

# Prognostički čimbenici uspjeha različitih barijatrijskih zahvata

---

**Mirošević, Gorana**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:620341>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)



## **1. UVOD**

### 1.1. Definicija debljine i klasifikacija

*D e b l j i n a* je kronična endokrino-metabolička bolest karakterizirana prekomjernim nakupljanjem masti u organizmu i povećanjem tjelesne mase. Normalan udio masnog tkiva u žena iznosi 20 do 25%, a u muškaraca 15 do 20% ukupne tjelesne mase (1).

Svako povećanje za 10 % više od idealne tjelesne mase smatra se debljinom ili pretilošću (2). Prekomjerno nakupljanje masnog tkiva može ozbiljno ugroziti ljudsko zdravlje dovodeći do niza metaboličkih poremećaja i oštećenja funkcije mnogih organa. Posljedično tome nastaju kronične bolesti, smanjuje se kvaliteta života, radna sposobnost i očekivani životni vijek. Već su stari Grci prepoznali pretilost kao medicinski problem. Hipokrat je smatrao debljinu uzrokom brojnih bolesti (2), dok ju je indijski kirurg Sushruta (6. stoljeće prije Krista) povezo s nastankom dijabetesa i oštećenjem kardiovaskularnog sustava (3). Danas se debljina ubraja u vodeće bolesti suvremene civilizacije, pogađa ljude svih dobnih skupina, uzrok je izravnim troškovima u zdravstvu i stoga se mora prevenirati i liječiti.

Stanje uhranjenosti neke osobe najčešće se procjenjuje određivanjem indeksa tjelesne mase (ITM). Ovu široko korištenu metodu uveo je belgijski statističar i antropolog A. Quetelet još u 19. stoljeću. Ona je sigurna za procjenu postotka masnog tkiva u većine osoba s prosječnom tjelesnom aktivnošću i prosječnim sastavom tjelesne mase (4). Indeks tjelesne mase izračunava se dijeljenjem tjelesne mase u kilogramima s kvadratom visine izražene u metrima ( $\text{kg/m}^2$ ):

$$\text{ITM} = \text{masa (kg)} / \text{visina (m}^2\text{)}$$

Ovisno o dobivenom rezultatu osobe se svrstavaju u različite kategorije: one s normalnom, one s prekomjernom tjelesnom masom i pretile osobe.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) normalne vrijednosti ITM-a kod odraslih kreću se između 18,5 i 25  $\text{kg/m}^2$ . ITM veći od 25  $\text{kg/m}^2$  znak je prekomjerne tjelesne mase, a iznad 30  $\text{kg/m}^2$  znak pretilosti. Ovisno o daljnjem povećanju ITM-a pretilost se dijeli na tri stupnja odnosno podgrupe: umjerenu, tešku i jako tešku pretilost (Tablica 1).

Tablica 1. Klasifikacija mase prema ITM-u

Klasifikacija	ITM (kg/m <sup>2</sup> )	RIZIK
<b>Pothranjenost</b>	<18,5	mali (ali postoji opasnost od drugih kliničkih poremećaja)
<b>Normalna tjel. masa</b>	18,5-24,9	prosječan
<b>Povećana tjel. masa</b>	25,0-29,9	nešto povećan
<b>Pretilost</b>		
<b>I. stupanj</b>	30,0-34,9	umjeren
<b>II. stupanj</b>	35,0-39,9	velik
<b>III. Stupanj</b>	>40,0	vrlo velik

Što su vrijednosti ITM-a više to je i veći rizik od nastanka komplikacija koje pretilost sa sobom nosi. Debljina je određena prekomjernim udjelom masti u tjelesnoj masi. Međutim, ITM-om se ne može procjeniti količina masti u tijelu nego samo status uhranjenosti. Zato ta metoda u nekim slučajevima nije dobar pokazatelj prekomjerne tjelesne mase. Naprimjer sportaši imaju prekomjernu tjelesnu masu zbog veće količine mišićne mase, a ne zbog viška masti. Nadalje, kod ljudi s nježnom konstrukcijom normalan ITM može prikriti postotak masnog tkiva i osiromašenu mišićnu masu, dok osobe jače konstrukcije, uz relativno mali postotak masnog tkiva, mogu biti klasificirane kao prekomjerno teške (4).

