW...Mittelwert, SD...Standardabweichung; Körperfettanteil, LBM und Phasenwinkel durch BIA ermittelt

Unterteilt nach Geschlecht betrug der mittlere BMI bei Frauen vor der Operation $44,3 \pm 4,3$ kg/m² und bei Männern $41,6 \pm 3,5$ kg/m². Demzufolge wiesen 100% der Teilnehmer Adipositas Grad III auf. Das Körpergewicht vor der Operation betrug bei Frauen im Mittel $117,6 \pm 12,5$ kg und bei Männern $130,0 \pm 11,3$ kg. Hinsichtlich des BMI und des Körpergewichts gab es trotz tendenziell höheren Werten bei weiblichen Studienteilnehmern keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen.

Hinsichtlich des Hormonstatus der weiblichen Studienteilnehmer befanden sich 56% im prämenopausalen Stadium und 24% im postmenopausalen Stadium. Bezüglich des Nikotinabusus gaben 16% der Patienten an, Raucher zu sein. Bei 78% der Studienteilnehmer war vor der Operation eine regelmäßige Medikamenteneinnahme erforderlich. Die folgende graphische Darstellung (*Abbildung 7*) verdeutlicht die Prävalenz von Komorbiditäten vor der OLGB-Operation im Patientenkollektiv:

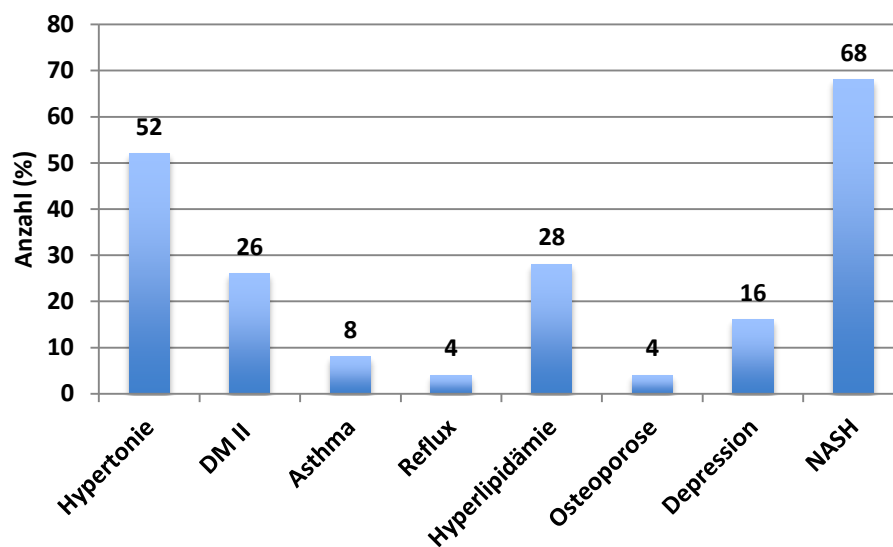


Abbildung 7: Komorbiditäten vor dem OLGB und deren Häufigkeit (%) in der Studienpopulation (DM II...Diabetes mellitus Typ II; NASH...nicht-alkoholische Steatohepatitis)

Von den 50 eingeschlossenen Patienten gab es in Summe 7 Dropouts (*Abbildung 8*). Die Gründe hierfür waren eine andere Operationsmethode als ein OLGB (4 Patienten) oder ein freiwilliges Ausscheiden aus der Studie ohne Angabe von Gründen (3 Patienten).

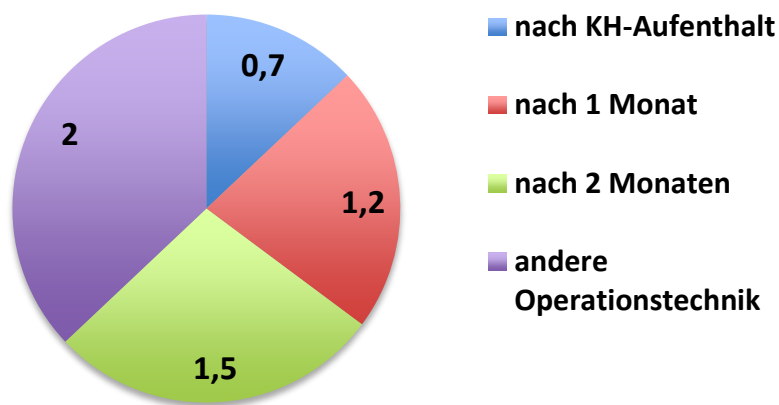


Abbildung 8: Drop-Outs in % nach Zeitpunkt des Ausstiegs sortiert

Um zwischen den Gruppen auch im Zeitverlauf unterscheiden zu können, wurden die erhobenen Daten in 8 Zeitpunkte, gemäß Studienablauf, unterteilt (*Abbildung 9*).

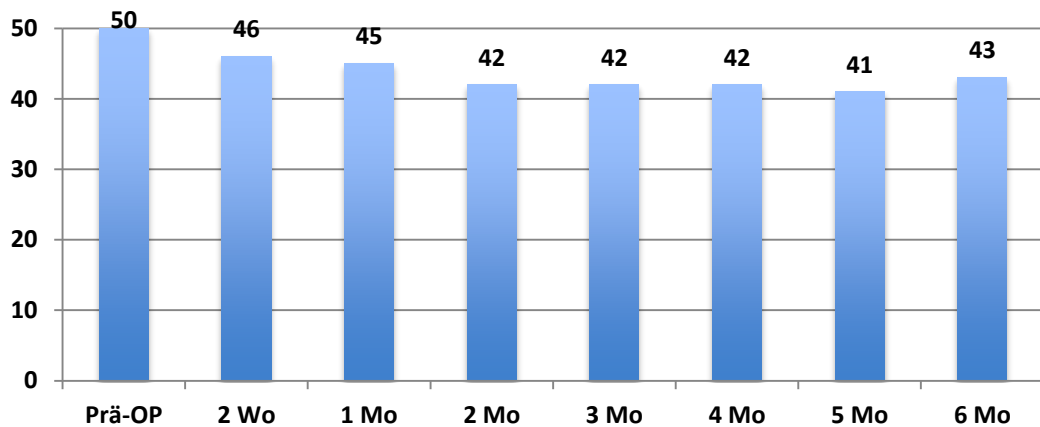


Abbildung 9: Gruppeneinteilung und Anzahl (n) der Patienten im Zeitverlauf

4.2. Vergleich anthropometrischer Parameter prä- und postoperativ

In der folgenden Tabelle wird der zeitliche Verlauf der in *Tabelle 12* angeführten anthropometrischen Daten vor und nach der Magenbypass-Operation dargestellt.

Tabelle 12: Anthropometrische Parameter präoperativ (Prä-OP), 1, 3 und 6 Monate postoperativ (Post-OP)

	Prä-OP n = 47	1 Mo Post-OP n = 44	3 Mo Post-OP n = 42	6 Mo Post-OP n = 41
BMI (kg/m²)	43,7 ± 4,2	39,8 ± 4,1	36,0 ± 3,7	31,8 ± 3,6**
Gewicht (kg)	121,2 ± 12,7	109,9 ± 11,9	98,8 ± 10,7	87,6 ± 10,7**
Bauchumfang (cm)	127,4 ± 10,5	121,4 ± 8,6	112,5 ± 9,9	101,7 ± 7,4**
Körperfettanteil (%)	45,9 ± 7,4	44,3 ± 7,2	40,3 ± 8,2	34,7 ± 9,0**
Körperfettanteil (kg)	55,0 ± 10,5	48,7 ± 10,0	39,9 ± 9,9	30,5 ± 9,5**
Lean Body Mass LBM (kg)	65,3 ± 12,8	f	f	56,7 ± 9,9*
Phasenwinkel (°)	6,0 ± 0,6	5,6 ± 0,6	5,1 ± 0,6	5,0 ± 0,7**

MW...Mittelwert, SD...Standardabweichung, f...Daten nicht erhoben; Körperfettanteil, LBM und Phasenwinkel durch BIA ermittelt; Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung; signifikanter Unterschied: Prä vs. 6 Mo: *p<0,05; **p<0,001

Wie aus der oben dargestellten Tabelle ersichtlich ist, sind die Parameter BMI, Körpergewicht und Bauchumfang sowie auch Körperfettanteil, LBM und der Phasenwinkel im postoperativen Verlauf signifikant gesunken ($p < 0,05$).

In *Abbildung 10* ist der prozentuale Gewichtsverlust unterteilt in Altersklassen dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant (6 Mo: $p = 0,054$), dennoch ist auch hier eine tendenzielle Abnahme des prozentualen Gewichtsverlustes mit zunehmendem Alter erkennbar.

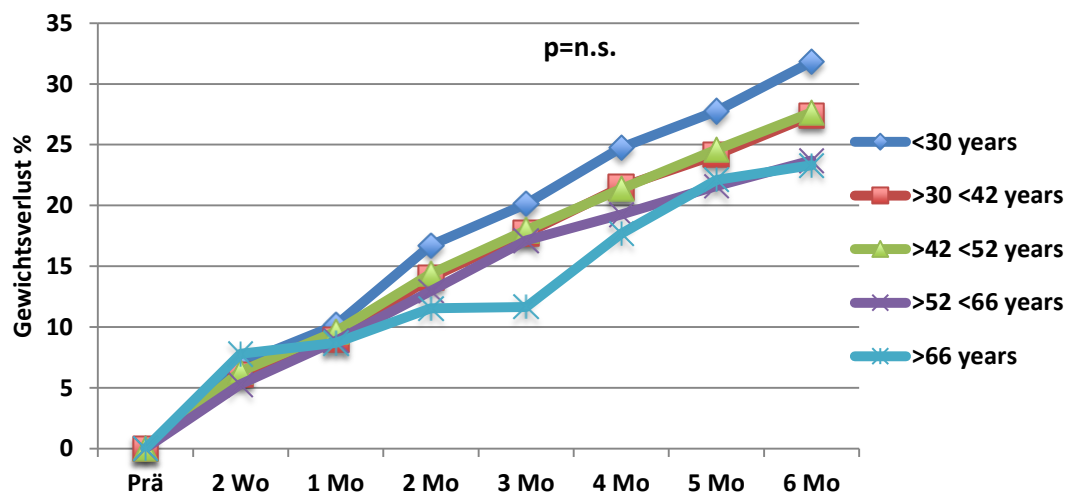


Abbildung 10: Altersspezifischer prozentualer Gewichtsverlust prä- und postoperativ

6 Monate nach dem OLGB befanden sich 67,9% der Studienteilnehmer im Bereich der Adipositas Grad I, die restlichen im Bereich der Adipositas Grad II.

4.3. Analyse der Vitamin D- und Calciumversorgung

Die Serumkonzentration von 25(OH)D und Calcium wurde an allen Untersuchungszeitpunkten erhoben (*Tabelle 13*).

Tabelle 13: Serumspiegel 25(OH)D und Calcium Prä-OP, 1-6 Monate Post-OP

MW ± SD	Prä-OP n = 50	2 Wo n = 45	1 Mo n = 45	2 Mo n = 42	3 Mo n = 43	4 Mo n = 41	5 Mo n = 41	6 Mo n = 50
25(OH)D nmol/l	39,0 ± 14,4	42,6 ± 16,0	44,7 ± 19,6	50,5 ± 16,5	58,9 ± 18,6	58,5 ± 19,7	63,2 ± 23,0	61,7 ± 21,8
Calcium mmol/l	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1

MW...Mittelwert, SD...Standardabweichung

Entsprechend den Einschlusskriterien lag präoperativ bei 100% der Studienteilnehmer ein Mangel (< 50 nmol/l) bzw. suboptimaler Versorgungszustand (50-74,9 nmol/l) an 25(OH)D vor. Sechs Monate postoperativ war infolge der Supplementation mit Vitamin D₃ bei 13 Studienteilnehmern ein Wert im Normbereich (≥ 75 nmol/l) zu verzeichnen (*Abbildung 11*). Von jenen 13 Personen waren 7 in der Interventionsgruppe und erhielten demnach das Prüfpräparat mit 3x100000 IE Vitamin D₃. Nach dem ersten Monat postoperativ starteten die Patienten mit der Einnahme der Oleovit D₃-Tropfen. 16% der Studienteilnehmer (n=8) gaben im Rahmen des Anamnesegesprächs an, bereits vor der Operation Vitamin D-Supplemente, jedoch in einem kurzen Zeitrahmen bzw. in geringer Dosierung, genommen zu haben.

Präoperativ sowie 1, 3 und 6 Monate nach der Operation wurden die Patienten zusätzlich zur Sonnenlichtexposition befragt, um das Ausmaß der endogenen Vitamin D-Synthese abzuschätzen. Die Anzahl der Stunden im Sonnen- bzw. Tageslicht betrug präoperativ im Mittel 13,7 Stunden und 6 Monate postoperativ im Mittel 15,3 Stunden. 26% gaben an, in der besagten Zeit Sonnenschutzcreme zu verwenden. Einen regelmäßigen Solariumbesuch verneinten 92% der Studienteilnehmer.

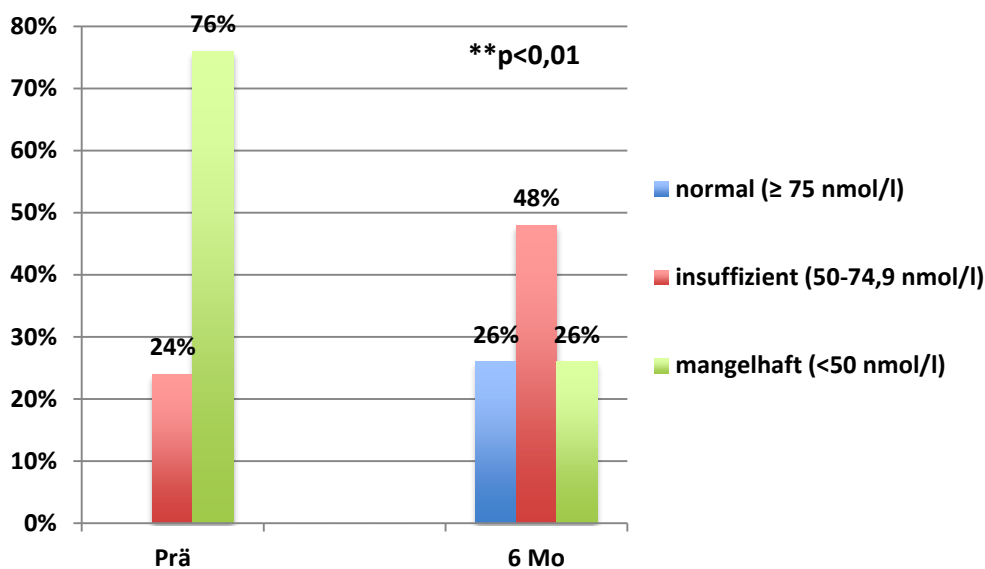


Abbildung 11: 25(OH)D-Versorgung vor und 6 Monate nach dem OLGB

Die biologisch aktive Form von Vitamin D, das 1,25(OH)₂-Vitamin D, war vor der Operation bei 94% (n = 46) im Normbereich. Bedingt durch den sekundären Hyperparathyreoidismus, wodurch die renale 1 α -Hydroxylase aktiviert ist, bleibt der Spiegel von 1,25(OH)₂D auch bei niedrigen 25(OH)D-Werten noch lange Zeit im Normbereich. Erst wenn kein Substrat mehr für das Enzym 1 α -Hydroxylase vorhanden ist, sinkt auch der Calcitriol-Wert ab. Aus diesem Grund ist der 1,25(OH)₂D-Serumspiegel nicht geeignet, einen Vitamin D-Mangel im Zielgewebe zu diagnostizieren [HOLICK, et al., 2011]. Der Serumspiegel von 1,25(OH)₂D ist nach 6 Monaten von 46,9 $\pm$ 16,2 pg/ml auf 63,3 $\pm$ 17,0 pg/ml angestiegen.

Das Serumcalcium hat sich im Zeitverlauf nicht signifikant verändert. Vor der bariatrischen Operation lagen 96% der Studienteilnehmer im Normbereich und 4% im suboptimalen Bereich. Keiner der Patienten nahm vor der Operation ein reines Calciumpräparat. Ein Kombinationspräparat aus Calcium und Vitamin D nahmen 2% (n=1), jedoch auch hier nur über einen kurzen Zeitraum.

Die Adhärenz der Studienteilnehmer zur Vitamin D-Substitution lag 1 Monat nach dem OLGB, zu Beginn der Einnahme, bei 95,6% (n=43). Im weiteren Studienverlauf hat sich die Adhärenz verringert und betrug nach 6 Monaten nur mehr 60,5% (n=26).

4.4. Knochenstoffwechselfparameter

Die folgenden in *Tabelle 14* dargestellten Knochenstoffwechselfparameter wurden im Rahmen der Laboruntersuchungen erhoben.

Tabelle 14: Deskriptive Übersicht der Knochenstoffwechselfparameter im Serum Prä-OP und 1, 3, 6 Monate postoperativ

		Prä-OP n = 50	1 Mo n = 45	3 Mo n = 43	6 Mo n = 50
Parathormon (pg/ml)	MW ± SD	48,7 ± 14,3	53,6 ± 17,8	56,1 ± 22,2	51,1 ± 19,9
	normal	92,0 %	76,7 %	74,4 %	81,4 %
	suboptimal	8,0 %	23,3 %	25,6 %	18,6 %
Alkalische Phosphatase (U/l)	MW ± SD	77,4 ± 19,3	77,7 ± 22,5	83,3 ± 30,2	87,4 ± 30,4
	normal	90,0 %	93,3 %	90,5 %	86,0 %
	erniedrigt	2,0 %	2,2 %	0,0 %	0,0 %
	erhöht	8,0 %	4,4 %	9,5 %	14,0 %
Knochen spez. alk. Phosphatase (%)	MW ± SD	13,5 ± 4,2	12,6 ± 5,2	14,1 ± 5,3	15,7 ± 6,4
Osteocalcin (ng/ml)	MW ± SD	18 ± 6,6	20,5 ± 6,7	28,4 ± 10	36 ± 11,4
	normal	76,0 %	90,5 %	78,6 %	59,5 %
	suboptimal	24,0 %	9,5 %	21,4 %	40,5 %
N-terminales Prokollagen Typ-I-Propeptid (P1NP) (ng/ml)	MW ± SD	49 ± 22,3	57,1 ± 22,0	65,7 ± 23,0	81,6 ± 27,8
	normal	87,0 %	81,0 %	67,5 %	55,0 %
	suboptimal	13,0 %	19,0 %	32,50 %	45,0 %
C-terminale Telopeptide / β-Crosslaps (ng/ml)	MW ± SD	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,2
	normal	74,0 %	9,5 %	2,4 %	2,4 %
	suboptimal	26,0 %	90,5 %	97,6 %	97,6 %
Anorganisches Phosphat (mmol/l)	MW ± SD	1 ± 0,2	1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1
	normal	88,0 %	97,8 %	100,0 %	97,7 %
	suboptimal	12,0 %	2,2 %	0,0 %	2,3 %

MW...Mittelwert, SD...Standardabweichung

Um den Einfluss von Vitamin D auf die einzelnen Knochenstoffwechselfparameter nach einem bariatrischen Eingriff zu prüfen, wurden die folgenden Tests jeweils unter Berücksichtigung der Vitamin D-Versorgung durchgeführt. Dazu wurden die Probanden

in 3 Gruppen, Vitamin D-Status normal ($25(\text{OH})\text{D} \geq 75 \text{ nmol/l}$), insuffizient ($25(\text{OH})\text{D}$ 50-74,9 nmol/l) und mangelhaft ($25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/l}$), unterteilt. Ein Wert für die jahreszeitlich bedingte Fluktuation der endogenen Vitamin D-Synthese, die mit der Zahl der monatlichen Sonnenstunden korreliert, wurde ebenfalls in die nachfolgenden Tests miteinbezogen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Vitamin D-Gruppen konnte beim biochemischen Knochenmarker Parathormon nachgewiesen werden. Der Parathormonspiegel (pg/ml) war ab der 2. Woche nach dem OLGB innerhalb der Gruppe mit normalem Vitamin D-Versorgungszustand signifikant niedriger ($p < 0,001$) als in jener Gruppe mit insuffizientem/mangelhaftem Vitamin D-Spiegel. In *Abbildung 12* ist der Gruppenunterschied grafisch dargestellt.

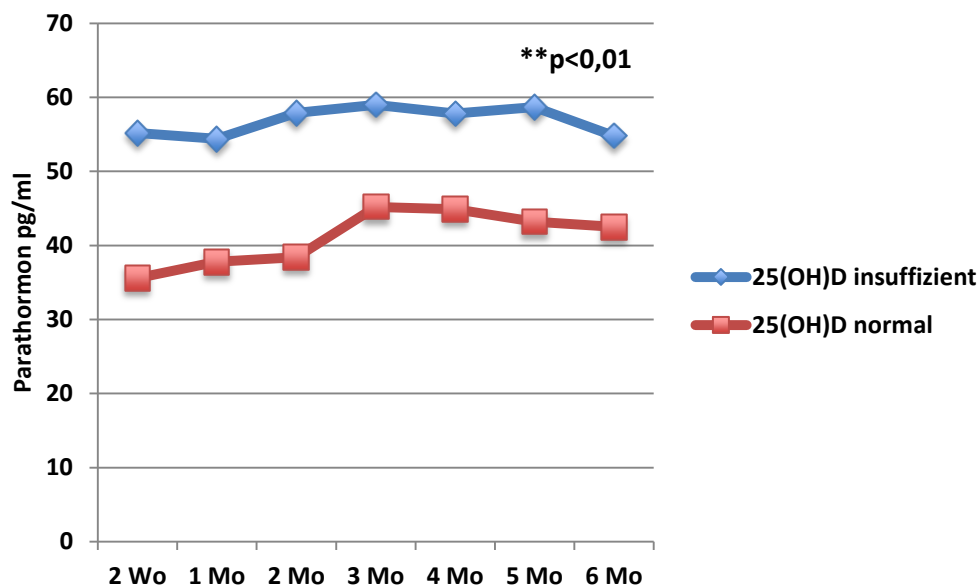


Abbildung 12: Vergleich PTH-Verlauf zwischen 25(OH)D insuffizient/mangelhaft normal

Die alkalische Phosphatase zeigte trotz nicht signifikanter Ergebnisse deutlich erhöhte Konzentrationen bei jenen Studienteilnehmern mit mangelhaftem/insuffizientem 25(OH)D-Spiegel. Dasselbe Ergebnis mit tendenziell niedrigeren Konzentrationen bei einem Vitamin D₃-Spiegel $< 75 \text{ nmol/l}$ wurde bei den Parametern Osteocalcin und P1NP

beobachtet (*Tabelle 15*). Der Serumspiegel von anorganischem Phosphat und β -Crosslaps war zwischen den Gruppen annähernd ausgeglichen.

Tabelle 15: Vergleich der Parameter Alkalische Phosphatase, Osteocalcin und P1NP zwischen den Gruppen 25(OH)D insuffizient/mangelhaft und 25(OH)D normal

			1 Mo n = 45	3 Mo n = 43	6 Mo n = 50
			MW $\pm$ SD		
Alkalische Phosphatase (U/l)	25(OH)D	normal	77,2 $\pm$ 21,8	83,9 $\pm$ 31,7	88,6 $\pm$ 31,8
		insuffizient	60 $\pm$ 12,7	80,9 $\pm$ 24,1	84,7 $\pm$ 28,1
Osteocalcin (ng/ml)	25(OH)D	normal	20,5 $\pm$ 6,8	28,7 $\pm$ 9,9	36,7 $\pm$ 10,4
		insuffizient	20,8 $\pm$ 6,3	27,3 $\pm$ 11,1	34,3 $\pm$ 13,8
P1NP (ng/ml)	25(OH)D	normal	57,8 $\pm$ 22,3	66,8 $\pm$ 23,9	83,8 $\pm$ 28,7
		insuffizient	43,5 $\pm$ 6,4	61 $\pm$ 19,7	76,5 $\pm$ 25,8

P1NP...N-terminales Prokollagen Typ-I-Propeptid

Die Parameter Osteocalcin ($p < 0,001$), P1NP ($p < 0,001$), β -Crosslaps ($p < 0,001$) und alkalische Phosphatase ($p < 0,05$) haben sich im Zeitverlauf signifikant verändert. Die Konzentration von intaktem Parathormon und anorganischem Phosphat war zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich (*Tabelle 14*).

In *Abbildung 13* wird ein signifikanter Anstieg der Knochenformationsmarker, die von den Osteoblasten freigesetzt werden, veranschaulicht. Der Phosphatspiegel ist ebenfalls angestiegen und war 6 Monate postoperativ bei 97,7% mit durchschnittlich $1,1 \pm 0,1$ mmol/l dennoch im Normbereich.

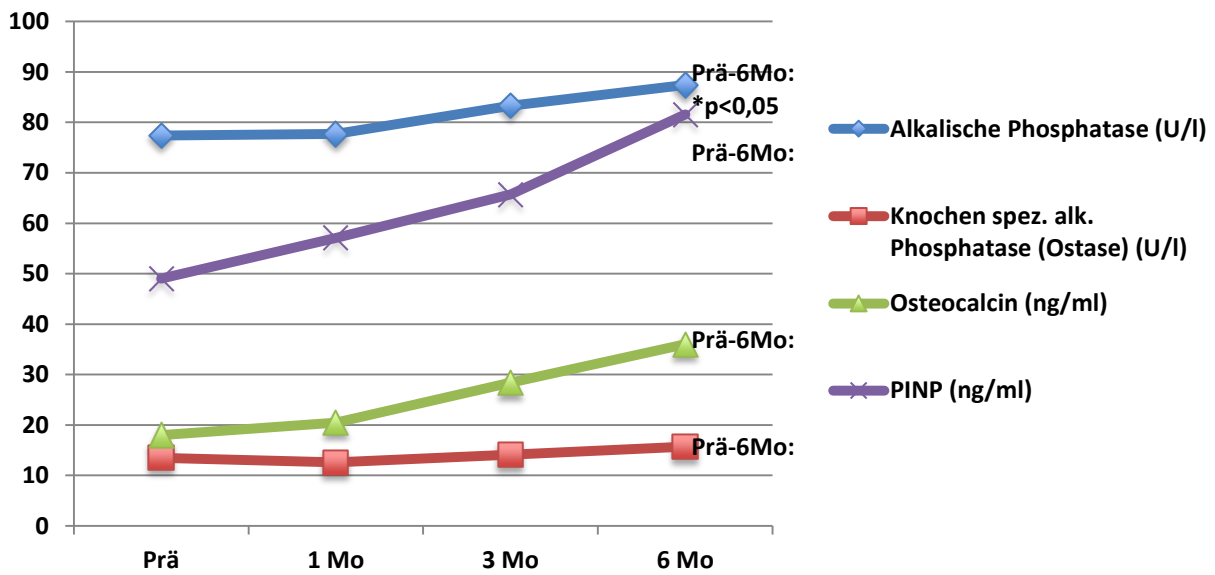


Abbildung 13: Übersicht der Knochenanbaumarker im Zeitverlauf

Als Knochenabbaumarker, welche von den Osteoklasten gebildet werden, wurden im Rahmen der Blutuntersuchungen nur die C-terminalen Telopeptide (β -Crosslaps) bestimmt. In der nachfolgenden *Abbildung 14* ist der signifikante Anstieg der β -Crosslaps im postoperativen Verlauf des OLGB dargestellt.

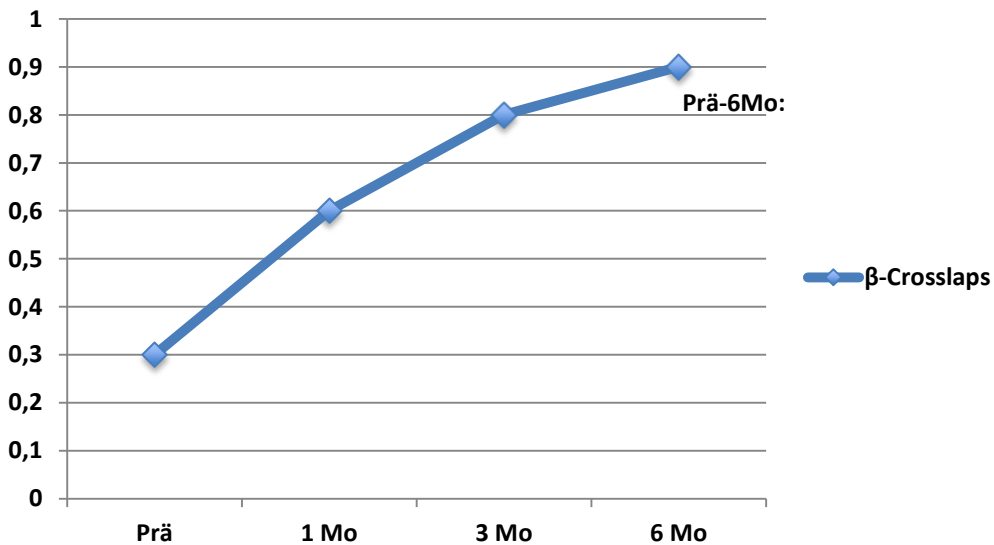


Abbildung 14: Übersicht des Knochenabbaumarkers β -Crosslaps im Zeitverlauf

Zwischen den oben dargestellten Knochenanbaumarkern wurde größtenteils eine hochsignifikante Korrelation ($p < 0,001$) beobachtet als auch zwischen den Knochenanbaumarkern, mit Ausnahme der Alkalischen Phosphatase, und den C-terminalen Telopeptiden. Ein starker positiver Zusammenhang fand sich hingegen nur zwischen AP und APKN, zwischen OC und P1NP und zwischen OC und β -Crosslaps (Tabelle 16).

Tabelle 16: Korrelationen nach Pearson zwischen Knochenanbaumarkern und Knochenabbaumarkern

	AP	APKN	OC	P1NP	β -Crosslaps
AP	1	0,80**	0,23**	0,17*	0,11
APKN	0,80**	1	0,30**	0,37**	0,22**
OC	0,23**	0,30**	1	0,71**	0,80**
P1NP	0,17*	0,37**	0,71**	1	0,63**
β -Crosslaps	0,11	0,22**	0,80**	0,63**	1

AP...Alkalische Phosphatase, APKN...Knochenspezifische Alkalische Phosphatase, OC...Osteocalcin, P1NP...N-terminales Prokollagen Typ-I-Propeptid, β -Crosslaps...C-terminale Telopeptide; signifikanter linearer Zusammenhang: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Der Verlauf von Parathormon, welches eng mit der Calcium- und Calcitriolkonzentration korreliert, ist in *Abbildung 15* ersichtlich. Nach anfänglich steigender Tendenz nimmt die PTH-Konzentration in den Monaten 4-6 postoperativ – bei gleichzeitig steigender Calcitriol-Konzentration – kontinuierlich ab. Es zeigte sich eine inverse hochsignifikante, jedoch schwache Korrelation zwischen PTH und 25(OH)D ($r = -0,31$; $p < 0,001$), welche ebenfalls in der folgenden Abbildung veranschaulicht wird.

Der Calciumspiegel im Serum ist über die komplette Studiendauer konstant geblieben und betrug im Mittel $2,3 \pm 0,1$ mmol/l.

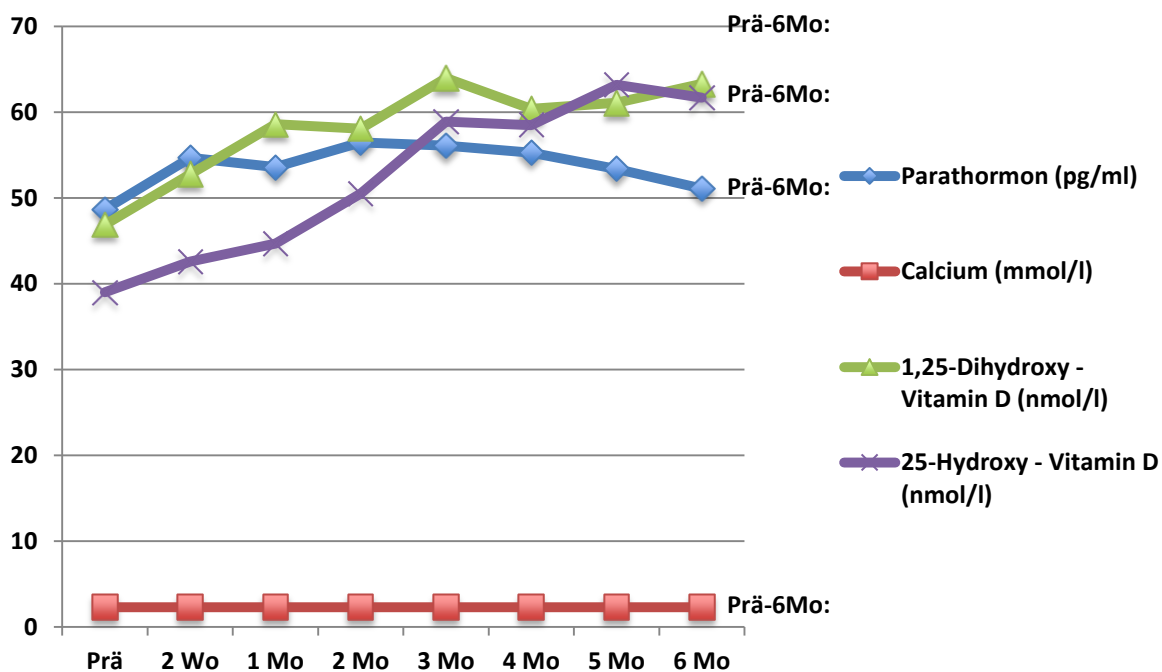


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der Parameter Parathormon, Calcium, 1,25(OH)₂D und 25(OH)D

Hinsichtlich des 1,25(OH)₂D wurde kein Zeitunterschied, jedoch ein signifikanter Gruppenunterschied (25(OH)D normal und insuffizient/mangelhaft) ($p < 0,05$) festgestellt. In *Abbildung 15* ist jedoch ebenfalls eine steigende Tendenz im Zeitverlauf deutlich erkennbar.

4.5. Vergleich prä- und postoperativer Daten der DEXA-Messung

Die DEXA-Messung wurde jeweils vor der Operation und 6 Monate postoperativ an den Studienteilnehmern durchgeführt. Insgesamt wurde präoperativ bei 2 Patienten (je ein weiblicher und ein männlicher Studienteilnehmer) Osteoporose diagnostiziert. Die weibliche Studienteilnehmerin befand sich im postmenopausalen Stadium.

4.5.1. Körperzusammensetzung

Im Rahmen der DEXA-Messung wurde ergänzend zu den monatlich durchgeführten BIA-Messungen ebenfalls die Körperzusammensetzung der Studienteilnehmer untersucht. In der folgenden Tabelle ist die Veränderung der einzelnen Parameter, bedingt durch den bariatrischen Eingriff, dargestellt.

Tabelle 17: Vergleich der Körperzusammensetzung prä-OP und 6 Monate post-OP (DEXA)

	Prä	6 Mo
BMC (g)	2286,1 ± 360,2	2284,4 ± 366,2
Fettmasse (kg)	51,0 ± 8,9	29,8 ± 8,1**
Fettmasse (%)	42,8 ± 6,2	33,9 ± 7,9**
LBM (kg)	65,6 ± 11,1	55,7 ± 9,4**
Gesamtmasse (kg)	118,8 ± 12,6	87,8 ± 10,4**

BMC...Bone Mineral Content, LBM...Lean Body Mass (magere Körpermasse);

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung;

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung; signifikanter Unterschied: Prä vs. 6 Mo: *p<0,05;

**p<0,001

Ein Vergleich zwischen den Patienten, die 6 Monate nach der OP weiterhin einen Vitamin D-Mangel (25(OH)D < 50 nmol/l) bzw. insuffizienten Versorgungszustand (25(OH)D 50-74,9 nmol/l) hatten und jenen, die durch die Studienmedikation und Supplementation im Normbereich (25(OH)D > 75 nmol/l) lagen, ergab keinen signifikanten Unterschied in den oben angeführten Parametern.

4.5.2. Ganzkörpermessung der Knochendichte

Tabelle 18: Vergleich der Ganzkörpermessung prä-OP und 6 Monate post-OP (DEXA)

BMD (g/cm ²)	Prä	6 Mo
Arm links	0,77 ± 0,09	0,75 ± 0,07
Arm rechts	0,76 ± 0,08	0,76 ± 0,08
Rippenbogen links	0,78 ± 0,3	0,70 ± 0,24
Rippenbogen rechts	0,71 ± 0,09	0,66 ± 0,08*
Brustwirbelsäule BWS	0,76 ± 0,11	0,72 ± 0,1
Lendenwirbelsäule LWS	1,05 ± 0,2	1 ± 0,18
Becken	1,28 ± 0,17	1,21 ± 0,14*
Bein links	1,16 ± 0,11	1,18 ± 0,11
Bein rechts	1,18 ± 0,1	1,21 ± 0,12
BMD Total	1,12 ± 0,09	1,12 ± 0,09
T-Score Total	0,02 ± 0,97	0,06 ± 0,92
Z-Score Total	0,55 ± 1,02	0,63 ± 0,99

BMD...Bone Mineral Density, Angabe in g/cm²

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung; signifikanter Unterschied: Prä vs. 6 Mo: *p<0,05;

**p<0,001

Im Vorfeld des bariatrischen Eingriffs wurden 35% der Patienten als osteopenisch (n=13) bzw. osteoporotisch (n=2) eingestuft. Sechs Monate nach dem OLGB wiesen 32% osteopenischen (n=12) bzw. osteoporotischen (n=1) Charakter auf. Von den betroffenen Studienteilnehmern waren 60% weiblich.

Wie in *Tabelle 18* ersichtlich, besteht in den Messregionen Becken und Rippenbogen rechts ein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen vor und 6 Monate nach der OP. Die restlichen Parameter waren nicht signifikant. Mit Ausnahme der Beine, T-Score und Z-Score wurde jedoch in allen Parametern eine tendenzielle Abnahme der Knochenmineraldichte nach dem bariatrischen Eingriff festgestellt.

4.5.3. Linker Unterarm

Bei der Messung des Unterarms wurde die Knochendichte des ultradistalen Radius, des middistalen Radius und des distalen Drittels bestimmt. In der folgenden Tabelle werden die Werte für die Knochenmineraldichte der einzelnen Messregionen sowie T- und Z-Score zu beiden Messzeitpunkten dargestellt.

Tabelle 19: Vergleich der Knochenmineraldichte (g/cm²), T-Score und Z-Score in der Messregion linker Unterarm prä-OP und 6 Monate post-OP

	Prä	6 Mo
BMD ultra-distal	0,56 ± 0,64	0,46 ± 0,09
BMD mid-distal	0,72 ± 0,78	0,60 ± 0,06
BMD 1/3	0,67 ± 0,07	0,67 ± 0,07
BMD Total	0,58 ± 0,06	0,58 ± 0,06
T-Score ultra-distal	0,34 ± 0,95	0,36 ± 0,92
T-Score mid-distal	-0,32 ± 0,97	-0,26 ± 0,96
T-Score 1/3	-0,61 ± 0,98	-0,49 ± 0,97
T-Score Total	-0,21 ± 0,95	-0,15 ± 0,95
Z-Score ultra-distal	0,77 ± 0,99	0,82 ± 0,92
Z-Score mid-distal	0,22 ± 1,1	0,33 ± 1,04
Z-Score 1/3	-0,07 ± 1,09	0,09 ± 1,07
Z-Score Total	0,3 ± 1,05	0,43 ± 1,02

BMD...Bone Mineral Density, Angabe in g/cm²;

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung;

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung; signifikanter Unterschied: Prä vs. 6 Mo: *p<0,05;

**p<0,001

Die Knochendichte hat sich über die ersten 6 Monate postoperativ in allen Regionen des Unterarmes minimal verringert oder blieb unverändert, während sich die T- und die Z-Werte in allen Regionen erhöht und demnach verbessert haben. Der Einfluss der Vitamin D-Versorgung auf die Knochendichte des Unterarmes ist nicht signifikant.

Die Gesamtknochendichte wurde vor dem Eingriff bei 23 % der Studienteilnehmer als suboptimal eingestuft, während bei der zweiten postoperativen Messung nur mehr 20% im suboptimalen Bereich lagen.

4.5.4. Lendenwirbelsäule

Die Messung an der LWS erfolgte an den Wirbeln L1 bis L4. In der nachfolgenden Tabelle werden die erhobenen Daten im Zeitverlauf dargestellt.

Tabelle 20: Vergleich der Knochenmineraldichte (g/cm^2), T-Score und Z-Score in der Messregion Lendenwirbelsäule prä-OP und 6 Monate post-OP

	Prä	6 Mo
BMD L1	$1 \pm 0,15$	$0,97 \pm 0,16$
BMD L2	$1,08 \pm 0,16$	$1,07 \pm 0,15$
BMD L3	$1,08 \pm 0,22$	$1,33 \pm 1,52$
BMD L4	$1,11 \pm 0,17$	$1,12 \pm 0,17$
BMD Total	$1,08 \pm 0,14$	$1,07 \pm 0,13$
T-Score L1	$0,5 \pm 1,47$	$0,28 \pm 1,49$
T-Score L2	$0,35 \pm 1,61$	$0,24 \pm 1,44$
T-Score L3	$0,12 \pm 1,41$	$0,06 \pm 1,25$
T-Score L4	$-0,12 \pm 1,63$	$-0,03 \pm 1,51$
T-Score Total	$0,23 \pm 1,41$	$0,16 \pm 1,28$
Z-Score L1	$0,93 \pm 1,53$	$0,74 \pm 1,51$
Z-Score L2	$0,83 \pm 1,66$	$0,74 \pm 1,47$
Z-Score L3	$0,6 \pm 1,44$	$0,57 \pm 1,26$
Z-Score L4	$0,36 \pm 1,69$	$0,49 \pm 1,62$
Z-Score Total	$0,71 \pm 1,49$	$0,66 \pm 1,37$

BMD...Bone Mineral Density, Angabe in g/cm^2

Werte angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung; signifikanter Unterschied: Prä vs. 6 Mo: * $p < 0,05$;

** $p < 0,001$

Wie aus *Tabelle 20* ersichtlich, haben sich ähnlich der Ergebnisse im linken Unterarm die Parameter der Lendenwirbelsäule über die ersten 6 Monate nach der Operation nur minimal und somit nicht signifikant verändert. Der Einfluss von Vitamin D ist ebenfalls nicht signifikant, jedoch war die Knochendichte im Bereich L4 bei jenen Patienten mit normalem Vitamin D-Serumspiegel ($< 75 \text{ nmol/l}$) tendenziell höher ($1,17 \pm 0,23 \text{ g/cm}^2$ vs. $1,09 \pm 0,12 \text{ g/cm}^2$). Die T- und Z-Werte der einzelnen Kompartimente haben sich im postoperativen Verlauf mit Ausnahme vom Wirbel L4 verringert. Bezüglich der

Knochenmineraldichte gab es in den Bereichen L3 und L4 einen geringfügigen Anstieg, ansonsten jedoch eine leichte Reduktion.

Die Gesamtknochendichte der LWS wurde präoperativ bei 26% als suboptimal eingestuft. Nach 6 Monaten reduzierte sich dieser Wert auf 20%.

4.5.5. Linkes Hüftgelenk

Bei der Knochendichtemessung der Hüfte wurden die Regionen Oberschenkelhals, Trochanter major, der intertrochantäre Bereich und das Ward-Dreieck gemessen. Die folgende Tabelle zeigt einen Datenvergleich zu beiden Messzeitpunkten in allen Messregionen des linken Hüftgelenks.