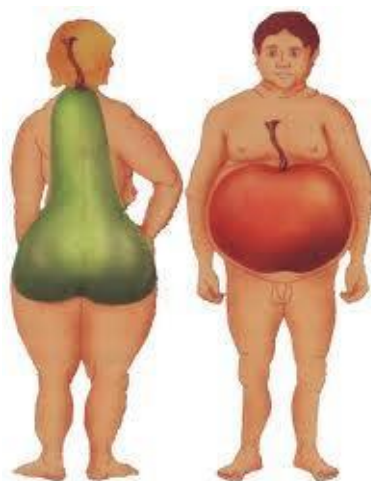
Postotak tjelesne masti može se također odrediti antropometrijskim metodama: hidrostatskim vaganjem ili mjerenjem mase u vodi, mjerenjem zadebljanja kožnih nabora kaliperom i bioelektričnom impedancijom. No, ove se metode manje primjenjuju.

Pokušaji da se bolje shvati kompleksni problem pretilosti, doveli su do brojnih klasifikacija debljine. Davno je već uočeno da postoje dva klinička tipa debljine. Prvi tip debljine počinje već u ranom djetinjstvu, s progresivnim porastom tjelesne mase posebno u pubertetu i razvija se cijeli život. Kod žena se uz to pogoršava svakom trudnoćom. Redukcijom tjelesne mase ne postiže se nikad pravi rezultat, jer se pretilost ponovno vraća. Ove osobe imaju periferni, ali isto tako i centripetalni oblik distribucije sala. Drugi tip debljine, s centralnom distribucijom masnog tkiva, manifestira se u odrasloj dobi, između 20. i 40. godine života. Te su osobe

prethodno bile normalne tjelesne mase, a neke čak i mršave. Ova pojava udružena je s manje kretanja i više jela. Bjurulf P. (5) i Hirsch J. sa sur. (6, 7) dokazali su da se neki tipovi debljine mogu objasniti povećanim brojem masnih stanica. Jako debele osobe koje su pretile cijeli život imaju povećani broj masnih stanica kao i njihov volumen, dok pretilost zrele dobi karkaterizira uglavnom povećani volumen stanica. Odatle proizlazi patohistološka podjela na *hipertrofični i hiperplastični* tip pretilosti (8).

Hipertrofični tip karakterizira povećanje volumena masne stanice, a hiperplastični povećanje broja masnih stanica. To i u morfološkom pogledu ima svoje karakteristike koje je označio Vague J. ukazujući na *androidni i ginoidni* tip pretilosti (8).

Androidni tip češći je kod muškaraca, no može se javiti i u žena poslije menopauze, zbog smanjene razine estrogena i povećane razine testosterona. U njih se masno tkivo nakuplja u gornjem dijelu tijela: u predjelu prsnog koša, ramena i gornjeg dijela trbuha što nazivamo muškom, androidnom, abdominalnom pretilošću tj. *pretilošću u obliku jabuke* (Slika1). Ovaj tip debljine predstavlja povećan rizik za nastanak dijabetesa tipa 2, hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti i nekih vrsta karcinoma. U većine pretelih žena masno tkivo se nakuplja potkožno u donjem dijelu tijela i to u glutealnoj regiji i bokovima, što nazivamo ženskom, glutealnom ili ginoidnom pretilošću tj. *pretilošću u obliku kruške* (Slika 1). Ovaj tip pretilosti često uzrokuje otežano kretanje, insuficijenciju periferne venske cirkulacije i respiratornu insuficijenciju (9, 10, 11).