Tabelle 21: Vergleich der Knochenmineraldichte (g/cm²), T-Score und Z-Score in der Messregion linkes Hüftgelenk prä-OP und 6 Monate post-OP

	Prä	6 Mo
BMD Schenkelhals	0,91 ± 0,13	0,86 ± 0,12
BMD Trochanter major	0,8 ± 0,12	0,76 ± 0,11
BMD Intertrochantäre Region	1,26 ± 0,17	1,20 ± 0,15
BMD Total	1,07 ± 0,13	1,04 ± 0,19
BMD Ward Dreieck	0,77 ± 0,17	0,74 ± 0,17
T-Score Schenkelhals	0,24 ± 0,99	0,0 ± 1,06
T-Score Trochanter major	0,71 ± 1,14	0,42 ± 1,02
T-Score Intertrochantäre Region	0,82 ± 1,12	0,49 ± 0,93
T-Score Total	0,82 ± 1,1	0,47 ± 0,97
T-Score Ward Dreieck	0,15 ± 1,37	0,02 ± 1,39
Z-Score Schenkelhals	0,76 ± 0,91	0,53 ± 1,00
Z-Score Trochanter major	1,03 ± 1,22	0,72 ± 1,09
Z-Score Intertrochantäre Region	1,04 ± 1,17	0,72 ± 0,99
Z-Score Total	1,17 ± 1,19	0,82 ± 1,05
Z-Score Ward Dreieck	1,08 ± 1,26	1 ± 1,22

BMD...Bone Mineral Density, Angabe in g/cm²

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung; signifikanter Unterschied: Prä vs. 6 Mo: *p<0,05;

**p<0,001

Die Messwerte der Hüftregion zeigen ebenso keine signifikante Veränderung über die Zeit. Anhand der *Tabelle 21* ist jedoch ersichtlich, dass sich die Werte für die Knochendichte verglichen mit den Ergebnissen der LWS sowie des linken Unterarms im Zeitverlauf stärker verringert haben. Ebenso die T- und Z-Werte zeigten in allen Regionen eine Verringerung. Die Versorgung mit 25(OH)D ergab keinen signifikanten Einfluss auf oben genannte Parameter, jedoch war auch hier die Knochenmineraldichte bei jenen Studienteilnehmern mit normalem Vitamin D-Versorgungszustand nach 6 Monaten tendenziell etwas höher.

Die Gesamtknochendichte vor der Bypass-Operation lag bei 100% der Patienten im Normbereich, während 6 Monate postoperativ nur mehr bei 95% ein Wert im Normbereich zu verzeichnen war. Beim Vergleich aller 3 Messregionen untereinander wurde der stärkste Knochendichteverlust im Bereich der Hüfte verzeichnet. Die geringste Veränderung wurde in der LWS diagnostiziert.

4.6. Ernährungsverhalten der Studienteilnehmer

4.6.1. Vitamin D und Calcium

In der nachfolgenden *Tabelle 22* wird die durchschnittliche Aufnahme an Calcium (mg) und Vitamin D (μg) über den gesamten Studienverlauf dargestellt.

Tabelle 22: Calcium- und Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung präoperativ sowie 1, 3 und 6 Monate postoperativ

	Prä	1 Mo	3 Mo	6 Mo
Calcium (mg)	695,82 $\pm$ 380,72	505,45 $\pm$ 367,21	588,99 $\pm$ 360,56	814,26 $\pm$ 904,2
Vitamin D (μg)	2,28 $\pm$ 2,05	1,67 $\pm$ 1,71	1,01 $\pm$ 0,59*	0,99 $\pm$ 0,65*

Werte angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung; signifikanter Unterschied: * $p < 0,05$ im Vergleich zu Prä; ** $p < 0,001$ im Vergleich zu Prä

Die durchschnittliche Aufnahme von Calcium lag während der gesamten Studiendauer in allen Altersgruppen unter dem Referenzwert von 1000 mg/d [DACH, 2013]. Die durchschnittliche Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung lag 6 Monate nach dem OLGB beträchtlich unter der Empfehlung von 5µg/d, die in den DACH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr 2008 festgelegt wurde. Der Schätzwert für die empfohlene Zufuhr von Jugendlichen und Erwachsenen liegt hingegen bei 20 µg/d. Da diese empfohlene Menge mit den üblichen Lebensmitteln nicht gedeckt werden kann, muss die Zufuhr über die endogene Synthese oder zusätzlich durch ein Vitamin D-Supplement gewährleistet werden [DACH, 2008]. Zwischen der Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung und dem Plasmaspiegel von 25(OH)D sowie 1,25(OH)₂D zeigte sich keine signifikante Korrelation. Bezog man zur Vitamin D-Aufnahme jedoch die tägliche Supplementgabe (IU/d) durch das Präparat Oleovit mit ein, wurde eine hochsignifikante Korrelation mit einem schwachen linearen Zusammenhang (25(OH)D: r= 0,21; 1,25(OH)₂D: r= 0,19; p<0,001) beobachtet. In *Tabelle 23* ist die gesamte tägliche Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung als auch über die Supplementation dargestellt.

Tabelle 23: Vitamin D-Aufnahme/d über die Nahrung und Supplemente

	1 Mo	3 Mo	6 Mo
Vitamin D (IU/d) – Nahrung und Supplementation	3850 ± 3438,4	3981,8 ± 1672,1	3394,2 ± 1169,7
Vitamin D (µg/d) – Nahrung und Supplementation	96,3 ± 86,0	99,55 ± 41,80	84,9 ± 29,2

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung; signifikanter Unterschied: *p<0,05 im Vergleich zu 1 Mo; **p<0,001 im Vergleich zu 1 Mo

Addiert man zur täglichen Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung den Anteil der Supplemente, wird der Schätzwert für die empfohlene Zufuhr von 20µg/d deutlich überschritten.

5. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen die Auswirkungen einer laparoskopischen Omega-Loop Magenbypassoperation auf ausgewählte Parameter des Knochenstoffwechsels innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ. Zudem sollte der Einfluss der Vitamin D- und Calciumversorgung auf die Knochenstoffwechselparameter im Blut und die Messergebnisse der DEXA-Untersuchung getestet werden.

5.1. Studienkollektiv

Das Geschlechterverhältnis in der Studienpopulation war nicht ausgewogen. Der deutlich höhere weibliche Anteil ist jedoch nicht unüblich. Weltweit betrachtet unterziehen sich Frauen häufiger einem bariatrischen Eingriff als Männer, mitunter aufgrund des erhöhten psychosozialen Leidensdrucks [BUCHWALD, et al., 2004; CHEVALLIER, et al., 2015].

Die Anzahl der Probanden reduzierte sich in den ersten 6 Monaten nach dem Omega-Loop Magenbypass um 14%. Der geringe Anteil an Drop-Outs ist vermutlich durch die intensive Betreuung der Probanden zu erklären. Bei der Hälfte der ausgeschiedenen Personen wurde eine andere Operationstechnik als ein OLGB durchgeführt bzw. wurde ihnen aus medizinischen Gründen die Operation verweigert. Die übrigen Patienten sind freiwillig ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausgeschieden. Der prozentuelle Drop-Out-Anteil stimmt mit anderen Untersuchungen überein [CAREY, et al., 2006; MUSELLA, et al., 2015; OTTO, et al., 2015].

5.2. Anthropometrie

Der prozentuale Gewichtsverlust ist 6 Monate nach dem OLGB mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar [CHAKHTOURA, et al., 2008; DISSE, et al., 2014; KULAR, et al., 2015; WANG, et al., 2005].

Der RYGB verfügt nach wie vor über eine bessere evidenzbasierte Datenlage in der Literatur als der OLGB. Daher war häufig nur ein Vergleich zwischen OLGB und RYGB möglich. Die Studienteilnehmer in der gegenwärtigen Untersuchung haben innerhalb der ersten 6 Monate vorwiegend an Fettmasse, FFM und auch an Bauchumfang verloren (Formel nach Kushner et al., Kyle et al.) [KUSHNER, 1992; KYLE, et al., 2004]. Die vorliegenden Zahlen sind ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Studien, welche die Veränderung der Körperzusammensetzung nach einem Magenbypass (RYGB oder OLGB) untersuchten, vergleichbar [ANDREU, et al., 2010; BELFIORE, et al., 2015; CAREY, et al., 2006; CARRASCO, et al., 2009; DE AQUINO, et al., 2012]. In einer Studie von Otto und Kollegen wurde außerdem dargelegt, dass im ersten Jahr postoperativ kein signifikanter Unterschied in der Körperzusammensetzung zwischen den unterschiedlichen Operationstechniken zu erwarten ist. Spezielles Augenmerk wurde dabei auf Fettgehalt und LBM, gemessen durch BIA, gerichtet [OTTO, et al., 2015]. Die Reduktion des Bauchumfanges im ersten Halbjahr postoperativ ist vergleichbar mit dem Ergebnis von Carrasco et al., wobei die Operationstechnik auch in dieser Studie ein RYGB war [CARRASCO, et al., 2009].

5.3. Laborparameter

5.3.1. *Vitamin D und Parathormon*

Trotz der Gabe von 3 x 100.000 IE Vitamin D₃ in der Interventionsgruppe und einer täglichen Supplementierung von 3420 IE Vitamin D₃ (Erhaltungsdosis) in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 6 Monaten erreichten nur ein Viertel der Studienteilnehmer den optimalen Vitamin D-Bereich von ≥ 75 nmol/l. Knapp die Hälfte der Probanden waren trotz der Supplementierung im insuffizienten Bereich von 50-74,9 nmol/l und ein weiteres Viertel im Bereich eines schweren Mangels bei Werten von < 50 nmol/l. Selbstverständlich ist hier als limitierender Faktor die Compliance zu erwähnen, welche vor allem in der Phase der Erhaltungsdosis reduziert war. Die Ergebnisse sind dennoch vergleichbar mit den

Ergebnissen anderer Studien, wie etwa einer Vitamin D-Studie von Flores et al. In jener Untersuchung lag der Vitamin D-Spiegel der Studienteilnehmer 1 Jahr nach einem RYGB und einer täglichen Vitamin D-Supplementation von 800 IE bei 71% der Patienten im insuffizienten/mangelhaften Bereich ($< 75 \text{ nmol/l}$). Der Serumspiegel ist in diesem Zeitraum um nur $11,5 \text{ nmol/l}$ angestiegen [FLORES, et al., 2010]. Ein analoges Ergebnis zeigte auch die Studie von Carlin et al., in welcher bei einer täglichen Supplementation von 800 IE über die Dauer eines Jahres nach wie vor 44% der Probanden mangelvorsorgt bzw. unzureichend versorgt ($25(\text{OH})\text{D} < 75 \text{ nmol/l}$) waren. Der Anstieg des Serumspiegels betrug lediglich 10 nmol/l [CARLIN, et al., 2006]. In der vorliegenden Studie zeigte sich ein geringfügig höherer Anstieg von $22,7 \text{ nmol/l}$ innerhalb der ersten 6 Monate nach dem bariatrischen Eingriff. Die Dosierung war mit 3420 IE/d jedoch bedeutend höher als in den oben erwähnten Studien. Diese Resultate spiegeln demnach die Relevanz der Vitamin D-Dosierung wider. Bedingt durch die tendenziell höheren Ausgangswerte steigt das $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ im Vergleich zum $25(\text{OH})\text{D}$ in den ersten 6 Monaten nach dem bariatrischen Eingriff nicht gravierend an.

Darüber hinaus konnte in einer weiteren Studie die Bedeutung des Vitamin D-Ausgangsspiegels dargelegt werden. Eine Monatsdosis von 50.000 IE Vitamin D_3 über einen Zeitraum von 8 Monaten führte bei einem Ausgangsspiegel von $< 50 \text{ nmol/l}$ zu einer Erhöhung von 40 nmol/l , während die Supplementierung bei einem Ausgangswert von $> 50 \text{ nmol/l}$ nur einen minimalen Effekt zeigte [BACON, et al., 2009]. Dieser Effekt würde den signifikant höheren Anstieg des $25(\text{OH})\text{D}$ in der gegenwärtigen Studie ($22,7 \text{ nmol/l}$ in 6 Monaten bei einem durchschnittlichen Ausgangsspiegel von 39 nmol/l) erklären. Demgegenüber lag der durchschnittliche Ausgangsspiegel in der Studie von Flores et al. bei $53,2 \text{ nmol/l}$ [FLORES, et al., 2010].

Die berechnete negative Korrelation zwischen $25(\text{OH})\text{D}$ und PTH sowie das damit verbundene Risiko für einen sekundären Hyperparathyreoidismus (SHPT) wurde auch von einer Reihe anderer Arbeitsgruppen beschrieben [GOLDNER, et al., 2009; GOODE, et al., 2004; JOHNSON, et al., 2006]. Es ist daher anzunehmen, dass eine PTH-Überproduktion bzw. ein SHPT mit einer Vitamin D-Hypovitaminose in Assoziation steht. In der vorliegenden Arbeit fand sich 3 Monate postoperativ bei einem Viertel und 6

Monate postoperativ bei 19% ein erhöhter PTH-Spiegel (> 65 pg/ml). Die Vitamin D-Supplementation führte demnach, speziell ab dem 3. Monat, zu einer Erniedrigung des PTH-Spiegels und einer damit verbundenen Korrektur des SHPT. Wucher et al. demonstrierte in seiner Studie zusätzlich einen signifikanten Zusammenhang zwischen SHPT und erhöhten Werten der Knochenresorptionsmarker [WUCHER, et al., 2008]. Die Verlaufskurve von 25(OH)D und PTH beeinflusste in der vorliegenden Arbeit ebenfalls die Knochenresorption und damit verbunden auch die Knochendichte. Bischoff-Ferrari brachte in seiner umfassenden Arbeit zum Ausdruck, dass eine Substitution mit Vitamin D die Knochendichte signifikant erhöht und damit das Auftreten von Frakturen reduziert. Dieser Effekt ist jedoch stark dosisabhängig. Bei einer täglichen Gabe von > 400 IE Vitamin D₃ über einen längeren Zeitraum vermindert sich das Risiko für Hüftfrakturen um 18% und das Risiko für nicht-vertebrale Frakturen um 20%. Insbesondere durch eine Kombination aus Vitamin D- und Calciumsupplementen reduziert sich das Frakturrisiko signifikant. Diese Ergebnisse zeigten sich speziell in einer älteren Studienpopulation (> 70 Jahre) [BISCHOFF-FERRARI, 2010]. In der Arbeitsgruppe von Chapuy et al. konnte bei einer weiblichen Studienpopulation (> 69 Jahre) ein ähnliches Ergebnis vorgewiesen werden. Die tägliche Substitution mit 1200 mg Calcium kombiniert mit 800 IE Vitamin D₃ über einen Zeitraum von 18 Monaten führte zu einer 43%-igen Reduktion von Hüftfrakturen [CHAPUY, et al., 1992]. Demnach wäre die Vitamin D₃-Supplementation von 3420 IE/d in der vorliegenden Studie ausreichend für einen protektiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel. Das Frakturrisiko wurde jedoch im Rahmen der Studie nicht erhoben.

5.3.2. Calcium

Das Serum-Calcium hat sich über die gesamte Studiendauer trotz ausgeprägter Vitamin D-Mangelversorgung und gesteigerter PTH-Sekretion nicht signifikant verändert. Dieses Ergebnis ist nicht ungewöhnlich und wurde auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben [ANDREU, et al., 2010; COSTA, et al., 2015; DINIZ MDE, et al., 2004; JOHNSON, et al., 2005]. Der Calciumspiegel wird durch hormonelle Regulationsmechanismen, jedoch

auf Kosten der Knochenmineralisation, relativ lange konstant gehalten. Der Knochen dient dazu als Speicher, aus dem bei Bedarf schnell Calcium mobilisiert werden kann [COSTA, et al., 2015]. Dennoch war in den vorliegenden Daten das Serum-Calcium bei Patienten mit adäquatem Vitamin D₃-Spiegel tendenziell höher und PTH signifikant niedriger als bei jenen Patienten mit insuffizientem Versorgungszustand. Dieser Zusammenhang wurde auch in der Studie von Flores et al. beschrieben [FLORES, et al., 2010]. Der Stoffwechsel von Calcium ist eng mit dem von Phosphat verbunden, weshalb beide in der Labordiagnostik gemeinsam beurteilt werden. Der Serumspiegel von anorganischem Phosphat hat sich im gesamten Studienverlauf erhöht. Der Phosphatgehalt lag bei der letzten Laborkontrolle trotz der marginalen Erhöhung beim Großteil (98%) der Patienten im Normbereich. In anderen Studien zeigte sich ebenfalls eine geringfügige Steigerung bzw. keine Veränderung des Phosphatspiegels [GOMEZ, et al., 2009; RUIZ-TOVAR, et al., 2012]. Anomalitäten im Knochenstoffwechsel führen grundsätzlich zunächst zu Veränderungen im Calciumstoffwechsel, bevor klinisch relevante Veränderungen im Phosphatstoffwechsel auftreten [PEACOCK, 2010].

Die Absorption und damit auch der Serumspiegel von Calcium werden gleichermaßen wie eine Auswahl weiterer Nährstoffe maßgeblich von der Operationstechnik beeinflusst. Bei einer Magenbypass-Operation wird im Gegensatz zu rein restriktiven Verfahren wie dem Schlauchmagen durch die Umgehung des ersten Dünndarmabschnittes, dem Hauptort der Calciumabsorption, eine Malabsorption induziert. Infolgedessen ist bei rein restriktiven Verfahren ein geringfügiger Anstieg des Calcium-Spiegels durch entsprechende Substitution zu erwarten, während das Serumcalcium bei restriktiv-malabsorptiven Verfahren trotz Supplementation tendenziell eher sinkt [RUIZ-TOVAR, et al., 2012]. Dieser Effekt konnte ebenfalls in der aktuellen Studie nachgewiesen werden. Die Calciumabsorption wird zusätzlich durch die verminderte Produktion von Magensäure nach einer Bypass-Operation oder SG beeinträchtigt [STEIN UND SILVERBERG, 2014].

In einer Studie von Sinha et al. zeigte ein Vergleich zwischen einem Magenband und einem RYGB-Bypass bzw. BPD nach 12 Monaten deutlich höhere Konzentrationen von 25(OH)D und niedrigere PTH-Spiegel bei Patienten mit einem Magenband. Dieses

Resultat ist darauf zurückzuführen, dass das rein restriktiv wirkende Magenband die Nährstoffabsorption nicht beeinträchtigt. Das 1,25(OH)₂D hingegen verhielt sich nach der Bypass-Operation und BPD genau umgekehrt und korrelierte signifikant positiv mit PTH [SINHA, et al., 2011]. Die vorliegenden Daten zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen 1,25(OH)₂D und PTH. Zwar ist in den ersten 3 Monaten nach dem OLGB das Calcitriol gemeinsam mit PTH angestiegen, während danach jedoch mit steigendem Calcitriol und Calcidiol ein sinkender Trend von PTH zu beobachten war.

5.3.3. Knochenstoffwechselfparameter

Die Knochenformationsmarker Alkalische Phosphatase inkl. knochenspezifischer alkalischer Phosphatase, Osteocalcin und P1NP sind im postoperativen sechsmonatigen Studienverlauf signifikant angestiegen. Diese Erhöhung der Knochenanbaumarker ist mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar, wobei es sich in den vergleichbaren Untersuchungen um einen RYGB bzw. BPD handelt [COSTA, et al., 2015; MARCEAU, et al., 2002]. Der Anstieg dauerte in Studien mit längerem Beobachtungszeitraum bis zum Zeitpunkt der Gewichtsstabilisierung nach etwa 2 Jahren an [BRUNO, et al., 2010; SINHA, et al., 2011]. Zwischen den einzelnen Knochenformationsmarkern ergab sich eine signifikante positive Korrelation. Der ermittelte Knochenresorptionsmarker, CTX, korrelierte aufgrund des Anstiegs im Zeitverlauf ebenfalls signifikant positiv mit den Knochenformationsmarkern. Die carboxyterminalen Telopeptide stiegen ab dem ersten Monat postoperativ signifikant über den Referenzbereich hinaus an und waren schließlich 6 Monate nach dem bariatrischen Eingriff bei 98% der Patienten im suboptimal erhöhten Bereich. Dieser Anstieg wird mit einer gesteigerten Knochenresorption assoziiert. In der Studie von Costa et al. wurde ebenfalls ein postoperativer Anstieg von CTX beobachtet. Der Anstieg wurde jedoch nur bei 67% der männlichen Probanden unter 50 Jahren beobachtet. Es zeigte sich überdies eine inverse Korrelation zwischen dem CTX-Spiegel und dem postoperativen Zeitverlauf. Die Autoren schließen daraus, dass die Knochenresorptionsrate vorrangig im ersten Jahr postoperativ, der Zeit des exzessiven Gewichtsverlustes, erhöht ist [COSTA, et al., 2015].

Dieser Zusammenhang konnte aufgrund der kurzen Studiendauer in der vorliegenden Studie nicht überprüft werden.

Der Serumspiegel des Knochenanbaumarkers P1NP hat sich gleichermaßen über die sechsmonatige Studiendauer signifikant erhöht. Der Anstieg deutet ebenso auf einen erhöhten Knochenumsatz hin. Dieser Effekt zeigt sich auch in anderen Studien [COATES, et al., 2004; FLEISCHER, et al., 2008; LIU, et al., 2015]. Ebenso wie in der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der Studie von Sina et al. eine erhöhte Knochenresorptions- und Knochenformationsrate. Der genaue Mechanismus hinter der Steigerung der Knochenformations- als auch Knochenresorptionsmarker ist nach wie vor nicht geklärt. Vermutlich ist diese Steigerung mitunter durch das erhöhte Parathormon, speziell nach restriktiv-malabsorptiven Verfahren, zu begründen. Durch erhöhte Konzentration an PTH werden sowohl Osteoblasten als auch Osteoklasten aktiviert [SINHA, et al., 2011].

5.4. Knochendichte

5.4.1. DEXA

Ein bariatrischer Eingriff geht häufig mit einem ausgeprägten Verlust an Knochenmasse einher. Dieser Effekt zeigt sich vorrangig innerhalb des ersten Jahres und kann mittels DEXA-Messung diagnostiziert werden. Trotz häufiger Verwendung ist die Validität der DEXA-Methode bei morbidem Adipositas eingeschränkt. Der Körperfettgehalt wird bei einem erhöhten Anteil mit einem durchschnittlichen Variationskoeffizienten von 3,1-4,3% oftmals überschätzt. Ein weiterer Grund für Messfehler bei adipösen Patienten ist die Überlappung von Geweben in der Arm- und Hüftregion sowie am Rumpf, wodurch die Messung des betroffenen Weichteilgewebes verfälscht wird [BROWNBILL UND ILICH, 2005]. Abgesehen von der bestehenden Gewichtsobergrenze besteht auch die Möglichkeit, dass bei morbid adipösen Personen die zu messenden Körperteile das Scanareal überschreiten und somit nicht in die Messung miteinbezogen werden können [WELLS, et al., 2010]. Hinsichtlich der Bestimmung von Knochenmineraldichte und

Knochenmineralgehalt zeichnet sich die DEXA-Methode jedoch trotz Einschränkungen bei bestimmten Populationen durch sehr hohe Präzision aus [BROWNBILL UND ILICH, 2005].

Je nach Skelettareal, besonders aber im Bereich der Hüfte, beträgt das Ausmaß des Knochenabbaus in etwa 1-2%. Der Verlust an Knochenmasse infolge eines raschen Gewichtsverlustes ist assoziiert mit dem Abbau an LBM und einer inadäquaten Calcium- und Vitamin D-Versorgung [COSTA, et al., 2015].

Hinsichtlich des Einflusses hormoneller Mechanismen spielt die verringerte Östrogenproduktion bei Frauen im postmenopausalen Stadium eine Rolle. Diese Verringerung trägt entscheidend am Knochenabbau bei. Eine Untersuchung von Ricci et al. mit postmenopausalen Probandinnen zeigte einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen der Östrogenkonzentration und dem Knochenmasseverlust. Der Östrogenanteil im Fettgewebe ist bei morbid adipösen postmenopausalen Frauen vergleichsweise höher und nimmt im Zuge eines starken Gewichtsverlustes bzw. Verlust an Fettmasse signifikant ab. Daher sind morbid adipöse Frauen eher prädisponiert für abnormen Knochenschwund [RICCI, et al., 2014]. Die vorliegenden Daten zeigten eine tendenziell niedrigere Knochendichte und geringere T-Werte bei weiblichen Studienteilnehmern im postmenopausalen Stadium, speziell in der Region des linken Unterarms. In den Messregionen LWS und Hüftgelenk konnte nur ein minimaler Kontrast beobachtet werden. Das Ausmaß des Knochenmasseverlustes zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen prä- und postmenopausalem Hormonstadium. Um diesen Effekt zu prüfen, sollte eine neuerliche Auswertung mit den Daten des Follow-ups nach 12 Monaten durchgeführt werden, da die Monate 6 bis 12 postoperativ ebenso zum Zeitraum des intensiven Gewichtsverlustes und damit verbunden stärkeren Knochenmasseverlust zählen [COSTA, et al., 2015].

Die Studienlage zum Verlauf der Knochendichte nach einem bariatrischen Eingriff ist kontrovers. Ein Großteil der Studien konnte eine Reduktion der Knochendichte im ersten Jahr nach einer Magenbypass-Operation (RYGB oder OLGB) nachweisen. Es konnte dabei auch gezeigt werden, dass die Abnahme der Knochendichte für unterschiedliche Skelettlokalisationen stark variiert [FLEISCHER, et al., 2008; MAHDY, et al.,

2008; VILARRASA, et al., 2009]. Andere Arbeitsgruppen wiederum konnten trotz erhöhter Knochenresorptionsrate und sekundärem Hyperparathyreoidismus keine Reduktion der Knochendichte feststellen [ABDENNOUR, et al., 2014; VALDERAS, et al., 2009]. Selbstverständlich ist die Vergleichbarkeit aufgrund diverser Unterschiede in der Methodik begrenzt. Unterschiede in der Methodik zeigten sich vor allem im Alter der Patienten, in der Geschlechterverteilung und in der Operationstechnik.

In der vorliegenden Studie wurde bei der Ganzkörper-DEXA-Messung in allen Skelettarealen mit Ausnahme der Beine eine Abnahme der Knochendichte verzeichnet. Die vorliegenden Daten ließen nur einen Vergleich zwischen der präoperativen Messung und der postoperativen Messung nach 6 Monaten zu, weshalb im Zuge des vorhersehbaren erheblichen Gewichtsverlustes eine Abnahme zu erwarten war. Das Ausmaß des Knochendichteverlustes lag je nach Region zwischen 3% (linker Arm) und 10% (linker Rippenbogen). Der Totalwert aller Regionen hat sich innerhalb des ersten Halbjahres nicht verändert. Diese Ergebnisse sind mit geringen Abweichungen und diverser Unterschiede in der Methode vergleichbar mit einer Reihe von vorangegangenen Studien [CARRASCO, et al., 2009; COSTA, et al., 2015; ELIAS, et al., 2014; KAULFERS, et al., 2011]. Costa et al. etwa konnten eine verstärkte Abnahme der Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule nach einer Magenbypass-Operation im Vergleich zu einer nicht operierten Kontrollgruppe feststellen. Sie begründen diese Abnahme mit dem erhöhten Anteil an trabekulärem Knochen in der Wirbelsäulenregion. Die Tatsache, dass die Knochenumsatzrate nach einem bariatrischen Eingriff erhöht ist und trabekulärer Knochen metabolisch ausgesprochen aktiv ist, führt zu ebendieser stärkeren Abnahme der Knochendichte in operierten Studienteilnehmern [COSTA, et al., 2015].

5.4.1.1 Verlauf der Knochendichte, unterteilt in Messregionen

In einer Reihe von Studien, in denen das Studienkollektiv ausschließlich Patienten nach einem bariatrischen Eingriff umfasste, zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Knochendichteverlust in den einzelnen Skelettregionen. Diese Studien, darunter auch

Langzeituntersuchungen, zeigten eine signifikant höhere Abnahme der Knochendichte im Bereich des proximalen Femurs verglichen mit den Ergebnissen der LWS nach einer Magenbypass-Operation. Im Bereich der LWS konnte vereinzelt eine Zunahme der Knochendichte im postoperativen Verlauf beobachtet werden. Die Autoren begründen diesen Verlauf damit, dass ein erhöhter PTH-Wert zu kortikalem Knochenabbau führt, weshalb dieser in der LWS mit überwiegend trabekulärem Knochen nicht so stark ausgeprägt ist. Das bedeutet, ein erhöhter PTH-Wert wirkt somit in der LWS protektiv gegenüber Knochenverlusten [FLEISCHER, et al., 2008; GOODE, et al., 2004; KO, et al., 2015; STEIN, et al., 2013]. Dieser Effekt spiegelte sich in den vorliegenden Daten nur teilweise wieder, da 6 Monate postoperativ nur 19% einen SHPT aufwiesen. Die Knochendichte an der LWS hat an den Wirbeln L3 und L4 geringfügig zugenommen. Der Totalwert sowie die Wirbel L1 und L2 haben hingegen schwach abgenommen, jedoch nicht signifikant. Ähnlich der Ergebnisse in der Literatur, zeigten auch in der vorliegenden Studie die Messungen am proximalen Femur signifikant höhere Dichteverluste als im Bereich der LWS.

Beck et al. untersuchten das Verhältnis zwischen dem BMI und der Knochendichte am proximalen Femur. Es konnte gezeigt werden, dass mit steigendem BMI die Femurgeometrie an Stabilität zunimmt und folglich die Knochendichte am Schenkelhals höher ist [BECK, et al., 2009]. Die berechneten Korrelationen zeigten in der eigenen Untersuchung ebenfalls einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem BMI und der Knochendichte an den Messregionen des proximalen Femurs. Dieses Ergebnis bestätigt demnach die Hypothese von Beck et al.

Der Knochendichteverlust ist nach einem bariatrischen Eingriff in der Hüftregion, speziell am Trochanter major und am Schenkelhals, mit durchschnittlich 9-11% am stärksten ausgeprägt [HAGE UND EL-HAJJ FULEIHAN, 2014]. In der vorliegenden Studie liegt der durchschnittliche Knochendichteverlust im Bereich der Hüfte mit 4-5% etwas unter dem in der Literatur angegebenen Wert. Jedoch ist der Beobachtungszeitraum von 6 Monaten vergleichsweise kurz. Die Abnahme der Knochendichte stellt sich häufig erst mit dem Zeitpunkt der Gewichtsstabilisierung nach etwa einem Jahr ein [HAGE UND EL-HAJJ FULEIHAN, 2014].

Am Unterarm hingegen wurde nur am ultradistalen und middistalen Radius eine Abnahme beobachtet, die restlichen Werte blieben unverändert. Die T- und Z-Werte haben sich sogar allesamt erhöht. Die Messungen der LWS und in der Hüftregion zeigten mit Ausnahme der Wirbel L3 und L4 eine Abnahme der T- und Z-Werte. Trotz der Verringerung waren alle T-Werte nach 6 Monaten noch im Normbereich (< -1).

Pluskiewicz et al. zeigten in ihrer Untersuchung einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen dem Dichteverlust des proximalen Femurs und dem Ausmaß der Gewichtsabnahme nach einer Schlauchmagen-Operation. In der LWS konnten sie diesen Zusammenhang nicht nachweisen [PLUSKIEWICZ, et al., 2012]. Dieser Effekt zeigte sich auch in der vorliegenden Studie. Das Körpergewicht korrelierte signifikant positiv mit der Knochendichte des Femurs und der Gesamthüfte, jedoch nicht mit den Dichtewerten der LWS.

Obwohl die oben angeführten Unterschiede in den einzelnen Messregionen mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen analog sind, zeigte sich in der vorliegenden Studie eine vergleichbar geringere Abnahme der Knochendichte in allen Regionen. Eine mögliche Erklärung für die geringe Abnahme im Vergleich zu anderen Studien ist die hochdosierte Substitution mit Vitamin D₃ und der damit verbundene signifikante Anstieg der Serumkonzentration. Ebenfalls der kurze Beobachtungszeitraum von 6 Monaten dürfte eine entscheidende Rolle spielen. Mit steigendem Vitamin D-Spiegel sinkt die Konzentration von intaktem Parathormon, welches ebenfalls einen negativen Prädiktor der Knochendichte darstellt. Diese Tatsache erschwert die Vergleichbarkeit von Studien, da Vitamin D- und Calciumsupplementation in unterschiedlichen Dosierungen oftmals Bestandteil postbariatrischer Untersuchungen sind und die Dosis sowie Dauer der Supplementation stark variiert. Um die Repräsentativität und Vergleichbarkeit von Studien zu erhöhen, sollte eine etwaige Supplementation von Nährstoffen, die auf den Knochenstoffwechsel einwirken, als auch die Dosierung in der Auswertung berücksichtigt werden [SCIBORA, et al., 2012]. Laut den ASMBS-Guidelines sollte die Dosierung von Vitamin D₃-Supplementen nach einem bariatrischen Eingriff mindestens im Bereich von 400-800 IE/d liegen [MECHANICK, et al., 2009].

Die Wahl des Operationsverfahrens spielt auch eine signifikante Rolle hinsichtlich der Veränderung des Knochenstoffwechsels. Eine Reihe von Studien untersuchte den Verlauf der Knochendichte nach rein restriktiven und restriktiv-malabsorptiven Verfahren. Die Kombinationstechnik bei einem OLGB und RYGB verursacht einen signifikant höheren Verlust der Knochendichte als rein restriktive Verfahren wie SG oder AGB. Restriktive Operationstechniken resultierten vereinzelt sogar in einer Steigerung der Knochendichte [RODRIGUEZ-CARMONA, et al., 2014; SCIBORA, et al., 2012; STEIN UND SILVERBERG, 2014; VILARRASA, et al., 2013].

Eine Vielzahl von epidemiologischen Studien untersuchten den Zusammenhang von Alter und Knochendichte und zeigten eine inverse Abhängigkeit. In der vorliegenden Studie konnte, womöglich aufgrund der niedrigen Fallzahl, kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Knochendichte und dem Alter belegt werden. Eine Reduktion der Knochendichte bei jungen Erwachsenen führt laut aktuellen Studien zu einem 2,3-fach erhöhten Frakturrisiko [NAKAMURA, et al., 2014; VIEGAS, et al., 2010]. Diese These konnte in der vorliegenden Studie nicht verifiziert werden, da keiner der Patienten betreffende Angaben machte bzw. das asymptomatische Frakturrisiko nicht evaluiert wurde.

5.5. Ernährungsstatus

Die postoperative diättherapeutische Betreuung der Patienten nach einem bariatrischen Eingriff dient unter anderem der regelmäßigen Überprüfung des Essverhaltens unter Berücksichtigung von individuellen Unverträglichkeiten sowie der Vermeidung von Mangelerscheinungen [MOIZE, et al., 2010]. Zu den postoperativen Komplikationen, die sich auf die Nährstoffversorgung auswirken, zählen hauptsächlich Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe sowie das Dumping-Syndrom. Defizite in der Versorgung mit Vitaminen und Mineralstoffen sind eng mit einem OLGB verbunden [HARBOTTLE, 2011].

Ein häufig auftretender Nachteil von Schätzprotokollen zur Ernährungserhebung ist die Tatsache, dass die Energieaufnahme von den Probanden falsch eingeschätzt wird.

Vorwiegend Übergewichtige und Adipöse unterschätzen im Vergleich zu Normalgewichtigen die Quantität der Nahrungsmittel oft erheblich. Die Folge der zu gering protokollierten Nahrungsmittelaufnahme ist das sogenannte „Underreporting“. Mithilfe der „Doubly Labelled Water“-Methode wurde in der Studie von Prentice et al. der Energieverbrauch über die Kohlendioxidabgabe berechnet und mit den Angaben in den Ernährungsprotokollen verglichen. Die Auswertung ergab eine zu geringe Angabe der Energie um rund 38% [PRENTICE, et al., 1986]. In der vorliegenden Studie wurde den Studienteilnehmern das Schätzprotokoll erstmals beim Anamnese- und Aufklärungsgespräch, welches meist wenige Tage vor dem OP-Termin stattfand, ausgehändigt. Aufgründdessen kann eine unterdurchschnittliche Energieaufnahme unter anderem auch mit Nervosität vor dem chirurgischen Eingriff erklärt werden. Den Patienten wurde von Seiten der chirurgischen Abteilung bzw. durch die Diätologin außerdem aufgetragen, in den letzten Wochen vor der Bypass-Operation möglichst noch an Gewicht zu verlieren, um eine Fett- und Volumenreduktion der Leber zu erzielen und dadurch die Operation zu erleichtern. Dies ist ein weiterer Grund für eine möglicherweise zu geringe Angabe der zugeführten Energie.

5.5.1. Vitamin D und Calcium

Hinsichtlich der Vitamin D- und Calciumaufnahme nach einem bariatrischen Eingriff ist die Anzahl der verfügbaren Studien begrenzt. Eine Vielzahl an Studien konzentriert sich auf die Supplementation von Mikronährstoffen und Mineralstoffen, jedoch kaum auf die Zufuhr. Die Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung ist als besonders kritisch einzustufen. Die vorliegenden Daten zeigten in allen Zeitpunkten bei 100% der Studienteilnehmer eine ungenügende Aufnahme deutlich unter dem Schätzwert für eine angemessene Vitamin D-Zufuhr von 20 µg/d [DACH, 2013]. Im Vergleich zur Aufnahme zum Zeitpunkt der ersten Ernährungserhebung zeigte das letzte von den Patienten ausgefüllte Schätzprotokoll nach 6 Monaten eine drastisch erniedrigte Aufnahme. Dieses Ergebnis der mangelhaften Vitamin D-Aufnahme lässt sich gut auf die österreichische Bevölkerung übertragen. Laut Österreichischem Ernährungsbericht

2012 nehmen 88% der erwachsenen Männer und 82% der Frauen zu wenig Vitamin D mit der Nahrung auf. Bei älteren Personen sind sogar 95% der Männer und 97% der Frauen davon betroffen. Der Vitamin D-Anteil der Nahrung trägt jedoch nur einen geringen Beitrag zur Versorgung bei. Der Hauptteil stammt aus der endogenen Synthese [ELMADFA, 2012]. Besonders in der Population der morbid Adipösen und allen voran bei älteren Personen ist die endogene Synthese aufgrund eingeschränkter körperlicher Aktivität bzw. Mobilität oftmals unzureichend [BACON, et al., 2009]. Selbstverständlich spielt die Jahreszeit eine entscheidende Rolle. In ganzjährig sonnenreichen Ländern wird eine unzureichende endogene Synthese seltener beobachtet [BOTELLA-CARRETERO, et al., 2007]. Diese Tatsache der insuffizienten Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung sowie eine insuffiziente endogene Synthese verdeutlicht nochmals die Notwendigkeit einer Supplementation zusätzlich zur endogenen Synthese und der Aufnahme mit der Nahrung. Vor allem nach einem bariatrischen Eingriff ist eine Substitution mit Vitamin D aufgrund der verringerten Resorptionsrate unumgänglich [ELMADFA, 2012]. In den vorliegenden Daten zeigte sich bei Betrachtung der Gesamt-Aufnahme, sowohl über die Nahrung als auch durch die Supplementation, ein Wert, der den Schätzwert für die empfohlene Aufnahme deutlich überschreitet (6 Mo: $84,9 \pm 29,2 \mu\text{g/d}$). In einer Untersuchung von Jeffreys et al. mit Jugendlichen nach einem RYGB lag die Gesamtaufnahme deutlich darunter (3 Mo: $11,9 \mu\text{g/d}$). Daraus lässt sich vermuten, dass die Dosierung der Supplemente, welche nicht angegeben wurde, wesentlich niedriger war als in der vorliegenden Untersuchung [JEFFREYS, et al., 2012].

Hinsichtlich der Calciumzufuhr hat ebenfalls keiner der Patienten zu keinem Zeitpunkt die empfohlene Menge von 1000 mg erreicht. Im halbjährlichen Zeitverlauf nach dem OLGB hat sich die Calciumaufnahme jedoch signifikant erhöht. Das ist vermutlich damit zu begründen, dass an die Studienteilnehmer im Zuge der diätetischen Beratung appelliert wurde, ausreichend Eiweiß zu sich zu nehmen und aus diesem Grund mehr Milchprodukte aufgrund der leichteren Verträglichkeit und damit mehr Calcium zugeführt wurde. Diese Zahlen der suboptimalen exogenen Calciumzufuhr sind mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar [MERCACHITA, et al., 2014; MILLER, et al., 2014; MOIZÉ, et al., 2013; MOIZE, et al., 2003]. Die durchschnittliche Aufnahme der

österreichischen Bevölkerung liegt ebenso deutlich unter der Empfehlung [ELMADFA, 2012]. Nicht nur das Calcium aus der Nahrung, sondern auch eine etwaige Supplementierung muss bei der Auswertung berücksichtigt werden. Nach einem adipositaschirurgischen Eingriff ist die tägliche Einnahme eines Multivitaminpräparates unbedingt erforderlich und wurde der gesamten Studienpopulation verschrieben. Die gängigen Präparate enthalten ebenfalls Calcium in der Dosierung von 120 mg. Vor dem chirurgischen Eingriff nahm keiner der Patienten ein reines Calciumsupplement und nur 2% ein Kombinationspräparat aus Calcium und Vitamin D. Im Zuge der postoperativen Visiten wurde den Patienten bei gegebener Indikation eine zusätzliche Calciumsubstitution empfohlen. Zum Zeitpunkt 6 Monate postoperativ nahmen schließlich 8% ein reines Calciumpräparat in unterschiedlicher Dosierung von 240-1240 mg. Addiert man zur täglichen Calciumaufnahme mit der Nahrung die entsprechende Menge aus dem Multivitaminpräparat, liegt die durchschnittliche Zufuhr weiterhin unter den Empfehlungen. Gerade bei einer zu geringen Calciumzufuhr aus der Nahrung ist eine Substitution in ausreichend hoher Dosierung zu empfehlen, um eine ausreichende Calciumversorgung und damit die protektive Wirkung auf die Knochenstabilität zu gewährleisten. Trotz der insuffizienten Calcium-Aufnahme über die Nahrung lag die Serumkonzentration im postoperativen Verlauf bei 95% im Normbereich. Das Gesamtcalcium im Plasma wird bei mangelnder Versorgung relativ lange konstant gehalten, weshalb die Plasmabestimmung oft wenig aussagekräftig ist. Als zusätzlichen Parameter sollte die Calciumausscheidung im Harn herangezogen werden, welche jedoch nicht Teil des Studienprotokolls war [POWER, et al., 1999].

5.6. Limitationen

Ein direkter Vergleich der Daten mit denen aus der Literatur gestaltete sich aufgrund Unterschiede in der Methodik und postoperativem Zeitverlauf teilweise schwierig. Eine Limitation der Studie stellt der vergleichsweise geringe Stichprobenumfang von 50 Patienten dar. Der Stichprobenumfang ist von zentraler Bedeutung für die Aussagekraft und das Signifikanzniveau der Ergebnisse. Jedoch wurde der Stichprobenumfang der

vorliegenden randomisiert kontrollierten Studie auf Basis der Differenz zwischen den Gruppen (Serum-25(OH)D normal/insuffizient/mangelhaft) nach 6 Monaten berechnet und dieser Unterschied konnte festgestellt werden. Folge dessen ist auch die berechnete Stichprobe als ausreichend anzusehen. Die Stichprobe umfasst signifikant mehr Frauen (80%) als Männer (20%). Diese Geschlechterverteilung ist bei bariatrischen Eingriffen nicht ungewöhnlich und entsprach ebenfalls denen anderer Studien [Buchwald, et al., 2004].