Slika 1: Androidni (oblik jabuke) i ginoidni (oblik kruške) tip pretilosti (izvor: [www.zerona.rs](http://www.zerona.rs), ogitive media lab)

Danas se opisuje i pretilost vezana za normalnu tjelesnu masu, ali uz visoki postotak masnoga tkiva u organizmu, koja ujedno predstavlja jednak zdravstveni rizik (12). Za razliku od supkutanog, masno tkivo koje se nalazi unutar trbušne šupljine nazivamo *visceralno* masno tkivo. Ovisno o lokalizaciji postoje značajne razlike u sastavu i metaboličkoj aktivnosti tjelesnih masnih nakupina. Masne nakupine u trbušnoj šupljini, smještene između pojedinih visceralnih organa, metabolički su aktivnije i predstavljaju daleko veću opasnost za ukupno zdravlje od potkožnih nakupina masti. Visceralni adipociti luče različite čimbenike i upalne citokine tzv. adipokine koji imaju važnu ulogu u patogenezi inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma, koji predstavlja kombinaciju visceralne pretilosti, arterijske hipertenzije, dislipidemije i poremećaja metabolizma glukoze. Osim toga visceralno masno tkivo smanjuje količinu adiponektina, hormona koji ubrzava metabolizam i sagorjevanje masti.

Zato je u prekomjerno teških i pretilih osoba važno odrediti raspodjelu odnosno distribuciju masnog tkiva u organizmu. U tu svrhu koriste se dvije vrlo praktične metode. To su mjerenje *opsega struka* koji se mjeri na sredini udaljenosti između cristae iliaceae superior i donjeg ruba rebrenog luka u ekspiriju i mjerenje omjera *struk/bokovi* neposredno iznad ilijačne kriste i najšireg predjela u kukovima (13). U Europljana i bijelaca opseg struka veći od 94 cm u muškaraca i veći od 80 cm u žena, te vrijednosti, dobivene dijeljenjem omjer *struk/bokovi*, više od 1 za muškarce i više od 0,85 za žene znak su visceralne pretilosti (12).

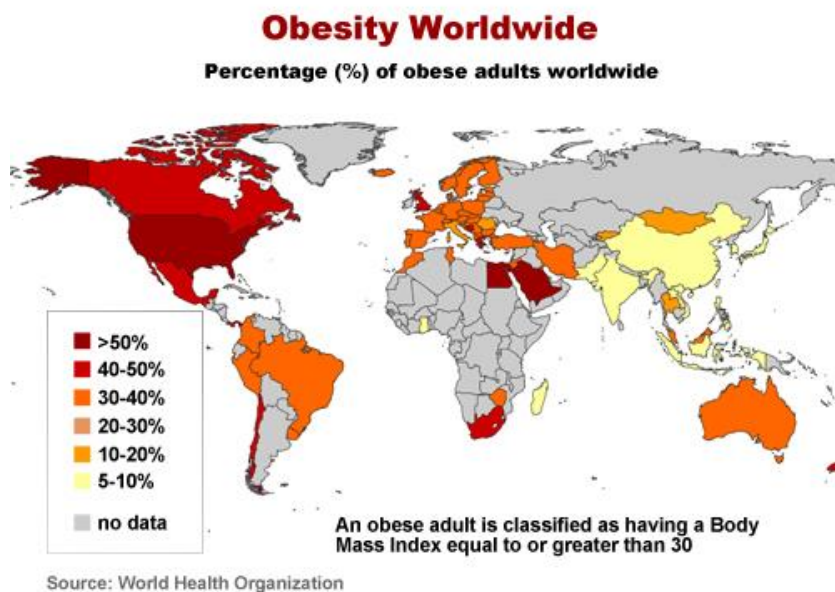
Dobra metoda za određivanje raspodjele i količine masnog tkiva je denzitometrija kojom se razlikuju tri tjelesne komponente: masno tkivo, mišić i kost. Zbog svoje pouzdanosti i preciznosti metoda se danas smatra zlatnim standardom jer omogućava mjerenje masnog tkiva cijelog tijela u jednom skeniranju. Izravno mjerenje količine visceralnog masnog tkiva također omogućuju radiološke metode kao što su kompjuterizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonanca koje se nažalost zbog skupoće pretraga rijetko upotrebljavaju, a mogu se kao i denzitometrija raditi samo u kliničkim ustanovama (14).