Weiters ist eine zum Teil mangelnde Patientencompliance zu erwähnen. Non-Compliance minimiert den Erfolg einer Therapie und die Qualität einer klinischen Studie. Es wurde im Rahmen der Studie versucht, auf die individuellen Bedürfnisse des Patientenkollektivs bestmöglich einzugehen. Trotzdem scheiterte es vereinzelt an der Motivation der Studienteilnehmer, die Anforderungen der Studie gemäß Protokoll zu erfüllen. Die Non-Compliance hat sich unter anderem in der ungenügenden Vervollständigung bzw. Nichtabgabe der Schätzprotokolle wiedergespiegelt. Weiters ergab sich durch mangelhafte Serumkonzentrationen von Vitaminen und Mineralstoffen wie etwa Folsäure, Vitamin A und Eisen der Verdacht, dass keine regelmäßige Einnahme des Multivitaminpräparats erfolgte. Trotz umfangreicher Aufklärungsgespräche war den Patienten womöglich die Notwendigkeit einer postbariatrischen Nährstoffsupplementation oft nicht vollständig bewusst. Darüber hinaus muss bei der Dosierung der Supplemente berücksichtigt werden, dass der Nährstoffbedarf individuell sehr unterschiedlich ist [DONADELLI, et al., 2012].

Zur Überprüfung der Calciumversorgung wurde laut Studienprotokoll nur der Plasmaspiegel bestimmt. Die Plasmabestimmung alleine ist wenig aussagekräftig, da auch bei Mangelversorgung das Gesamtcalcium im Plasma relativ lange konstant gehalten wird. Aus diesem Grund sollte die Calciumausscheidung im Urin als Zusatzparameter bestimmt werden [POWER, et al., 1999]. Eine Harnuntersuchung war jedoch nicht Teil des Studienprotokolls.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Analyse der LOAD-Studie ist der kurze Beobachtungszeitraum von 6 Monaten, wodurch keine Langzeiteffekte hinsichtlich der

Veränderungen des Knochenstoffwechsels erfasst werden konnten. Ein Jahr nach dem OLGB bzw. nach Studienbeginn wurde ein Follow-up durchgeführt, welches jedoch nicht mehr im Zeitrahmen dieser Masterarbeit war. Die Mehrheit der verfügbaren Studien weist einen längeren Beobachtungszeitraum von zumindest einem Jahr auf. Aus diesem Grund war ein Datenvergleich oft nur eingeschränkt möglich. Die Vergleichbarkeit wurde auch durch die unterschiedlichen Operationstechniken erschwert. Die Operationsverfahren RYGB, AGB oder SG verfügen über eine gute evidenzbasierte Datenlage in der Literatur, während die Studienlage zum OLGB noch begrenzt ist.

Ebenfalls ein limitierender Faktor der Studie ist die eingeschränkte Validität der DEXA-Messung bei morbidem Adipositas. Es gibt bis dato allerdings keine exakt geeignete Methode für die Bestimmung der Knochendichte bei morbid Adipösen, die genauere Messergebnisse liefert [BROWNBILL UND ILICH, 2005]. Selbst ein Gerätevergleich verschiedener Marken zeigte dieselben Einschränkungen [TOTHILL, et al., 1999]. Etwas besser schneiden neuere DEXA-Modelle ab, die bereits ein breiteres Scanareal umfassen [BROWNBILL UND ILICH, 2005].

Ein Vorteil der Studie ist die intensive und individuelle Betreuung der Studienteilnehmer, weit über das Routineprogramm hinausgehend. Durch den häufigen Patientenkontakt alle 4 Wochen konnte eine gute Beziehung zwischen den Patienten und dem Studienpersonal aufgebaut werden. Die häufigen Untersuchungen erlaubten außerdem eine sorgfältige Überwachung der Patienten, um Komplikationen und eine inadäquate Nährstoffzufuhr frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

6. Schlussbetrachtung

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die zu Beginn erläuterte Annahme, dass der Knochenstoffwechsel im Anschluss einer Omega-Loop Magenbypassoperation einer Veränderung ausgesetzt ist. Ein adipositaschirurgischer Eingriff bietet eine effektive Möglichkeit zur langfristigen Gewichtsabnahme. Dieser ist jedoch auch mit Nebenwirkungen behaftet. Die Vitamin D- und Calciumversorgung im postoperativen Verlauf sowie deren Einfluss auf Veränderungen des Knochenstoffwechsels wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls überprüft.

Anhand der Laboruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass sowohl die Knochenformationsmarker als auch Knochenresorptionsmarker in den ersten 6 Monaten nach dem bariatrischen Eingriff signifikant angestiegen sind. Diese Zunahme deutet auf einen erhöhten Knochenumsatz hin. Dementgegen hat sich die Knochenmineraldichte, gemessen mittels DEXA-Methode, in diesem Zeitraum verringert, jedoch nicht signifikant.

Der Einfluss der Calciumversorgung auf den Knochenstoffwechsel konnte in der vorliegenden Studie nicht eingehend geprüft werden, da lediglich der Plasmacalciumspiegel, nicht aber die Ausscheidung im Harn bestimmt wurde. Der Plasmaspiegel war über die gesamte Studiendauer weitgehend im Normbereich.

Die Serumkonzentration von 25(OH)D ist, bedingt durch die hochdosierte Supplementation, signifikant im postoperativen Verlauf angestiegen. Mit zunehmendem 25(OH)D-Spiegel hat die Konzentration von intaktem Parathormon abgenommen, welches einen negativen Prädiktor der Knochendichte, mit Ausnahme der LWS, darstellt. Daraus ergibt sich die Vermutung, dass in der vorliegenden Studie die Abnahme der Knochendichte aufgrund der hohen Dosierung der Vitamin D-Supplemente und den damit verbundenen signifikanten Anstieg des Serumspiegels nicht so gravierend ausfiel wie in vergleichbaren vorhergehenden Studien.

Die Studienlage zum Verlauf des Knochenstoffwechsels nach einem adipositaschirurgischen Eingriff ist angemessen. Speziell die Entwicklung der

Knochendichte steht im Mittelpunkt der Forschung. Dennoch ist die in zahlreichen Studien bestätigte stärkere Knochendichteabnahme in der Hüftregion und dementsprechend schwächere Abnahme im Bereich der LWS noch nicht hinreichend geklärt. Ebenso sollten der Versorgungszustand von 25(OH)D und Calcium sowie eine etwaige Substitution der knochenspezifischen Nährstoffe in die Untersuchungen miteinbezogen werden. Definitiv besteht in diesem Bereich noch Forschungsbedarf, um postoperative Knochenmasseverluste zu minimieren.

Die Auswertung der Schätzprotokolle zeigte postoperativ eine signifikante Energierestriktion und eine inadäquate Zufuhr an Calcium und Vitamin D₃. Die prozentuale Zusammensetzung der Makronährstoffe entsprach ebenfalls nicht den Empfehlungen. Die nicht zufriedenstellende Auswertung der Schätzprotokolle verdeutlicht die Notwendigkeit einer Nährstoffsupplementation im Anschluss eines bariatrischen Eingriffs. Um Ernährungsdefizite und Komplikationen zu vermeiden, ist das postoperative Nachsorgeprogramm von außerordentlicher Bedeutung. Um ein optimales Ergebnis zu erzielen, sollten wiederholte Laboruntersuchungen, BIA-Messungen zur Überprüfung der Körperzusammensetzung sowie ebenfalls ein DEXA-Scan in regelmäßigen Abständen unbedingt in Anspruch genommen werden. Die Notwendigkeit einer Mikronährstoff- und Mineralstoffsupplementation in Form eines Multivitaminpräparates sowie Vitamin D-Substitution wurde von den Studienteilnehmern nur mäßig erkannt und erforderte wiederholte Aufklärungsgespräche. Speziell zur Verbesserung der Patientencompliance sollte in Zukunft besonderes Augenmerk auf die peri- und postoperative Nachsorgekontrolle gelegt werden.

7. Zusammenfassung

Einleitung und Fragestellung: Bariatrische Chirurgie bietet eine effektive Möglichkeit zur langfristigen Gewichtsabnahme bei morbider Adipositas. Sie basiert im Wesentlichen auf Restriktion und/oder Malabsorption. Der Omega-Loop ist eine Variante des Magenbypasses mit nur einer Anastomose. Es handelt sich dabei um eine Kombination aus Restriktion und Malabsorption. Jeder adipositaschirurgische Eingriff birgt jedoch auch Risiken für peri- und postoperative Komplikationen. Ein exzessiver Gewichtsverlust sowie postoperative Malabsorption lebenswichtiger Vitamine und Mineralstoffe wirkt sich ungünstig auf den Knochenstoffwechsel aus. Um ernährungsbedingte Komplikationen und Mangelerscheinungen zu vermeiden, ist eine lebenslange Substitution mit ausgewählten Vitaminen und Mineralstoffen erforderlich. Diese Analyse der LOAD-Studie wurde durchgeführt, um Veränderungen des Knochenstoffwechsels nach einem Omega Loop-Magenbypass zu untersuchen. Zusätzlich wurde der Einfluss der Vitamin D- und Calciumversorgung auf den Verlauf einzelner Parameter des Knochenstoffwechsels geprüft.

Methode: 50 Patienten (40 Frauen, 10 Männer) nahmen am AKH Wien an einer sechsmonatigen Supplementierungsstudie teil. Der Knochenstoffwechsel wurde durch die Bestimmung von Osteocalcin, N-terminales Prokollagen Typ-I-Propeptid (P1NP) und C-terminale Telopeptide (β -Crosslaps) präoperativ sowie 1, 3, und 6 Monate postoperativ beurteilt. Anorganisches Phosphat, Alkalische Phosphatase, intaktes Parathormon (PTH), 25(OH)D und Calcium wurden präoperativ sowie 2 Wochen, 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Monate postoperativ bestimmt. Eine DEXA-Messung (Dual-Röntgen-Absorptiometrie) zur Beurteilung der Knochenmineraldichte wurde präoperativ und 6 Monate postoperativ durchgeführt. Das Ernährungsverhalten der Studienteilnehmer wurde mittels Ernährungs-Schätzprotokoll präoperativ als auch 1, 3 und 6 Monate postoperativ bewertet. Die Auswertung erfolgte mittels „Nut.s Nutritional Software“.

Ergebnisse: Die Knochenformationsmarker Osteocalcin, P1NP ($p < 0,001$) und alkalische Phosphatase ($p < 0,05$) sowie der Knochenresorptionsmarker β -Crosslaps ($p < 0,001$) erhöhten sich signifikant innerhalb von 6 Monaten. PTH sank nach anfänglicher Steigerung tendenziell im Zeitraum der letzten 3 Monate. 25(OH)D erhöhte sich über den gesamten Studienverlauf signifikant, während der Calcium- und Phosphatspiegel sich nicht signifikant veränderten. Die Ergebnisse der DEXA-Messung zeigten eine nicht signifikante Abnahme der Knochenmineraldichte in allen Messregionen der Hüfte (proximaler Femur). Im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS) reduzierte sich die Knochendichte an den Wirbeln L1 und L2 sowie ebenfalls der Totalwert tendenziell. An den Wirbeln L3 und L4 wurde hingegen eine Zunahme der Knochendichte verzeichnet. Die Messungen am Unterarm zeigten am middistalen sowie ultradistalen Radius eine Abnahme der Knochendichte, wohingegen die Messwerte am gesamten Unterarm und das distale Drittel über den gesamten Studienverlauf unverändert blieben. Das Ausmaß der Abnahme war im Vergleich zu den anderen Messregionen im Hüftbereich am stärksten ausgeprägt. Die Auswertung der Schätzprotokolle zeigte prä- als auch postoperativ eine inadäquate Aufnahme von Calcium und Vitamin D. Die prozentuale Zusammensetzung der Makronährstoffe entsprach ebenfalls nicht den Empfehlungen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der Studie konnten verdeutlichen, dass ein malabsorptiv-restriktiver bariatrischer Eingriff in einer Veränderung des Knochenstoffwechsels resultiert. Die Knochenstoffwechselfparameter zeigten eine signifikante Zunahme, was auf einen erhöhten Knochenumsatz schließen lässt. Gleichzeitig wurde im Rahmen der DEXA-Messung größtenteils eine nicht signifikante Abnahme der Knochenmineraldichte verzeichnet, wodurch das Risiko, eine Osteopenie oder Osteoporose zu entwickeln, erhöht wird. Bedingt durch die hochdosierte Substitution mit 25(OH)D war das Ausmaß der Abnahme verglichen mit anderen Studien jedoch deutlich geringer. Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse die Notwendigkeit einer postoperativen Substitution mit Mikronährstoffen und Mineralstoffen, die für eine optimale Funktion des Knochenumbaus erforderlich sind.

8. Abstract

Introduction and Objectives: Bariatric surgery is the most effective approach for long-term weight loss and improving comorbidities. However, it is associated with some adverse effects, including changes in bone metabolism. The present analysis of the LOAD-study assessed changes in bone mineral density as well as bone metabolism markers following Omega-Loop gastric bypass surgery. A secondary endpoint was to examine the impact of vitamin D and calcium serum concentrations including supplementation with vitamin D on bone metabolism. To analyse nutritional behaviour, especially vitamin D and calcium intake, patients were instructed to document their dietary intake for 5 days.

Methods: 50 patients (40 women, 10 men) with planned Omega-Loop gastric bypass surgery participated in the study. Vitamin D and calcium as well as certain bone metabolism markers were assessed before and at 2 weeks, 1, 2, 3, 4, 5 and 6 months after surgery. DXA measurements were assessed before and 6 months after surgery. The screening took place at division of endocrinology and metabolism at the General Hospital of Vienna. 5-day food records for dietary intake were filled out preoperatively as well as 1, 3 and 6 months postoperatively. Analysis of food records was performed using „Nut.s Nutritional Software“ program.

Results: Higher concentrations of bone formation markers such as osteocalcin, P1NP ($p < 0,001$) and alkaline phosphatase ($p < 0,05$) as well as higher serum concentrations of bone resorption marker β -Crosslaps ($p < 0,001$) were observed throughout the study period. Due to high-dose vitamin D supplementation (3423 IU/d) 25(OH)D serum concentration increased significantly ($p < 0,001$). Levels of PTH increased in the first 3 months after surgery, before decreasing in the last 3 months. Calcium concentration did not change significantly. Outcome of DXA measurement showed not-significant lower bone mineral density levels (BMD) at 6 months postoperatively compared to baseline at

the femoral neck. There was also a decline in BMD in the forearm, excepting ultradistal and distal area. No difference in BMD was found at the proximal third and total forearm. Whereas BMD in the lumbar spine at area L3 and L4 increased slightly following Omega loop gastric-bypass surgery (OLGB), a small decrease was observed at L1, L2 and total lumbar spine. Nonetheless, individual BMD at 6 months after surgery were within the normal range. Compared to recommendations, Vitamin D and calcium intake was insufficient pre- and postoperatively.

Conclusion: Bone turnover increased and BMD mostly decreased throughout the study period. Based on the high dose vitamin D supplementation in the present study, decline of BMD was less marked compared to other studies. To prevent bone loss, calcium and vitamin D should be monitored regularly and should be supplemented in high doses. Long-term outcome should be assessed as well. Further research is needed to determine mechanisms of bone loss after bariatric surgery.

9. Literaturverzeichnis

- Abdenmour, M., Reggio, S., Le Naour, G., Liu, Y., Poitou, C., Aron-Wisniewsky, J., Charlotte, F., Bouillot, J.L., Torcivia, A., Sasso, M, et al. Association of adipose tissue and liver fibrosis with tissue stiffness in morbid obesity: links with diabetes and BMI loss after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:898-907.
- Andreu, A., Moize, V., Rodriguez, L., Flores, L., Vidal, J. Protein intake, body composition, and protein status following bariatric surgery. *Obes Surg* 2010; 20:1509-1515.
- Angrisani, L., Santonicola, A., Iovino, P., Formisano, G., Buchwald, H., Scopinaro, N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg* 2015; 25:1822-1832.
- Bacon, C.J., Gamble, G.D., Horne, A.M., Scott, M.A., Reid, I.R. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int* 2009; 20:1407-1415.
- Beck, T.J., Petit, M.A., Wu, G., LeBoff, M.S., Cauley, J.A., Chen, Z. Does obesity really make the femur stronger? BMD, geometry, and fracture incidence in the women's health initiative-observational study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1369-1379.
- Belfiore, A., Cataldi, M., Minichini, L., Aiello, M.L., Trio, R., Rossetti, G., Guida, B. Short-Term Changes in Body Composition and Response to Micronutrient Supplementation After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 2015; 25:2344-2351.
- Bender, G., Allolio, B. Welche Bedeutung hat die Nachsorge nach bariatrischer Chirurgie? *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel-Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 3:12-16.
- Binkovitz, L.A., Henwood, M.J. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007; 37:21-31.
- Bischoff-Ferrari, H. Health effects of vitamin D. *Dermatol Ther* 2010; 23:23-30.
- Blackburn, G.F., Shah, H.P., Kenten, J.H., Leland, J., Kamin, R.A., Link, J., Peterman, J., Powell, M.J., Shah, A., Talley, D.B, et al. Electrochemiluminescence detection for development of immunoassays and DNA probe assays for clinical diagnostics. *Clin Chem* 1991; 37:1534-1539.
- Blake, G.M., Fogelman, I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2007; 10:102-110.
- Botella-Carretero, J.I., Alvarez-Blasco, F., Villafruela, J.I., Balsa, J.A., Vazquez, C., Escobar-Morreale, H.F. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr* 2007; 26:573-580.
- Brix, J., Ludvik, B. Update Adipositaschirurgie Endokrinologie & Stoffwechsel. Internet: <http://www.medmedia.at/univ-innere-medizin/update-adipositaschirurgie/>
- Bronner, F., Pansu, D. Nutritional aspects of calcium absorption. *J Nutr* 1999; 129:9-12.
- Brownbill, R.A., Ilich, J.Z. Measuring body composition in overweight individuals by dual energy x-ray absorptiometry. *BMC Med Imaging* 2005; 5:1.
- Bruno, C., Fulford, A.D., Potts, J.R., McClintock, R., Jones, R., Cacucci, B.M., Gupta, C.E., Peacock, M., Considine, R.V. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery: correlation with the reduction in leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:159-166. Epub 2009/10/28.
- Buchwald, H. Overview of bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2002; 194:367-375.
- Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., Jensen, M.D., Pories, W., Fahrbach, K., Schoelles, K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:1724-1737.
- Buchwald, H., Oien, D.M. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg* 2009; 19:1605-1611.

- Carey, DG., Pliego, GJ., Raymond, RL. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate: six months to one-year follow-up. *Obes Surg* 2006; 16:1602-1608.
- Carlin, AM., Rao, DS., Yager, KM., Genaw, JA., Parikh, NJ., Szymanski, W. Effect of gastric bypass surgery on vitamin D nutritional status. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2006; 2:638-642.
- Carrasco, F., Ruz, M., Rojas, P., Csendes, A., Rebolledo, A., Codoceo, J., Inostroza, J., Basfi-Fer, K., Papapietro, K., Rojas, J, et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2009; 19:41-46.
- Chakhtoura, G., Zinzindohoue, F., Ghanem, Y., Ruseykin, I., Dutranoy, JC., Chevallier, JM. Primary results of laparoscopic mini-gastric bypass in a French obesity-surgery specialized university hospital. *Obes Surg* 2008; 18:1130-1133.
- Chapurlat, RD., Confavreux, CB. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology (Oxford)* 2016.
- Chapuy, MC., Arlot, ME., Duboeuf, F., Brun, J., Crouzet, B., Arnaud, S., Delmas, PD., Meunier, PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-1642.
- Chevallier, JM., Arman, GA., Guenzi, M., Rau, C., Bruzzi, M., Beupel, N., Zinzindohoue, F., Berger, A. One thousand single anastomosis (omega loop) gastric bypasses to treat morbid obesity in a 7-year period: outcomes show few complications and good efficacy. *Obes Surg* 2015; 25:951-958.
- Christenson, RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem* 1997; 30:573-593.
- Coates, PS., Fernstrom, JD., Fernstrom, MH., Schauer, PR., Greenspan, SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1061-1065. Epub 2004/03/06.
- Compher, CW., Badellino, KO., Boullata, JI. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes Surg* 2008; 18:220-224. Epub 2008/01/08.
- Costa, TL., Paganotto, M., Radominski, RB., Kulak, CM., Borba, VC. Calcium metabolism, vitamin D and bone mineral density after bariatric surgery. *Osteoporos Int* 2015; 26:757-764.
- Crook, M. Importance of plasma phosphate determination. *J Int Fed Clin Chem* 1997; 9:110-113, 116-117.
- Dach, DGfE, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung. 2008. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr Neustadt an der Weinstraße: Neuer Umschau - Buchverlag.
- Dach, DGfE, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung. 2013. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr: Neuer Umschau Buchverlag.
- de Aquino, LA., Pereira, SE., de Souza Silva, J., Sobrinho, CJ., Ramalho, A. Bariatric surgery: impact on body composition after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2012; 22:195-200.
- De Schutter, A., Lavie, CJ., Gonzalez, J., Milani, RV. Body composition in coronary heart disease: how does body mass index correlate with body fatness? *Ochsner J* 2011; 11:220-225.
- Despres, JP., Lemieux, I., Prud'homme, D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322:716-720.
- Diniz Mde, F., Diniz, MT., Sanches, SR., Salgado, PP., Valadao, MM., Araujo, FC., Martins, DS., Rocha, AL. Elevated serum parathormone after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2004; 14:1222-1226.

- Disse, E., Pasquer, A., Espalieu, P., Poncet, G., Gouillat, C., Robert, M. Greater weight loss with the omega loop bypass compared to the Roux-en-Y gastric bypass: a comparative study. *Obes Surg* 2014; 24:841-846.
- Donadelli, SP., Junqueira-Franco, MV., de Mattos Donadelli, CA., Salgado, W, Jr., Ceneviva, R., Marchini, JS., Dos Santos, JE., Nonino, CB. Daily vitamin supplementation and hypovitaminosis after obesity surgery. *Nutrition* 2012; 28:391-396. Epub 2011/11/08.
- Dorner, TE. [Epidemiology of obesity in Austria]. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166:79-87.
- Dörr-Heiß, H., Wolf, E. 2014. Case Management in der Adipositaschirurgie: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Dusso, AS., Brown, AJ., Slatopolsky, E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F8-28. Epub 2005/06/14.
- Elias, E., Casselbrant, A., Werling, M., Abegg, K., Vincent, RP., Alaghband-Zadeh, J., Olbers, T., le Roux, CW., Fandriks, L., Wallenius, V. Bone mineral density and expression of vitamin D receptor-dependent calcium uptake mechanisms in the proximal small intestine after bariatric surgery. *Br J Surg* 2014; 101:1566-1575.
- Elmadfa, I. 2012. Österreichischer Ernährungsbericht 2012. Bundesministerium für Gesundheit, Wien.
- Flegal, KM., Graubard, BI., Williamson, DF., Gail, MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293:1861-1867.
- Fleisch, MC., Hadji, P. Physiological bone metabolism and bone density. *Der Gynäkologe* 2007; 40:611-614.
- Fleischer, J., Stein, EM., Bessler, M., Della Badia, M., Restuccia, N., Olivero-Rivera, L., McMahon, DJ., Silverberg, SJ. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3735-3740.
- Flores, L., Osaba, MJ., Andreu, A., Moize, V., Rodriguez, L., Vidal, J. Calcium and vitamin D supplementation after gastric bypass should be individualized to improve or avoid hyperparathyroidism. *Obes Surg* 2010; 20:738-743. Epub 2010/04/07.
- Gallagher, D., Heymsfield, SB., Heo, M., Jebb, SA., Murgatroyd, PR., Sakamoto, Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:694-701.
- Gindler, EM., King, JD. Rapid colorimetric determination of calcium in biologic fluids with methylthymol blue. *Am J Clin Pathol* 1972; 58:376-382.
- Goldner, WS., Stoner, JA., Lyden, E., Thompson, J., Taylor, K., Larson, L., Erickson, J., McBride, C. Finding the optimal dose of vitamin D following Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg* 2009; 19:173-179. Epub 2008/09/17.
- Goldner, WS., Stoner, JA., Thompson, J., Taylor, K., Larson, L., Erickson, J., McBride, C. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg* 2008; 18:145-150. Epub 2008/01/05.
- Gomez, JM., Vilarrasa, N., Masdevall, C., Pujol, J., Solano, E., Soler, J., Elio, I., Gallart, L., Vendrell, J. Regulation of bone mineral density in morbidly obese women: a cross-sectional study in two cohorts before and after bypass surgery. *Obes Surg* 2009; 19:345-350.
- Goode, LR., Brolin, RE., Chowdhury, HA., Shapses, SA. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res* 2004; 12:40-47.
- Guenzi, M., Arman, G., Rau, C., Cordun, C., Moszkowicz, D., Voron, T., Chevallier, JM. Remission of type 2 diabetes after omega loop gastric bypass for morbid obesity. *Surg Endosc* 2015; 29:2669-2674.
- Hadjidakis, DJ., Androulakis, II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092:385-396.
- Hage, MP., El-Hajj Fuleihan, G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporos Int* 2014; 25:423-439.

- Harbottle, L. Audit of nutritional and dietary outcomes of bariatric surgery patients. *Obes Rev* 2011; 12:198-204.
- Hauner, H. [Evidence based therapy of obesity]. *Internist (Berl)* 2006; 47:159-170.
- Hauner, H., Buchholz, G., Hamann, A., Husemann, B., Koletzko, B., Liebermeister, H., Wabitsch, M., Westenhöfer, J., Wirth, A., Wolfram, G. Prävention und Therapie der Adipositas. Evidenzbasierte Leitlinie Version 2007.
- Haynes, RB., Ackloo, E., Sahota, N., McDonald, HP., Yao, X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000011.
- Henry, HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:531-541. Epub 2011/08/30.
- Heymsfield, SB., Wang, Z., Baumgartner, RN., Ross, R. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr* 1997; 17:527-558.
- Holick, MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003; 164:3-28.
- Holick, MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
- Holick, MF., Binkley, NC., Bischoff-Ferrari, HA., Gordon, CM., Hanley, DA., Heaney, RP., Murad, MH., Weaver, CM., Endocrine, S. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-1930.
- Hüttl, TP., Kramer, KM., Wood, H. Bariatrische Chirurgie. *Diabetologe* 2010; 6:637-646.
- Jeffreys, RM., Hrovat, K., Woo, JG., Schmidt, M., Inge, TH., Xanthakos, SA. Dietary assessment of adolescents undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: macro- and micronutrient, fiber, and supplement intake. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2012; 8:331-336.
- Johnson, JM., Maher, JW., DeMaria, EJ., Downs, RW., Wolfe, LG., Kellum, JM. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg* 2006; 243:701-704. Epub 2006/04/25.
- Johnson, JM., Maher, JW., Samuel, I., Heitshusen, D., Doherty, C., Downs, RW. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:1106-1110. Epub 2005/11/05.
- Kaulfers, AM., Bean, JA., Inge, TH., Dolan, LM., Kalkwarf, HJ. Bone loss in adolescents after bariatric surgery. *Pediatrics* 2011; 127:e956-961.
- Kim, J., Wang, Z., Heymsfield, SB., Baumgartner, RN., Gallagher, D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:378-383.
- Kimcl, Klinische Abteilung für Medizinische und Chemische Labordiagnostik. Internet: <http://www.kimcl.at>
- Ko, BJ., Myung, SK., Cho, KH., Park, YG., Kim, SG., Kim, DH., Kim, SM. Relationship Between Bariatric Surgery and Bone Mineral Density: a Meta-analysis. *Obes Surg* 2015.
- Kular, KS., Manchanda, N., Cheema, GK. Seven Years of Mini-Gastric Bypass in Type II Diabetes Patients with a Body Mass Index <35 kg/m. *Obes Surg* 2015.
- Kushner, RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr* 1992; 11:199-209.
- Kyle, UG., Bosaeus, I., De Lorenzo, AD., Deurenberg, P., Elia, M., Gomez, JM., Heitmann, BL., Kent-Smith, L., Melchior, JC., Pirlich, M., et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23:1226-1243. Epub 2004/09/24.
- LaForgia, J., Dollman, J., Dale, MJ., Withers, RT., Hill, AM. Validation of DXA body composition estimates in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17:821-826.
- Lechleitner, M. [Obesity in the elderly: clinical relevance and therapy options]. *Z Gerontol Geriatr* 2013; 46:398-402.

- Lee, WJ., Yu, PJ., Wang, W., Chen, TC., Wei, PL., Huang, MT. Laparoscopic Roux-en-Y versus mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a prospective randomized controlled clinical trial. *Ann Surg* 2005; 242:20-28. Epub 2005/06/24.
- Liu, C., Wu, D., Zhang, JF., Xu, D., Xu, WF., Chen, Y., Liu, BY., Li, P., Li, L. Changes in Bone Metabolism in Morbidly Obese Patients After Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Obes Surg* 2015.
- Luger, M., Kruschitz, R., Marculescu, R., Haslacher, H., Hoppichler, F., Kallay, E., Kienbacher, C., Klammer, C., Kral, M., Langer, F, et al. The link between obesity and vitamin D in bariatric patients with omega-loop gastric bypass surgery - a vitamin D supplementation trial to compare the efficacy of postoperative cholecalciferol loading (LOAD): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16:328.
- Mahawar, KK., Carr, WR., Balupuri, S., Small, PK. Controversy surrounding 'mini' gastric bypass. *Obes Surg* 2014; 24:324-333.
- Mahdy, T., Atia, S., Farid, M., Adulatif, A. Effect of Roux-en Y gastric bypass on bone metabolism in patients with morbid obesity: Mansoura experiences. *Obes Surg* 2008; 18:1526-1531.
- Marceau, P., Biron, S., Lebel, S., Marceau, S., Hould, FS., Simard, S., Dumont, M., Fitzpatrick, LA. Does bone change after biliopancreatic diversion? *J Gastrointest Surg* 2002; 6:690-698.
- McComb, RB., Bowers, GN, Jr. Alkaline phosphatase and the International Clinical Enzyme Scale. *Am J Clin Pathol* 1985; 84:67-73.
- Mechanick, JI., Kushner, RF., Sugerman, HJ., Gonzalez-Campoy, JM., Collazo-Clavell, ML., Spitz, AF., Apovian, CM., Livingston, EH., Brolin, R., Sarwer, DB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 Suppl 1:S1-70, v.
- Mechanick, JI., Youdim, A., Jones, DB., Garvey, WT., Hurley, DL., McMahon, MM., Heinberg, LJ., Kushner, R., Adams, TD., Shikora, S, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by american association of clinical endocrinologists, the obesity society, and american society for metabolic & bariatric surgery. *Endocr Pract* 2013; 19:337-372.
- Mendys, P., Zullig, LL., Burkholder, R., Granger, BB., Bosworth, HB. Medication adherence: process for implementation. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8:1025-1034.
- Mercachita, T., Santos, Z., Limao, J., Carolino, E., Mendes, L. Anthropometric evaluation and micronutrients intake in patients submitted to laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with a postoperative period of ≥ 1 year. *Obes Surg* 2014; 24:102-108.
- Miller, GD., Norris, A., Fernandez, A. Changes in nutrients and food groups intake following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). *Obes Surg* 2014; 24:1926-1932.
- Moizé, V., Andreu, A., Flores, L., Torres, F., Ibarzabal, A., Delgado, S., Lacy, A., Rodriguez, L., Vidal, J. Long-Term Dietary Intake and Nutritional Deficiencies following Sleeve Gastrectomy or Roux-En-Y Gastric Bypass in a Mediterranean Population. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2013; 113:400-410.
- Moize, V., Geliebter, A., Gluck, ME., Yahav, E., Lorence, M., Colarusso, T., Drake, V., Flancbaum, L. Obese patients have inadequate protein intake related to protein intolerance up to 1 year following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2003; 13:23-28.
- Moize, VL., Pi-Sunyer, X., Mochari, H., Vidal, J. Nutritional pyramid for post-gastric bypass patients. *Obes Surg* 2010; 20:1133-1141.

- Moss, A., Kunze, D., Wabitsch, M. [Evidence-based therapy guideline of the German Working Group on Obesity in Childhood and Adolescence]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2011; 54:584-590.
- Müller, MJ., Boeing, H. 2006. Ernährungsmedizinische Praxis: Methoden - Prävention - Behandlung ; mit 219 Tabellen: Springer Berlin Heidelberg.
- Müller, MJ., Westenhöfer, J., Bosy-Westphal, A., Löser, C., Selberg, O. 2007. Ernährungsmedizinische Untersuchungen. In: Ernährungsmedizinische Praxis: Methoden — Prävention — Behandlung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. p. 1-196.
- Musella, M., Apers, J., Rheinwalt, K., Ribeiro, R., Manno, E., Greco, F., Cierny, M., Milone, M., Di Stefano, C., Guler, S, et al. Efficacy of Bariatric Surgery in Type 2 Diabetes Mellitus Remission: the Role of Mini Gastric Bypass/One Anastomosis Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy at 1 Year of Follow-up. A European survey. Obes Surg 2015.
- Nakamura, KM., Haglund, EG., Clowes, JA., Achenbach, SJ., Atkinson, EJ., Melton, LJ, 3rd., Kennel, KA. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. Osteoporos Int 2014; 25:151-158.
- Otto, M., Farber, J., Haneder, S., Michaely, H., Kienle, P., Hasenberg, T. Postoperative changes in body composition—comparison of bioelectrical impedance analysis and magnetic resonance imaging in bariatric patients. Obes Surg 2015; 25:302-309.
- Padwal, R., Brocks, D., Sharma, AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. Obes Rev 2010; 11:41-50.
- Peacock, M. Calcium metabolism in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5 Suppl 1:S23-30.
- Peterlik, M. Die Bedeutung von Calcium im Knochenstoffwechsel. Spectrum Osteoporose 2011.
- Pluskiewicz, W., Buzga, M., Holeczy, P., Bortlik, L., Smajstrla, V., Adamczyk, P. Bone mineral changes in spine and proximal femur in individual obese women after laparoscopic sleeve gastrectomy: a short-term study. Obes Surg 2012; 22:1068-1076.
- Power, ML., Heaney, RP., Kalkwarf, HJ., Pitkin, RM., Repke, JT., Tsang, RC., Schulkin, J. The role of calcium in health and disease. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:1560-1569.
- Prentice, AM., Black, AE., Coward, WA., Davies, HL., Goldberg, GR., Murgatroyd, PR., Ashford, J., Sawyer, M., Whitehead, RG. High levels of energy expenditure in obese women. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 292:983-987.
- Prevhal, S. Absorptiometry. Der Radiologe 2006; 46:847-860.
- Ramasamy, I. Recent advances in physiological calcium homeostasis. Clin Chem Lab Med 2006; 44:237-273.
- Ricci, C., Gaeta, M., Rausa, E., Macchitella, Y., Bonavina, L. Early impact of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression on 6,587 patients. Obes Surg 2014; 24:522-528.
- Rodriguez-Carmona, Y., Lopez-Alavez, FJ., Gonzalez-Garay, AG., Solis-Galicia, C., Melendez, G., Serralde-Zuniga, AE. Bone mineral density after bariatric surgery. A systematic review. Int J Surg 2014; 12:976-982.
- Ruiz-Tovar, J., Oller, I., Tomas, A., Llaverro, C., Arroyo, A., Calero, A., Martinez-Blasco, A., Calpena, R. Mid-term effects of sleeve gastrectomy on calcium metabolism parameters, vitamin D and parathormone (PTH) in morbid obese women. Obes Surg 2012; 22:797-801. Epub 2011/12/20.
- Runkel, N. Adipositas—Therapie im Umbruch. Lege artis 2014; 4:18-23.
- Rutledge, R. The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. Obes Surg 2001; 11:276-280. Epub 2001/07/04.

- Rutledge, R., Walsh, TR. Continued excellent results with the mini-gastric bypass: six-year study in 2,410 patients. *Obes Surg* 2005; 15:1304-1308. Epub 2005/11/02.
- Sauerland, S., Angrisani, L., Belachew, M., Chevallier, JM., Favretti, F., Finer, N., Fingerhut, A., Garcia Caballero, M., Guisado Macias, JA., Mittermair, R, et al. Obesity surgery: Evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2005; 19:200-221.
- Scibora, LM. Skeletal effects of bariatric surgery: examining bone loss, potential mechanisms and clinical relevance. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:1204-1213.
- Scibora, LM., Ikramuddin, S., Buchwald, H., Petit, MA. Examining the link between bariatric surgery, bone loss, and osteoporosis: a review of bone density studies. *Obes Surg* 2012; 22:654-667.
- Sinha, N., Shieh, A., Stein, EM., Strain, G., Schulman, A., Pomp, A., Gagner, M., Dakin, G., Christos, P., Bockman, RS. Increased PTH and 1.25(OH)(2)D levels associated with increased markers of bone turnover following bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:2388-2393. Epub 2011/05/28.
- Sopher, AB., Thornton, JC., Wang, J., Pierson, RN, Jr., Heymsfield, SB., Horlick, M. Measurement of percentage of body fat in 411 children and adolescents: a comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with a four-compartment model. *Pediatrics* 2004; 113:1285-1290.
- Stein, EM., Carrelli, A., Young, P., Bucovsky, M., Zhang, C., Schrope, B., Bessler, M., Zhou, B., Wang, J., Guo, XE, et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:541-549.
- Stein, EM., Silverberg, SJ. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:165-174.
- Tothill, P., Laskey, MA., Orphanidou, Cl., van Wijk, M. Anomalies in dual energy X-ray absorptiometry measurements of total-body bone mineral during weight change using Lunar, Hologic and Norland instruments. *Br J Radiol* 1999; 72:661-669.
- Valderas, JP., Velasco, S., Solari, S., Liberona, Y., Viviani, P., Maiz, A., Escalona, A., Gonzalez, G. Increase of bone resorption and the parathyroid hormone in postmenopausal women in the long-term after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2009; 19:1132-1138.
- Viegas, M., Vasconcelos, RS., Neves, AP., Diniz, ET., Bandeira, F. Bariatric surgery and bone metabolism: a systematic review. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54:158-163.
- Vilarrasa, N., de Gordejuela, AG., Gomez-Vaquero, C., Pujol, J., Elio, I., San Jose, P., Toro, S., Casajoana, A., Gomez, JM. Effect of bariatric surgery on bone mineral density: comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2013; 23:2086-2091.
- Vilarrasa, N., Gomez, JM., Elio, I., Gomez-Vaquero, C., Masdevall, C., Pujol, J., Virgili, N., Burgos, R., Sanchez-Santos, R., de Gordejuela, AG, et al. Evaluation of bone disease in morbidly obese women after gastric bypass and risk factors implicated in bone loss. *Obes Surg* 2009; 19:860-866.
- Vogt, P., Oldhafer, K. Adipositaschirurgie: Indikation, Therapieverfahren und Nachsorge. *Der Gastroenterologe* 2008; 3:399-407.
- von Mach, MA., Stoeckli, R., Bilz, S., Kraenzlin, M., Langer, I., Keller, U. Changes in bone mineral content after surgical treatment of morbid obesity. *Metabolism* 2004; 53:918-921.
- Wallace, AM., Gibson, S., de la Hunty, A., Lamberg-Allardt, C., Ashwell, M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 2010; 75:477-488.
- Wang, W., Wei, PL., Lee, YC., Huang, MT., Chiu, CC., Lee, WJ. Short-term results of laparoscopic mini-gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15:648-654.
- Weichselbaum, E., RIEDER, A. Österreichischer Osteoporosebericht. Verein Altern mit Zukunft 2007.

- Wells, JC., Haroun, D., Williams, JE., Wilson, C., Darch, T., Viner, RM., Eaton, S., Fewtrell, MS. Evaluation of DXA against the four-component model of body composition in obese children and adolescents aged 5-21 years. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34:649-655.
- Whitlock, G., Lewington, S., Sherliker, P., Clarke, R., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Collins, R., Peto, R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083-1096.
- Who, WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:i-xii, 1-253.
- Who, WHO. 2014a. World : Prevalence of obesity, ages 18+, age standardized: Female. In.
- Who, WHO. 2014b. World : Prevalence of obesity, ages 18+, age standardized: Male. In.
- Who, WHO, Global Health Observatory (GHO) data. Internet: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en/
- Williams, EP., Mesidor, M., Winters, K., Dubbert, PM., Wyatt, SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep* 2015; 4:363-370.
- Willms, A., Siegmund, T., Schumm-Draeger, PM. [Obesity: causes and consequences]. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140:19-23.
- Wucher, H., Ciangura, C., Poitou, C., Czernichow, S. Effects of weight loss on bone status after bariatric surgery: association between adipokines and bone markers. *Obes Surg* 2008; 18:58-65.

10. Appendix

10.1. Patienteninformation und Einwilligungserklärung



Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Währinger Straße 18-20, 1090 Wien; +43-1-40400-4364



Patienteninformation¹ und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung

Der Zusammenhang zwischen Übergewicht und Vitamin D bei bariatrischen Patienten mit Omega-Loop Bypass Operation – LOAD

Sehr geehrte(r) Patient(in)!

Wir laden Sie ein an der oben genannten Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,

wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und

wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?

Der Zweck dieser klinischen Prüfung ist es, den Zusammenhang von Übergewicht und Vitamin D zu untersuchen, sowie die Vitamin D Versorgung nach einer Omega-Loop-Magenbypass-Operation optimal zu verbessern. Hierzu werden zwei unterschiedliche Dosierungen von Vitamin D verwendet. Der Grund dafür ist, dass 90% der Patienten schon vor der Operation einen Vitamin D Mangel haben und sich dieser nur sehr langsam durch eine Gabe von Vitamin D ausgleicht. Deshalb wird anfangs eine höhere Dosis nach der Operation gegeben. Somit steigt die Konzentration im Blut an und nachher wird die sogenannte Erhaltungsdosis gegeben damit der Vitamin D Spiegel auch erhalten bleibt. Weiters sollte festgestellt werden, wie häufig ein Vitamin D Mangel bei übergewichtigen Patienten vorkommt und wie viel Vitamin D und andere dazugehörige Stoffe im Fett- und Lebergewebe enthalten sind. Darüber hinaus soll untersucht werden wie sich die Gabe von Vitamin D auf die Knochengesundheit (Messung der Blutwerte und Knochendichte), die Körperfettmasse, chronische Entzündung, Blutdruck, Leber (Fettleber und Leberwerte) und auf die Insulinresistenz (=vermindertes Ansprechen der Zellen auf Insulin) auswirkt. Ein Vitamin D Mangel könnte (vor allem durch die Magenbypass-Operation) eine Depression bzw. depressive Verstimmung verschlimmern. Deshalb sollen hierzu auch depressive Verstimmung bzw. Symptome der Depression beobachtet werden. Darüber hinaus, verändert sich Ihre Darmflora nach der Operation und könnte auch mit Vitamin D im Zusammenhang stehen.

2. Wie läuft die klinische Prüfung ab?

Diese klinische Prüfung wird an unserer Klinik (Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel und Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III), der

¹ Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

Universitätsklinik für Chirurgie, für Radiologie & Nuklearmedizin, der klinischen Abteilung für medizinisch-chemische Labordiagnostik und am Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung durchgeführt, und es werden insgesamt ca. 50 Personen daran teilnehmen.

Vor Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben, und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird voraussichtlich 46 Wochen dauern.

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird „Oleovit D₃ Tropfen“ (Colecalciferol) mit einem so genannten Placebo verglichen. Bei einem Placebo handelt es sich um identisch aussehende Tropfen, die jedoch keinen Wirkstoff (Vitamin D) enthält (wie Speiseöl). Welche der Behandlungen Sie erhalten, ist zufallsbedingt. Die Wahrscheinlichkeit ein Placebo zu erhalten, beträgt 50%.