## 1.2. Epidemiologija debljine

Debljina je nažalost poprimila karakter globalne epidemije (15). Epidemijske razmjere debljine potvrđuju trenutne procjene da u svijetu ima oko 400 milijuna odraslih debelih osoba (Slika 2). Prema podacima SZO iz 2005. godine preko 1,6 milijardi ljudi u svijetu imalo je prekomjernu tjelesnu masu. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) oko 65% (2/3) stanovništva je preuhranjeno, a 31% pretilo. U Europi broj preuhranjenih osoba iznosi preko 40%, a pretilih oko 20% (16, 17, 18, 19). Hrvatska također prati svjetske trendove jer je 38,1% odrasle populacije preuhranjeno, a 22,3% pretilo (20).

Uočljiva je i geografska diferencijacija, stopa prevalencije viša je u centralnom, istočnom i mediteranskom dijelu nego u zapadnoj i sjevernoj Europi.

Epidemiološki podaci za Europu ukazuju na izražen porast pretilosti u svim dobnim skupinama, uz posebno zabrinjavajuće podatke za mlađe dobne skupine, djecu i adolescente. Samo u Europi ima oko 26 milijuna prekomjerno teške djece, a od njih je 6,4 milijuna pretilo (16, 17, 18, 19).



Slika 2: Epidemijski razmjeri debljine (izvor: WHO.int)

Trend pretilosti kod mladih upućuje na opasnost da mlade generacije prvi puta budu lošijeg zdravlja od generacije svojih roditelja.

Debljina je u početku bila najprisutnija u visoko razvijenim zemljama. Međutim, sve je više prisutna i u zemljama u razvoju odnosno nerazvijenim zemljama gdje se gotovo izjednačila s problemom pothranjenosti. Suvremeni stil života, s dominantno sjedilačkim aktivnostima i široka dostupnost rafinirane hrane s visokim udjelom masti i jednostavnih ugljikohidrata, najviše utječe na razvoj pretilosti (1).

Debljina je ozbiljna bolest koja izaziva mnoge kliničke komplikacije zbog čega se smanjuje kvaliteta života, radna sposobnost i životni vijek. Broj umrlih koji se pripisuje debljini u Velikoj Britaniji iznosi 30000, dok je u SAD-u čak 10 puta veći. Dokazano je da prekomjerna tjelesna masa dovodi do smanjenja očekivane životne dobi. Provedena istraživanja u SAD-u potvrdila su da porast ITM-a za  $1 \text{ kg/m}^2$  skraćuje očekivano trajanje života za muškarce od 0,33-0,93 godine, a za žene od 0,30-0,81 (21). Očekivano trajanje života u pretilih osoba u dobi od 40 godina, smanjeno je za sedam godina. Procjena je da ITM od  $25 \text{ kg/m}^2$  kod muškaraca smanjuje životni vijek za dvije godine. Progresijom epidemije pretilosti do 2050. godine, očekuje se smanjenje životnog vijeka za pet godina.

Debljina izražena ITM-om je u porastu u mnogim zemljama unatrag nekoliko desetljeća, međutim vrlo je malo istraživanja uspjelo utvrditi trendove u prevalenciji visceralne debljine. Neka istraživanja pokazala su ubrzani populacijski porast visceralne debljine, u odnosu na porast debljine izražene indeksom tjelesne mase. U Hrvatskoj je procijenjeno da je prevalencija visceralne debljine u odrasloj populaciji 2003. godine bila 43,52% i to po NCEP ATP III kriteriju (*prema engl.* National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel). Upravo je visceralna debljina odgovorna za razvoj kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tip 2, a prema podacima SZO procjenjuje se da će 2020. godine kardiovaskularne bolesti i šećerna bolest tip 2 biti odgovorne za tri četvrtine globalnog mortaliteta (23, 24, 25, 26).



### 1.3. Uzroci i patofiziologija debljine

Višestruki čimbenici doprinose razvoju debljine. Zna se da je za optimalno održavanje tjelesne mase značajna uspostava i održavanje energetske ravnoteže između unosa hrane i potrošnje energije, a energetska neravnoteža između unesenih i potrošenih kalorija osnovni je uzrok debljine. Debljina je i rezultat kompleksne interakcije genetskih, hormonalnih i okolišnih čimbenika (27).