Anfangs (im ersten Monat nach der Operation) werden Sie entweder „Oleovit D₃ Tropfen“ oder ein Placebo erhalten. D.h. nur im ersten Monat nach der Operation können Sie entweder Vitamin D oder das Placebo bekommen. Sie erhalten maximal 300 000 Internationale Einheiten „Oleovit D₃ Tropfen“ oder eine ölige Lösung. D.h. Sie bekommen am Entlassungstag das erste Mal Vitamin D (100 000 IE) oder Placebo verabreicht, dann 2 Wochen nach der Operation (wieder 100 000 IE oder Placebo) und als letzte und somit Dritte Gabe von 100 000 Einheiten Vitamin D oder Placebo 4 Wochen nach der Operation. Sie und Ihr Prüfarzt wissen nicht, welches Präparat Sie einnehmen. Sollte es aber notwendig werden, kann Ihr Prüfarzt jederzeit in Erfahrung bringen, ob Sie die „Oleovit D₃ Tropfen“ oder das Placebo erhalten haben. Einen Monat nach der Operation bekommen alle teilnehmenden Patienten die Erhaltungsdosis von 3420 IE pro Tag.

Eine Reihe von Untersuchungen und Eingriffen werden im Zuge Ihrer Behandlung durchgeführt, gleichgültig, ob Sie nun an dieser klinischen Prüfung teilnehmen oder nicht. Diese werden im Rahmen des üblichen ärztlichen Aufklärungsgesprächs mit Ihnen besprochen.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Während dieser klinischen Prüfung werden im Abstand von ca. 4 Wochen die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

- a.) **Blutabnahme** (Dauer ca. 5 Minuten, Menge des abgenommenen Blutes: max. 62,5 ml):
Die Blutabnahme wird an der Stoffwechselambulanz (6J) und chirurgischen Ambulanz (7C) durchgeführt. Es finden sowohl Routineblutabnahmen als auch Entnahmen von Blutproben nur für den Zweck der klinischen Prüfung statt. Bei der Blutabnahme wird mit einer Nadel Blut aus einer Vene am Arm entnommen. Zuvor wird die Hautstelle, die eingestochen werden soll, gründlich gereinigt und desinfiziert. Aus dieser Blutprobe werden Blutwerte entnommen, welche die Vitamin D Konzentration, das Risiko einer Osteoporose, Insulinresistenz, Zustand der Leber oder eine chronische Entzündung anzeigen, bestimmt. Nachdem werden die Blutproben, nach den entsprechenden Richtlinien, entsorgt. Diese Blutabnahmen werden insgesamt 9-mal stattfinden, vor der Operation, sowie nach 2 Wochen und dann in einem Abstand von einem Monat und eventuell nach einem halben Jahr. Über diese Untersuchungstermine werden Sie natürlich rechtzeitig informiert.
- b.) **Körpergewicht und Bioelektrischer Impedanz Analyse (BIA)** (Dauer ca. 5 Minuten):
Das Körpergewicht wird mithilfe einer Körperwaage gemessen. Bei der Bioelektrischen Impedanz Analyse werden Sie, nachdem Sie alle Metallstücke abgelegt haben, gebeten sich auf eine Liege zu legen, wo Sie sich zunächst entspannen, danach wird mittels BIA Verfahren Ihre Körperzusammensetzung (Fettfreie Masse, Muskelmasse, Körperwasser und Fettmasse) ermittelt. Diese Messungen werden insgesamt 9-mal stattfinden, vor der Operation, sowie nach 2 Wochen und dann in einem Abstand von einem Monat und eventuell nach einem halben Jahr. Über diese Untersuchungstermine werden Sie ebenfalls rechtzeitig informiert.

Während dieser klinischen Prüfung werden im Abstand von 3 bzw. 6 Monaten die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

a.) Knochendichtemessung mittels DEXA und qCT (Dauer ca. 15 Minuten):

Bei der DEXA (Duale-Röntgen-Absorptiometrie) Untersuchung werden Sie, nachdem Sie alle Metallstücke abgelegt haben, gebeten, sich auf die vorgesehene Liege zu legen, danach wird mittels DEXA Verfahren Ihre Knochendichte (Dichte bzw. Kalksalzgehalt des Knochens) und Fettmasse ermittelt. Bei der qCT (quantitative Computertomographie) Messung werden Sie gebeten, Ihre Hand in die vorgesehene Öffnung des Gerätes zu platzieren, danach wird mittels qCT Verfahren Ihre Knochenstruktur ermittelt. Diese Messungen werden insgesamt 4-mal stattfinden, vor der Operation, sowie nach 1, 3 und 6 Monaten und dann in einem Abstand von einem halben Jahr. Über diese Untersuchungstermine werden Sie ebenfalls rechtzeitig informiert.

b.) Zustand der Leber mittels FibroScan® und CAP™ (Ultraschall) (Dauer ca. 10 Min.):

Der FibroScan® wird verwendet, um den Anteil an Bindegewebe in der Leber feststellen und umso eine Leberzirrhose diagnostizieren oder ausschließen zu können. Der CAP™ wird zur Beurteilung der einer Fettleber bzw. des Fettgehaltes verwendet. Diese Messungen werden insgesamt 4-mal stattfinden, vor der Operation, sowie nach 1, 3 und 6 Monaten und dann in einem Abstand von einem halben Jahr. Über diese Untersuchungstermine werden Sie ebenfalls rechtzeitig informiert.

c.) Zusammensetzung der Darmflora (Stuhlproben) (Dauer ca. 5 Min.):

Zur Bestimmung der Zusammensetzung der Darmflora werden Stuhlproben entnommen und um die Ausscheidung von Oleovit (ölige Lösung) festzustellen. Diese Stuhlproben werden insgesamt 5-mal gesammelt, vor der Operation, sowie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten. Über das Sammeln von Stuhlproben werden Sie rechtzeitig informiert.

d.) Fragebogen: Wir bitten Sie, mehrere Fragen zu Ihre Ernährung zu beantworten.

Dieser Fragebogen ist ein häufig verwendeter standardisierter Test, mit diesem Ihr aktuelles Ernährungsverhalten abgefragt wird. Sie werden gebeten, diesen Fragebogen vor der Operation, nach 1, 3, 6 und 12 Monate auszufüllen.

Während dieser klinischen Prüfung wird im Abstand von 6 Monaten die folgende Untersuchung durchgeführt:

a.) Fragebogen (Dauer ca. 5 Minuten):

Wir bitten Sie, mehrere Fragen zu Ihrem gegenwärtigen Lebensgefühl bzw. Ihre Stimmung oder Sichtweise und über Ihre Ernährung zu beantworten.

Dieser Fragebogen ist ein häufig verwendeter standardisierter Test, mit diesem Ihre aktuelle Stimmung bzw. Lebensgefühl abgefragt werden. Sie werden gebeten diesen Fragebogen vor der Operation, nach 6 und 12 Monate auszufüllen.

Während dieser klinischen Prüfung wird einmalig bei der Operation die folgende Untersuchung durchgeführt:

a.) Biopsie: Während der Operation wird Ihnen Ihr Chirurg zwei Gewebeproben entnehmen. Aufgrund der Narkose werden Sie die Entnahme der Proben nicht spüren, und Sie werden auch keine Schmerzen dadurch haben.

- **Fettgewebe:** Ihr Chirurg wird zwei verschiedene Proben des Fettgewebes entnehmen (Unterhautfettgewebe und Bauchfettgewebe).

- **Lebergewebe:** Ihr Chirurg wird Lebergewebe während der Operation entnehmen.

Die Gewebeproben werden bei -80°C tief gefroren und bis zur Bestimmung aufbewahrt.

Sie werden gebeten, hierzu jeweils, (wenn es sich nicht sowieso um Routineuntersuchungen handelt), in das Allgemeine Krankenhaus Wien bzw. in die Stoffwechselambulanz (6J) zu kommen. Insgesamt sind 8 Besuche (Routineuntersuchungen mit einberechnet) notwendig. Die

Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Prüfarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Prüfung.

3. Was sind „Oleovit D₃ Tropfen“?

„Oleovit D₃ Tropfen“ sind ein bereits zugelassenes und in Apotheken erhältliches Arzneimittel. Dieses Medikament wird gegenwärtig bei der Behandlung von Erwachsenen und Kindern jeden Alters zur Rachitisprophylaxe (Vorbeugung der Erkrankung des wachsenden Knochens) und Rachitistherapie, bei Vitamin D Mangel, zur Osteoporosetherapie und –prophylaxe und bei Hypoparathyreoidismus (durch Unterfunktion der Nebenschilddrüsen verursachte Erkrankung, bei der eine mangelnde Parathormon-Ausschüttung zu Kalziummangel führt) angewendet.

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung werden „Oleovit D₃ Tropfen“ mit einem Placebo (nur ölige Lösung ohne Vitamin D) verglichen. Sie werden entweder „Oleovit D₃ Tropfen“ oder das Placebo erhalten. Sie und Ihr Prüfarzt wissen nicht, welches Medikament Sie einnehmen. Sollte es aber notwendig werden, kann Ihr Prüfarzt jederzeit in Erfahrung bringen, welches Medikament Sie erhalten haben.

Die höhere Dosierung von „Oleovit D₃ Tropfen“ während des ersten Monats nach der Operation beträgt max. 300 000 Internationale Einheiten [IE] insgesamt. Diese wird auf drei Gaben aufgeteilt, d.h. Sie bekommen am Entlassungstag das erste Mal Vitamin D (100 000 IE) oder Placebo verabreicht, dann 2 Wochen nach der Operation (wieder 100 000 IE oder Placebo). Die Letzte und somit Dritte Gabe von 100 000 Einheiten Vitamin D oder Placebo erhalten Sie 4 Wochen nach der Operation. Dies entspricht einer täglichen Dosis von 10.000 IE. Diese Vitamin D Dosis bekommen Sie in Form von einem Schokolade- oder Vanille- Pudding verabreicht. Nur im ersten Monat nach der Operation können Sie entweder Vitamin D oder das Placebo bekommen. Einen Monat nach der Operation müssen Sie 60 Tropfen der „Oleovit D₃ Tropfen“ 1-mal in der Woche oder 8 Tropfen pro Tag einnehmen (3420 IE pro Tag). Die Erhaltungsdosis nehmen Sie mithilfe der dafür vorgesehen Pipette als Tropfen ein.

4. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Mit der Anwendung von „Oleovit D₃ Tropfen“ kann möglicherweise Ihr Vitamin D Mangel optimal und schneller behandelt werden. Weiters kann einer Entkalkung Ihrer Knochen entgegengewirkt (Osteoporosevorbeugung) werden, in dem Ihnen früher Vitamin D verabreicht wird. Mit dieser klinischen Prüfung erhalten Sie auch eine engmaschigere Nachkontrolle nach der Operation. Folglich können eventuelle Beschwerden bzw. andere Nährstoffmängel früher aufgedeckt werden und Sie werden dadurch besser betreut. Es ist jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen können. Die Ergebnisse dieser klinischen Prüfung sollen dazu beitragen, dass für andere Patienten, die auch unter Vitamin D Mangel leiden bzw. sich auch einer Magenbypass-Operation unterziehen, eine optimale Behandlung gefunden wird. Weiters sollen frühere Vitamin D Gaben als vorbeugende Maßnahmen genützt werden, um einer Knochenentkalkung/ Osteoporose, einer möglichen chronischen Entzündung, Bluthochdruck, Depression od. Insulinresistenz entgegen zu wirken.

5. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Durch die Blutabnahmen kann es zu Schmerzen sowie der Ausbildung eines kleinen Hämatoms (=„blauer Fleck“) an der Einstichstelle kommen.

Auf Grund der Entnahme der Gewebeproben (Fett und Leber) kann es möglicherweise zu Blutungen kommen. Jedoch findet die Entnahme während der Magenbypass-Operation statt und deshalb stehen Sie unter direkter und sofortiger Kontrolle von möglichen Blutungen. Darüber hinaus werden Sie nichts spüren, da Sie eine Vollnarkose erhalten.

Ebenfalls ist mit einem Zeitaufwand für die Untersuchungen zu rechnen.

Vitamin D in Medikamentenform kann, vor allem bei Überdosierung, zu folgenden Umständen führen: erhöhter Kalzium-Spiegel im Blut, vermehrte Kalzium-Ausscheidung im

Urin, Verstopfung, Blähungen, Übelkeit, Magenschmerzen oder Durchfall. Eine Überdosierung ist bei dieser klinischen Prüfung jedoch unwahrscheinlich, weil hier vor der Gabe der Dosis die Konzentration von Vitamin D im Blut kontrolliert und auf Basis dieser Ergebnisse erst dann eine weitere Dosis gegeben wird. Darüber hinaus überschreitet die vorgesehene maximale Dosis nicht die zulässige Höchstdosis, die als oberer Wert einer langfristig sicheren Gesamtzufuhr gilt und kein Risiko für die Entwicklung von Gesundheitsbeeinträchtigungen beinhaltet.

Durch die Knochendichtemessung mittels DEXA und qCT kommt es zu einer Strahlenbelastung.

Wir haben für Sie mehrere Untersuchungen an jeweils einem Untersuchungstag geplant, um Ihren zeitlichen Aufwand zu minimieren. Da die meisten Untersuchungen es erfordern, dass Sie nüchtern in das AKH kommen, kann es im Laufe der Untersuchungen sein, dass Sie sich unwohl fühlen oder andere Symptome (zum Beispiel die einer Unterzuckerung (Hypoglykämie): Schwäche, Kraftlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Heißhunger, Nervosität, Herzrasen, Schwitzen, Zittern, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verstimmung, Reizbarkeit, Konzentrationsschwäche, Verwirrtheit, Koordinationsstörungen) auftreten. Bitte *teilen Sie allfällige Probleme sofort dem anwesenden Arzt mit*, sodass dieser mit Ihnen gemeinsam entscheiden kann, die Untersuchungen für diesen Tag zu beenden und gegebenenfalls *Gegenmaßnahmen* (z.B. Verabreichung von Zucker) ergreifen kann.

6. **Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?**

Falls eine gleichzeitige Behandlung mit Herzglykosiden (Medikament bei Herzproblemen) zutrifft, kann sich deren Giftigkeit durch einen erhöhten Kalzium-Spiegel im Blut erhöhen. Deshalb sollte dann hierbei eine strenge ärztliche Kontrolle stattfinden. Darüber hinaus, bei gleichzeitiger Behandlung bzw. Gabe von Entwässerungsmedikamenten besteht auch ein erhöhtes Risiko eines erhöhten Kalzium-Spiegels im Blut. In diesem Fall ist wiederum der Kalzium-Spiegel im Blut regelmäßig zu kontrollieren. Medikamente, die Magnesium enthalten (z.B. Antacida), dürfen während der klinischen Prüfung nicht verabreicht werden, da es sonst zu einem erhöhten Magnesium-Spiegel im Blut kommen kann.

7. **Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?**

Sollten im Verlauf der klinischen Prüfung irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Prüfarzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (siehe unten).

8. **Versicherung**

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene verschuldensunabhängige Versicherungsschutz (Personenschadenversicherung gemäß §32 Arzneimittelgesetz), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können, mit Ausnahme von Schäden auf Grund von Veränderungen des Erbmaterials in Zellen der Keimbahn.

Die Versicherung wurde für Sie bei der Zürich Versicherungs-Aktiengesellschaft, Schwarzenbergplatz 15, 1010 Wien, Tel.: 050/1255 1255 unter der Polizzenummer 07219432-2 Gültigkeitsdauer: 01.02.2014 bis 01.02.2016 jeweils 00 Uhr abgeschlossen. Auf Wunsch können Sie in die Versicherungsunterlagen Einsicht nehmen.

Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Für den Versicherungsvertrag ist österreichisches Recht anwendbar, die Versicherungsansprüche sind in Österreich einklagbar.

Zur Unterstützung können Sie sich auch an die Patientenanwaltschaft, Patientenvertretung oder Patientenombudsschaft wenden. Wiener Patientenanwaltschaft, Schönbrunner Straße 108, 1050 Wien, Tel.: 01 5871204 oder Email: post@wpa.wien.gv.at.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden

- dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit Ihrem behandelnden Prüfarzt unterziehen (**ausgenommen davon sind Notfälle**). Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten oder die Teilnahme an einer anderen Studie.
- müssen Sie dem behandelnden Prüfarzt - oder der oben genannten Versicherungsgesellschaft - eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, unverzüglich mitteilen.
- müssen Sie alles Zumutbare tun um Ursache, Hergang und Folgen des Versicherungsfalles aufzuklären und den entstandenen Schaden gering zu halten. Dazu gehört ggf. auch, dass Sie Ihre behandelnden Ärzte ermächtigen, vom Versicherer geforderte Auskünfte zu erteilen.

9. Informationen für gebärfähige Frauen – Schwangerschaftstest

Vor Einschluss von gebärfähigen Patientinnen und monatlich so lange Sie Oleovit D3-Tropfen einnehmen werden Schwangerschaftstests durchgeführt.

10. Wann wird die klinische Prüfung vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Prüfung ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt (oder gegebenenfalls der Auftraggeber dieser klinischen Prüfung) entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a.) Sie können den Erfordernissen der Klinischen Prüfung nicht entsprechen;
- b.) Ihr Prüfarzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist;

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszusteigen, oder Ihre Teilnahme aus einem der oben genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer normalen Kontrolluntersuchung unterziehen. Diese besteht meistens aus einer körperlichen Untersuchung sowie aus Laboruntersuchungen.

11. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfarzte und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden („personenbezogene“ Daten). Weiters können Beauftragte von in- und ausländischen Gesundheitsbehörden, der zuständigen Ethikkommission, sowie – wenn zutreffend – des Auftraggebers der klinischen Prüfung Einsicht in diese Daten nehmen, um die Richtigkeit der Aufzeichnungen zu überprüfen. Diese Personen unterliegen einer gesetzlichen Verschwiegenheitspflicht.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken in verschlüsselter (nur „indirekt personenbezogener“) oder nicht personenbezogener („anonymisierter“) Form, das heißt, Sie werden nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Die Prüfarzte und ihre Mitarbeiter unterliegen im Umgang mit den Daten den Bestimmungen des österreichischen Datenschutzgesetzes 2000 in der jeweils geltenden Fassung.

Wenn Sie Ihre Einwilligung zurückziehen und damit Ihre Teilnahme vorzeitig beenden, werden keine neuen Daten mehr über Sie erhoben. Auf Grund gesetzlicher Dokumentationspflichten (Arzneimittelgesetz) kann jedoch weiterhin für einen gesetzlich festgelegten Zeitraum eine Einsichtnahme in Ihre personenbezogenen Daten zu Prüfzwecken durch autorisierte, zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen erfolgen.

12. Entstehen für die Teilnehmer Kosten?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

13. Aufbewahrung von Gewebe und Blutproben

Es ist beabsichtigt, das von Ihnen abgenommene Material (Blut, Leber- und Fettgewebe) in kodierter Form an die MedUni Wien Biobank, einer speziellen Einrichtung für Probenlagerung am Klinischen Institut für Labormedizin (Leitung: O. Prof. Dr. Oswald Wagner) mit zertifiziertem Qualitätsmanagement (ISO 9001:2008) zu senden. Dort werden diese für einen unbestimmten Zeitraum aufbewahrt und wenn erforderlich an jene Stellen weitergegeben, bei welchen die Durchführung von Analysen geplant ist. Es ist überdies möglich, dass im Zuge der Studie neu auftretende Fragestellungen durch weitere derzeit noch nicht bekannte Analysen untersucht werden. Für jede später durchgeführte Analyse wird ein detailliertes Protokoll erstellt und die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien beantragt. Mit den geplanten molekularbiologischen Methoden können vor allem neue Einsichten in den Vitamin D Stoffwechsel gewonnen werden. Darüber hinaus besteht durch die Entnahme von Lebergewebe die Möglichkeit einer Risikoeinschätzung für die bestmögliche Betreuung nach der Magenbypass-Operation. Sollten Sie zu irgendeinem Zeitpunkt mit der weiteren Aufbewahrung und den eventuellen zusätzlichen späteren Analysen nicht einverstanden sein, so wird das Material umgehend vernichtet. Dieser Wunsch kann formlos bei der Studienleitung deponiert werden. Die Verantwortung für die Vernichtung des Materials übernimmt der wissenschaftliche Leiter der MedUni Wien Biobank, welcher für die Probenlagerung zuständig ist. Der Zugang zu den gelagerten Proben ist strikt reglementiert und nur für autorisierte MitarbeiterInnen der MedUni Wien Biobank möglich.

Kontakt Daten: Dr. Thomas Perkmann, Med. Universität Wien, Klein. Institut für Labormedizin, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien; Mail: POST_AKH_KIMCL_BB@akhwien.at; Tel: +43-1-40400-5355; Web: www.meduniwien.ac.at/biobank

Die Gewebeentnahme aus Ihrer Leber während der bariatrischen Operation ermöglicht eine feingewebliche Diagnose des aktuellen Zustandes Ihrer Leber (z.B. Fettleber, Fibrose, Zirrhose) und damit eine Information über die Intensität der weiteren Betreuung nach der bariatrischen Operation. Darüber hinaus ist es unwahrscheinlich, dass Sie einen direkten Nutzen aus weiteren wissenschaftlichen Analysen des aufbewahrten Lebergewebes haben werden.

14. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet:

Name der Kontaktperson:	Ao.-Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik
Erreichbar unter:	bernhard.ludvik@meduniwien.ac.at ; Tel: 01/40400-4364
Name der Kontaktperson:	Maria Luger, MSc.
Erreichbar unter:	maria.luger@meduniwien.ac.at ; Tel: 01/40400-4364
Ständig erreichbare Telefonnummer:	01/40400-4374

15. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb.Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung „Der Zusammenhang zwischen Übergewicht und Vitamin D bei bariatrischen Patienten mit Omega-Loop Bypass Operation- LOAD“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau ausführlich und verständlich über „Oleovit D₃ Tropfen“, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, die bestehende Versicherung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 8 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten gespeichert werden. Mir ist bekannt, dass zur Überprüfung der Richtigkeit der Datenaufzeichnung Beauftragte der zuständigen Behörden, der Ethikkommission und ggf. des Auftraggebers beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheits-daten nehmen dürfen.

Weiters erkläre ich mich bereit, dass Gewebe (Leber- und Fettgewebe) und Blutproben, wie in Punkt 13 beschrieben, anonymisiert aufbewahrt und zu einem späteren Zeitpunkt analysiert werden dürfen.