Iako se smatra da u nastanku debljine najveću ulogu imaju genetski faktori, to s druge strane ne može objasniti epidemiju pretilosti zadnjih dvadesetak godina. Debljina je u biti u najvećem broju slučajeva uzrokovana kombinacijom povećanog unosa namirnica visoke energetske vrijednosti i manjka tjelesne aktivnosti. Ako hranom unosimo više energije nego što se može potrošiti u odnosu na stvarne potrebe organizma, nastaje debljina. Međutim, debljina nastaje i onda kada unosimo manje kalorija, ali se nedostatno krećemo, nismo tjelesno aktivni i nismo u mogućnosti potrošiti svu unesenu energiju. Tada se višak energetskog unosa pohranjuje u obliku masnih naslaga (28, 29, 30, 31, 32).

U odrasloj dobi povećanje masnog tkiva nastaje zbog povećanja masnih stanica, međutim ako je unos hrane preobilan, povećat će se i njihov broj (32). Već i mala energetska neravnoteža može dovesti do značajnog porasta na tjelesnoj masi kroz određeni vremenski period. Samo 100 kcal viška unosa energije, dovodi do značajnog porasta tjelesne mase za otprilike pet kilograma za godinu dana, što znači 50 kilograma za 10 godina (30).

Danas se u modernim društvima, ali i u zemljama u razvoju, sve više konzumira energetski bogata hrana tzv. „brza“ hrana servirana u velikim porcijama, pa je povezanost između te vrste hrane i pretilosti sve veća i zabrinjavajuća (33).

Tjelesna neaktivnost igra značajnu ulogu u razvoju debljine. Otprilike 60% svjetskog stanovništva je nedovoljno fizički aktivno. Zabrinjava činjenica da se i kod djece primjećuje smanjenje tjelesne aktivnosti, a time bilježi sve veća pojava dječje pretilosti. Djeca, kao i odrasli, sve više vremena provode gledajući televizor i sjedeći za računalom (34).

Ostali mogući uzroci nastanka debljine su nedostatak sna i smanjena upotreba cigareta koje suprimiraju apetit, zatim trudnoća u starijim godinama, toksini iz okoline, upotreba lijekova koji dovode do porasta tjelesne mase i prirodna selekcija prema višim vrijednostima ITM-a (35).

Kao što je ranije spomenuto, debljina je rezultat čimbenika iz okoline i genetskih čimbenika. Međutim samo je kod malog broja osoba pretilost uzrokovana genetskim poremećajima (36). Postoji nekoliko nasljednih sindroma (Prader Willi sindrom, Bardet-Beidl sindrom, deficit leptina, mutacija receptora za leptin i drugo) koji su karakterizirani teškom pretilošću koja se razvija u najranijoj dobi. Ti su poremećaji obilježeni trajnim i jakim osećajem gladi, pojačanim apetitom i kasnijim razvojem komplikacija debljine (37).

Poznato je da hormoni utječu na regulaciju deponiranja masti. Oni to mogu činiti općim djelovanjem na metabolizam adipocita u cijelom tijelu (inzulin, hormoni štitnjače) ili imaju samo regionalno djelovanje kao glukokortikoidi i estrogeni (38, 39, 40). Hiperinzulinizam može dovesti do debljanja, ali se dešava i obratno (41, 42, 43, 44). U hipotireozu se masa više povećava zbog miksedomatoznog tkiva, nego zbog odlaganja masti. Bolesnici s inzulinomom su rijetko ekstremno debeli (45). Isto tako gonadalna insuficijencija nije čest uzrok debljine, makar kastracija nakon puberteta dovodi do debljanja. Sličan je slučaj sa ženama koje imaju policistični sindrom. Manjak hormona rasta u odrasloj dobi također je povezan s povećanjem postotka masnog tkiva u organizmu (46). Jedina endokrinološka bolest s tipičnim odlaganjem masti je hiperkortizolizam odnosno Cushing-ova bolest ili sindrom.

Hipotalamički poremećaji koji dovode do debljine obično su vrlo teške prirode, uzrokovani su traumom, tumorom, upalnim bolestima, stanjem nakon operacija ili porastom intrakranijskog tlaka i vrlo su rijetki (47).

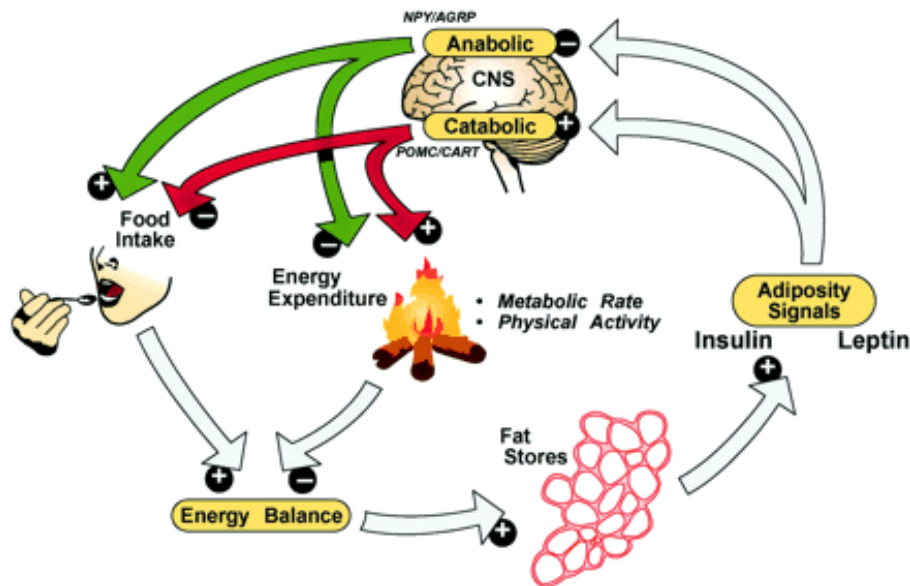
Upotreba lijekova poput antikonvulziva, antidepresiva, beta blokatora, kortikosteroida, inzulina, antagonista serotonina, spolnih steroida, peroralnih hipoglikemika, inhibitora proteaze mogu izazvati porast tjelesne mase (Tablica 2) (48).

Tablica 2. Lijekovi koji izazivaju porast tjelesne mase

GRUPA LIJEKOVA	LIJEKOVI
antikonvulzivi	natrijev valproat, fenitoin, gabapentin
antidepresivi	citalopram, mirtazepim
antipsihotici	klorpromazin, risperidon, olanzepin
$\beta$ -bloktori	atenolol
kortikosteroidi	prednizolon, dexametazon
Inzulini	sve vrste
antagonisti serotonina	pizotifen
spolni steroidi	medroxiprogesteron acetat, progesteron, oralni kontraceptivi
peroralni hipoglikemici	glibenklamid, gliklazid, repaglinid, pioglitazon
inhibitori proteaze	indinavir, ritonavir

Regulacija apetita pod *kratkoročnom* je i *dugoročnom* kontrolom središnjeg živčanog sustava (SŽS). U kratkoročnoj kontroli razvija se glad kao odgovor na pad cirkulirajućih koncentracija određenih nutrijenata kao što su glukoza, masne kiseline i aminokiseline (31,49).

Neuralni signali imaju ulogu u kratkoročnoj regulaciji apetita i sitosti, dok dugoročna regulacija ovisi o hormonima otpuštenih prema SŽS iz gastrointestinalnog trakta i masnog tkiva/adipocita (Slika 3) (49).



Slika 3: Regulacija apetita (izvor: Diabetes 2003. American Diabetes Association, Inc.)

Hormon grelin koji se izlučuje u probavnom traktu između obroka, stimulira unos hrane predstavljajući važan signal za unos energije (32). Nakon pojedenog obroka u cirkulaciji raste koncentracija nutrijenata kao i hormona sitosti – poput kolekistokinina (CCK), peptida sličnog glukagonu (glucagon like peptide - GLP 1), peptida YY koji mozgu odašilju impulse za sitost.