☐ ja ☐ nein

Sollte ich meine Teilnahme an dieser Studie widerrufen oder wird meine Teilnahme an der Studie durch den Sponsor oder den Prüfarzt vorzeitig beendet, so willige ich ein, dass die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist.

Beim Umgang mit Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes 2000 beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Prüfarztes)

10.2. CRF – Case Report Form



The link between obesity and Vitamin D in bariatric patients
 Div. of Endocrinology & Metabolism, Dep. of Internal Medicine III
 EUDRACT Nr. 2013-003546-16



Randomisation No°		Subject Initials:	
-------------------	---	-------------------	---

Telephone number: _____

CASE REPORT FORM <i>The Link between Obesity And Vitamin D in bariatric patients with omega-loop bypass surgery: a randomized controlled, single-blinded clinical supplementation trial</i> LOAD EUDRACT Nr. 2013-003546-16
--

CLINICAL TRIAL SITE/ UNIT: Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine III Department of Surgery PRINCIPAL INVESTIGATORS: Ao. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik, Univ.-Doz. Dr. Gerhard Prager

I am confident that the information supplied in this case report form is complete and accurate data. I confirm that the study was conducted in accordance with the protocol and any protocol amendments and that written informed consent was obtained prior to the study. Investigator's signature: _____ Date of signature: <table style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">d</td> <td style="text-align: center;">d</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td style="text-align: center;">m</td> <td style="text-align: center;">m</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td style="text-align: center;">y</td> <td style="text-align: center;">y</td> </tr> </table>									d	d	/	m	m	/	y	y
d	d	/	m	m	/	y	y									

IN- AND EXCLUSION CRITERIA



Inclusion Criteria

		Yes	No
1	Men and women over the age of 18 years	☐	☐
2	Planned omega loop bypass surgery	☐	☐
3	25-OHD < 75 nmol/l	☐	☐
4	Body weight < 140 kg	☐	☐
5	BMI > 40 or ≥ 35 kg/m ² with co-morbidities	☐	☐
6	Capability to consent	☐	☐

*If any inclusion criteria are ticked no then the patient is not eligible for the study.

Exclusion Criteria

		Yes	No
1	Another planned form of bariatric surgery	☐	☐
2	Hypercalcemia (calcium > 2.63 mmol/l) or hypocalcemia (calcium < 1.75 mmol/l)	☐	☐
3	Renal insufficiency (creatinine > 133 μ mol/l or GFR < 50 ml/min)	☐	☐
4	Primary hyperparathyroidism	☐	☐
5	Malignancy	☐	☐
6	Infection e.g. HIV	☐	☐
7	Daily calcium supplementation or antacid use	☐	☐
8	Known hypersensitivity to cholecalciferol	☐	☐
9	No capability to consent	☐	☐
10	Imprisoned persons	☐	☐

*If any exclusion criteria are ticked yes then the patient is not eligible for the study.

SCREENING – VISIT 0



SCREENING – VISIT 0

Date: _____
dd mm yyyy

INFORMED CONSENT

Please note: written consent must be given before any study specific procedures take place.

Has the patient freely given written informed consent? Yes ☐ No ☐

DEMOGRAPHIC DATA

Date of birth (dd-mm-yyyy): / / Age (yrs):

Sex: Female ☐ Male ☐ Origin: _____

Height (m):

If patient is female, hormonal status: Premenopausal ☐ Postmenopausal ☐

PRIOR AND CONCOMITANT MEDICATION

No ☐

Drug Name (Generic preferred but use brand name for combination product)	How often	How much
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		

PREVIOUS MEDICAL HISTORY

Is there any relevant medical history in the following systems?

Code	System	Yes	No	Code	System	Yes	No
1	Cardiovascular	☐	☐	9	Neoplasia	☐	☐
2	Respiratory	☐	☐	10	Neurological	☐	☐
3	Hepato-biliary	☐	☐	11	Psychological	☐	☐
4	Gastro-intestinal	☐	☐	12	Immunological	☐	☐
5	Gento-urinary	☐	☐	13	Dermatological	☐	☐
6	Endocrine	☐	☐	14	Allergies	☐	☐
7	Haematological	☐	☐	15	Eyes, ear, nose, throat	☐	☐
8	Musculo-skeletal	☐	☐	00	Other	☐	☐

*If yes for any of the above, enter the code for each condition in the boxes below; give further details (including dates) and state if the condition is currently or potentially active.



Code	Details (including dates)	Currently active?	
		Yes	No

VISIT 0

Date: _____
dd mm yyyy

ANTHROPOMETRY / VITAL SIGNS

Weight (kg): Waist circumference: cm
 BIA: R Xc PA RR / mmHg

LABORATORY ANALYSIS (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF) Blood taken for:

☐ vitamin D status ☐ inflammation markers ☐ laboratory parameter
☐ insulin resistance markers ☐ bone turnover markers ☐ liver parameter
☐ BIOBANK (DNA) ☐ β -HCG (if female)

Does any result contradict study entry? Yes ☐ No ☐ (If yes, please complete off study page.)

UV EXPOSURE

1. Wie viele Stunden sind Sie ungefähr von Montag – Freitag/ Arbeitstagen zwischen 9 und 15 Uhr dem natürlichen Licht ausgesetzt?

Total hours/work week

2. Wie viele Stunden sind Sie ungefähr am Samstag und Sonntag/arbeitsfreie Tage zwischen 9 und 15 Uhr dem natürlichen Licht ausgesetzt?

Total hours/ weekend Total hours/ week3. Besuchen Sie regelmäßig Solarien bzw. Sonnenbänke? ☐ yes ☐ no4. Verwenden Sie eine Sonnenschutzcreme? ☐ yes ☐ no

BONE DENSITOMETRY / WHOLE BODY FAT (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF)

☐ DEXA dual-energy X-ray absorptiometry

STAGE OF LIVER STIFFNESS & STEATOSIS AND STOOL SAMPLES (MICROBIOTA)

(All results should be inserted as a copy at the back of the CRF)

☐ FibroScan® and CAP™ ☐ Stool sample Date: _____ (frozen)

QUESTIONNAIRES (Filled out questionnaire should be inserted at the back of the CRF)

☐ Beck Depression Inventory ☐ MediDietScore ☐ 5 day food record



VISIT 1 (DAY 0 – SURGERY)

Date: _____
dd mm yyyy**BIOPSY** (The biopsies are taken during surgery and then immediately frozen at -80°C)

☐ visceral adipose tissue VAT Date frozen: _____ Nr Vial: _____
☐ subcutaneous adipose tissue SAT Date frozen: _____ Nr Vial: _____
☐ liver tissue LIV Date frozen: _____ Nr Vial: _____
 Diagnosis: _____ (LIV)

VISIT 2 (DAY 3 – DISCHARGE DAY; WARD)

Date: _____
dd mm yyyyLOADING DOSE ☐ 100 000 IU of cholecalciferol given

Next visit: Date _____ at _____ time _____

VISIT 3 (WEEK 2; OUT-PATIENT CLINIC)

Date: _____
dd mm yyyy**LABORATORY ANALYSIS** (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF) **Blood taken for:**

☐ vitamin D status ☐ inflammation markers ☐ liver parameter
☐ laboratory parameter ☐ insulin resistance markers

LOADING DOSE ☐ 100 000 IU of cholecalciferol given ☐ No, ↑ 25-OHD + 1,25-DIOHD levels**ANTHROPOMETRY** Weight (kg):

Next visit: Date _____ at _____ time _____

VISIT 4 (MONTH 1; OUT-PATIENT CLINIC)

Date: _____
dd mm yyyy**LABORATORY ANALYSIS** (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF) **Blood taken for:**

☐ vitamin D status ☐ inflammation markers ☐ laboratory ☐ insulin resistance markers
☐ bone turnover ☐ liver parameter ☐ BIOBANK ☐ β-HCG (if female)

LOADING DOSE ☐ 100 000 IU of cholecalciferol given ☐ No, ↑ 25-OHD + 1,25-DIOHD levels**MAINTENANCE DOSE** ☐ given "Oleovit D₃" bottles to take 3423 IU/day (8 drops/day)**ANTHROPOMETRY**Weight (kg): Waist circumference: cmBIA: R Xc PA **QUESTIONNAIRES** (Filled out questionnaire should be inserted at the back) ☐ 5 day food record**STAGE OF LIVER STIFFNESS & STEATOSIS AND STOOL SAMPLES (MICROBIOTA)**

(All results should be inserted as a copy at the back of the CRF)

☐ FibroScan® and CAP™ ☐ Stool sample Date: _____ (frozen)

Next visit: Date _____ at _____ time _____



VISIT 5 (MONTH 2; OUT-PATIENT CLINIC)

Date: _____
dd mm yyyy

LABORATORY ANALYSIS (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF) Blood taken for:

☐ vitamin D status ☐ inflammation markers ☐ liver parameter
☐ laboratory parameter ☐ insulin resistance markers ☐ β -HCG (if female)
MAINTENANCE DOSE ☐ given "Oleovit D₃" bottles to take 3423 IU/day (8 drops/day)

ANTHROPOMETRY

 Weight (kg): _____ Waist circumference: _____ cm
 BIA: R _____ Xc _____ PA _____

Next visit: Date _____ at _____ time _____

VISIT 6 (MONTH 3; OUT-PATIENT CLINIC SURGERY)

Date: _____
dd mm yyyy

LABORATORY ANALYSIS (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF) Blood taken for:

☐ vitamin D status ☐ inflammation markers ☐ laboratory parameter
☐ insulin resistance markers ☐ bone turnover markers ☐ liver parameter
☐ BIOBANK ☐ β -HCG (if female)
MAINTENANCE DOSE ☐ given "Oleovit D₃" bottles to take 3423 IU/day (8 drops/day)

ANTHROPOMETRY

 Weight (kg): _____ Waist circumference: _____ cm
 BIA: R _____ Xc _____ PA _____

UV EXPOSURE

- Wie viele h sind Sie ca. von Mo – Fr zw. 9 und 15 Uhr dem natürlichen Licht ausgesetzt?
Total _____ hours/work week
- Wie viele h sind Sie ca. am Sa und So zw. 9 und 15 Uhr dem natürlichen Licht ausgesetzt?
Total _____ hours/ weekend Total _____ hours/ week
- Besuchen Sie regelmäßig Solarien bzw. Sonnenbänke? ☐ yes ☐ no
- Verwenden Sie eine Sonnenschutzcreme? ☐ yes ☐ no

QUESTIONNAIRES (Filled out questionnaire should be inserted at the back) ☐ 5 day food record

STAGE OF LIVER STIFFNESS & STEATOSIS AND STOOL SAMPLES (MICROBIOTA) (copy at the back of the CRF)

☐ FibroScan® and CAP™ ☐ Stool sample Date: _____ (frozen)

Next visit: Date _____ at _____ time _____



VISIT 7 (MONTH 4; OUT-PATIENT CLINIC)

Date: ____
dd mm yyyy**LABORATORY ANALYSIS** (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF) **Blood taken for:**
☐ vitamin D status ☐ inflammation markers ☐ liver parameter
☐ laboratory parameter ☐ insulin resistance markers ☐ β -HCG (if female)
MAINTENANCE DOSE ☐ given "Oleovit D₃" bottles to take 3423 IU/day (8 drops/day)**ANTHROPOMETRY**

Weight (kg): ____ Waist circumference: ____ cm

BIA: R ____ Xc ____ PA ____

Next visit: Date ____ at ____ time ____

VISIT 8 (MONTH 5; OUT-PATIENT CLINIC)

Date: ____
dd mm yyyy**LABORATORY ANALYSIS** (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF) **Blood taken for:**
☐ vitamin D status ☐ inflammation markers ☐ liver parameter
☐ laboratory parameter ☐ insulin resistance markers ☐ β -HCG (if female)
MAINTENANCE DOSE ☐ given "Oleovit D₃" bottles to take 3423 IU/day (8 drops/day)**ANTHROPOMETRY**

Weight (kg): ____ Waist circumference: ____ cm

BIA: R ____ Xc ____ PA ____

Next visit: Date ____ at ____ time ____

VISIT 9 (MONTH 6; OUT-PATIENT CLINIC)

Date: ____
dd mm yyyy**LABORATORY ANALYSIS** (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF) **Blood taken for:**
☐ vitamin D status ☐ inflammation markers ☐ laboratory parameter
☐ insulin resistance markers ☐ bone turnover markers ☐ liver parameter
☐ BIOBANK ☐ β -HCG (if female)
ANTHROPOMETRY / VITAL SIGNS

Weight (kg): ____ Waist circumference: ____ cm

BIA: R ____ Xc ____ PA ____ RR ____ / ____ mmHg

UV EXPOSURE

1. Wie viele h sind Sie ca. von Mo – Fr zw. 9 und 15 Uhr dem natürlichen Licht ausgesetzt?

Total ____ hours/work week

2. Wie viele h sind Sie ca. am Sa und So zw. 9 und 15 Uhr dem natürlichen Licht ausgesetzt?

Total ____ hours/ weekend Total ____ hours/ week



3. Besuchen Sie regelmäßig Solarien bzw. Sonnenbänke? ☐ yes ☐ no

4. Verwenden Sie eine Sonnenschutzcreme? ☐ yes ☐ no

QUESTIONNAIRES (Filled out questionnaire should be inserted at the back of the CRF)

☐ Beck Depression Inventory ☐ MediDietScore ☐ 5 day food record

CONCOMITANT MEDICATION No ☐

Drug Name (Generic preferred but use brand name for combination product)	How often	How much
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		

DISEASES (Are there any relevant diseases in the following systems?)

Code	System	Yes	No	Code	System	Yes	No
1	Cardiovascular			9	Neoplasia		
2	Respiratory			10	Neurological		
3	Hepato-biliary			11	Psychological		
4	Gastro-intestinal			12	Immunological		
5	Gento-urinary			13	Dermatological		
6	Endocrine			14	Allergies		
7	Haematological			15	Eyes, ear, nose, throat		
8	Musculo-skeletal			00	Other		

Code	Details (including dates)	Currently active?	
		Yes	No

STAGE OF LIVER STIFFNESS & STEATOSIS AND STOOL SAMPLES (MICROBIOTA) (copy at the back of the CRF)

☐ FibroScan® and CAP™ ☐ Stool sample Date: _____ (frozen)

BONE DENSITOMETRY / WHOLE BODY FAT (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF)

☐ DEXA dual-energy X-ray absorptiometry

Next visit (Follow-up): Date _____ at _____



OFF STUDY FORM

Date Off Study: _____
dd mm yyyyDate Last Study Medication Taken: _____
dd mm yyyy

REASON OFF STUDY

(Please mark only the primary reason. Reasons **other than Completed Study** require explanation next to the response)

- ☐ Completed study
- ☐ AE/SAE (complete AE CRF & SAE form, if applicable) _____
- ☐ Lost to follow-up _____
- ☐ Non-compliant participant _____
- ☐ Concomitant medication _____
- ☐ Medical contraindication _____
- ☐ Withdraw consent _____
- ☐ Exclusion criteria through screening visit _____
- ☐ Death (complete SAE form) _____
- ☐ Other _____

FOLLOW-UP (MONTH 12; OUT-PATIENT CLINIC)

Date: _____
dd mm yyyyLABORATORY ANALYSIS (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF) **Blood taken for:**

- ☐ vitamin D status ☐ inflammation markers ☐ laboratory parameter
- ☐ insulin resistance markers ☐ bone turnover markers ☐ liver parameter ☐ BIOBANK

ANTHROPOMETRY / VITAL SIGNS

Weight (kg): _____ Waist circumference: _____ cm

BIA: R _____ Xc _____ PA _____ RR _____ / _____ mmHg

UV EXPOSURE

- Wie viele h sind Sie ca. von Mo – Fr zw. 9 und 15 Uhr dem natürlichen Licht ausgesetzt?
Total _____ hours/work week
- Wie viele h sind Sie ca. am Sa und So zw. 9 und 15 Uhr dem natürlichen Licht ausgesetzt?
Total _____ hours/ weekend Total _____ hours/ week
- Besuchen Sie regelmäßig Solarien bzw. Sonnenbänke? ☐ yes ☐ no
- Verwenden Sie eine Sonnenschutzcreme? ☐ yes ☐ no

QUESTIONNAIRES (Filled out questionnaire should be inserted at the back of the CRF) ☐ 5 day food record

STAGE OF LIVER STIFFNESS & STEATOSIS AND STOOL SAMPLES (MICROBIOTA) (copy at the back of the CRF)

☐ FibroScan® and CAP™ ☐ Stool sample Date: _____ (frozen)

BONE DENSITOMETRY / WHOLE BODY FAT (All results should be inserted as a copy at the back of the CRF)

☐ DEXA dual-energy X-ray absorptiometry

OFF STUDY FORM AND FOLLOW-UP



CONCOMITANT MEDICATION No

Drug Name (Generic preferred but use brand name for combination product)

How
often

How
much

1

2

3

4

5

DISEASES (Are there any relevant diseases in the following systems?)

Code System

Yes No

1 Cardiovascular

2 Respiratory

3 Hepato-biliary

4 Gastro-intestinal

5 Gento-urinary

6 Endocrine

7 Haematological

8 Musculo-skeletal

Code System

9 Neoplasia

10 Neurological

11 Psychological

12 Immunological

13 Dermatological

14 Allergies

15 Eyes, ear, nose, throat

00 Other

Yes No

Currently active?

Code Details (including dates)

Yes No

ADVERSE EVENTS



ADVERSE EVENTS

ADVERSE EVENTS									
Has the patient experienced any Adverse Events since signing Informed Consent? Yes, specify below ☐ No ☐									
Adverse Event (diagnosis (if known) or signs/symptoms)	Start Date (dd/mm/yy) and Time (hh/mm)	Stop Date (dd/mm/yy) and Time (hh/mm)	Outcome 1=Recovered 2=Recovered with Sequelae 3=Continuing 4=Patient died 5=Change in AE 6=Unknown	Severity 1=Mild 2=Moderate 3=Severe	Plausible relationship to Study Drug ☐ Yes ☐ No	Action taken with Study drug 1=None 2=Dose Reduction Temporarily 3=Dose Reduced 4=Discontinued Temporarily 5=Discontinued	Withdrawn due to AE? ☐ Yes ☐ No	Serious AE (SAE)? ☐ Yes ☐ No	If SAE does it require immediate reporting (see Protocol)? ☐ Yes ☐ No
1	// :	// :			☐ Yes ☐ No		☐ Yes ☐ No	☐ Yes ☐ No	☐ Yes ☐ No
2	// :	// :			☐ Yes ☐ No		☐ Yes ☐ No	☐ Yes ☐ No	☐ Yes ☐ No
3	// :	// :			☐ Yes ☐ No		☐ Yes ☐ No	☐ Yes ☐ No	☐ Yes ☐ No
4	// :	// :			☐ Yes ☐ No		☐ Yes ☐ No	☐ Yes ☐ No	☐ Yes ☐ No
5	// :	// :			☐ Yes ☐ No		☐ Yes ☐ No	☐ Yes ☐ No	☐ Yes ☐ No

10.3. 5 Tage-Schätzprotokoll



5 Tage - Schätzprotokoll

Hinweise zur Erstellung eines Schätzprotokolls

Bitte führen Sie das Schätzprotokoll über **5 Tage**.

Schätzen sie alle Lebensmittel/Speisen in **haushaltsüblichen Maßen** (Esslöffel EL, Teelöffel TL, Tasse TA, Becher BE, Portion) und tragen Sie die Menge **direkt** in Ihr Protokoll ein.

Geben Sie bei **Milch- und Milchprodukten** bitte immer den **Fettgehalt** an (z.B. Joghurt 1%, Emmentaler 45% i.Tr.)

Geben Sie bitte auch bei **Wurst und Wurstwaren** den **Fettgehalt** und die **genaue Bezeichnung** an (z.B. Putenkrakauer, 5% Fett)

Brot und Gebäck bitte genauer bezeichnen (z.B. Sonnenblumenbrot, Dinkelweckerl ...)

Geben Sie bitte bei **abgepackten Lebensmitteln** und **Fertigprodukten** (z.B. Joghurt, Pizza, Konserven) **Produktamen und Hersteller** (z.B. Pizza Salami, Iglo) an.

Bitte tragen Sie auch die **Getränke** ein und geben Sie den **genauen Namen** (z.B. Römerquelle, Rauch Orangen Fruchtnectar) an.

Tragen sie bitte alle Lebensmittel/Speisen SOFORT in Ihr Schätzprotokoll ein. Vermeiden Sie es, sich abends an die Mengen zu erinnern.

Ändern Sie Ihre üblichen Ernährungsgewohnheiten bitte nicht!

Beispiel:

Zeit	in Haushaltsmaßen Esslöffel EL, Teelöffel, Portion, 1/8l, 1/4l	Lebensmittel/Getränke
07:00	2 Scheiben	Graubrot
	1 TL	Butter
	1 TL	Honig
	1 TL	Erdbeermarmelade
	2 Tassen	Kaffee
	2 TL	Kaffeeobers
08:15	1 Tasse	Kaffee
	1 TL	Kaffeeobers
10:30	1 Stück	Semmel
	1 TL	Butter
	1 Scheibe	Emmentaler 45% Fett
	1 Glas (1/4 l)	Orangenektar, Rauch
14:00	1 Portion	Rindfleisch, gekocht
	2 dünne Scheiben	Mischbrot
	5 EL	Oberskren
	1 Portion	Endäpfel
	1 Portion	Salat, gemischt
	1 Glas (1/4 l)	Römerquelle
15:45	1	Topfengolatsche
	1 Tasse	Kaffee
	1 TL	Kaffeeobers
18:30	2 Scheiben	Graubrot
	2 TL	Margarine, "du darfst"
	1	Paradeiser
	1	Ölpfefferoni
	1/2 Flasche (250 ml)	Bier
21:00	1 Packung (150g)	Paprika-Chips (Bahlsen)
	1/2 Flasche (250 ml)	Bier

NAME:

GEBURTSDATUM:

TAG 1 | DATUM:

[illegible]

[illegible]

TAG 3 | DATUM:

[illegible]

[illegible]

TAG 5 | DATUM:

[illegible]