Dugoročna kontrola apetita uključuje hormon leptin. Kad je ukupna količina masnog tkiva u organizmu niska, snižene su i razine leptina. Tad se aktiviraju snažni signali za glad u hipotalamusu. Ovim mehanizmom nastoji se normalizirati ravnoteža energije u organizmu i to stimuliranjem unosa hrane i inhibicijom termogeneze. U slučaju povećane količine masnog tkiva, u organizmu se pojača termogeneza i smanji odašiljanje impulsa za glad, ali unos hrane se ne smanjuje u potpunosti, što je u skladu s evolucijskom težnjom za popunjavanjem energetske rezerve u periodima obilja hrane (31, 49).

Hipotalamus je u biti glavni centar u SŽS uključen u regulaciji apetita. Druge moždane regije, uključujući „nucleus tractus solitarius“ i „area postrema“ su također važni regulatorno prijenosni centri. U hipotalamusu se interpretiraju i integriraju razni signali brojnih neurotransmitora koji koordiniraju hranjenje i utrošak energije uzrokovan metaboličkim poremećajima (50).

U hipotalamusu se nalaze jezgre koje se mogu podijeliti na *lateralni dio* (perifornikalno područje) koje je odgovorno za uzimanje hrane i *medijalni dio* u kojem se nalaze centri sitosti. Komunikacija unutar moždanih centara odvija se putem neuropeptida:

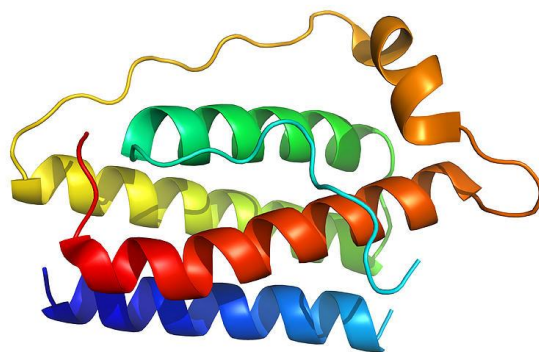
1. **oreksigeni neuropeptidi (anabolici)** – koji stimuliraju unos hrane
2. **anoreksigeni neuropeptidi (katabolici)** – koji inhibiraju unos hrane.

U organizmu postoji savršena ravnoteža između ove dvije grupe neuropeptida (51).

Prevladavanje jedne ili druge grupe neuropeptida dovodi do patološke mršavosti ili debljine. Neuropeptidi centralno inhibiraju ili stimuliraju apetit, ali isto tako imaju i značajne periferne učinke koji se odvijaju putem simpatikusa.

Oreksigeni neuropeptidi inhibiraju simpatičke signale, a anoreksigeni ih potiču. Obrnuto je s parasimpatičkim živčanim sustavom (52).

**Leptin ili hormon sitosti** najvažniji je predstavnik anoreksigena. On zajedno s inzulinom ima ključnu ulogu u signaliziranju mozga o kroničnim promjenama energetskeg statusa. Leptin je peptid otkriven 1996. godine, a naziv je dobio prema grčkoj riječi „leptos“ što znači mršav. Građen je od 167 aminokiselina (Slika 4), a njegov je gen lociran na sedmom kromosomu (52).



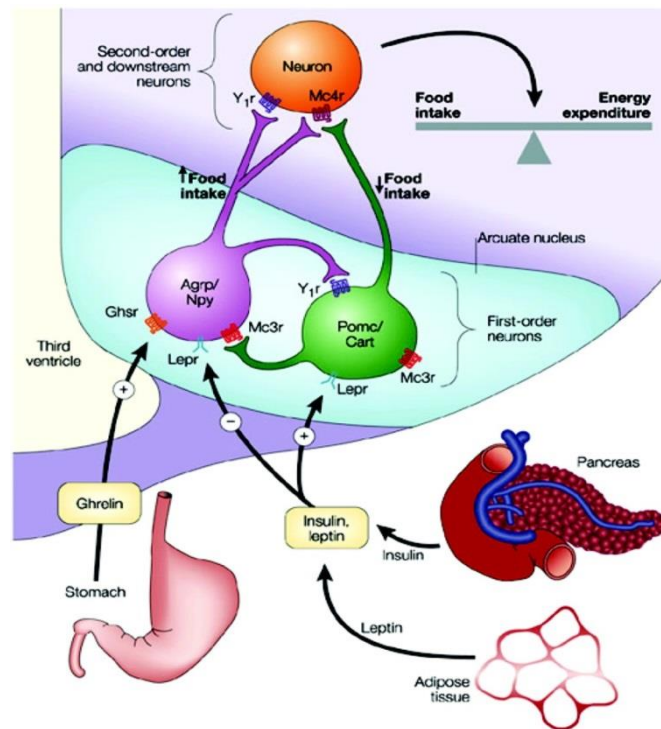
Slika 4: Struktura leptina (izvor: <http://fineartamerica.com/featured/leptin-molecule-laguna-design.html>)

Leptin se sintetizira uglavnom u bijelom masnom tkivu, ali i u smeđem, sinciciotrofoblastu, jajnicima, skeletnim mišićima, želucu, koštanoj srži, hipofizi i jetri. Cirkulira plazmom, prolazi krvno-moždanu barijeru, vezuje se za receptore u mediobazalnom hipotalamusu i prenosi informaciju o količini masnog tkiva u organizmu, odnosno energetskim potrebama organizma. Njegova koncentracija raste proporcionalno s količinom masnog tkiva, posebice potkožnog. Vezanjem za receptore potiče stvaranje brojnih neuropeptida koji su dio leptinskog medijatorskog sustava (54, 55).

Leptin djeluje na dvije skupine neurona u nucleusu arcuatusu:

1. aktivira proopiomelanokortinske neurone (POMC- neuroni) koje karakterizira anoreksigeno djelovanje.
2. inhibira neurone s oreksigenim djelovanjem, koji luče neuropeptid Y (NPY) i agutiju srodan peptid (AgRP) .

POMC- neuroni luče  $\alpha$ -hormon koji stimulira melanocyte ( $\alpha$ -MSH) i koji je važan za stvaranje osjećaja sitosti. NPY neuroni luče neuropeptid Y koji ima ključnu ulogu u stimuliranju uzimanja hrane. Tako u obilju leptina i inzulina u organizmu dominira anoreksigeni put, koji stimulira potrošnju energije, pojačava termogenezu i inhibira apetit. Smanjenje koncentracije leptina i inzulina dovode do aktivacije oreksigenog puta, što rezultira smanjenom brzinom metabolizma i pojačanim apetitom (54, 55) (Slika 5).



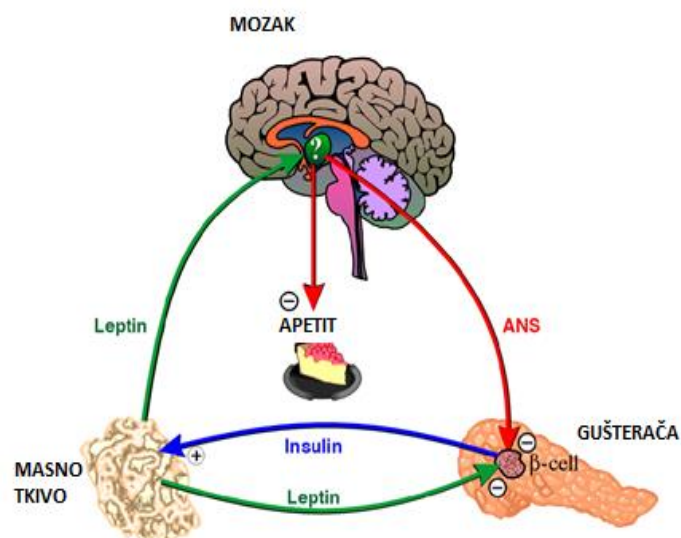
Slika 5: Jezgre SŽS u regulaciji apetita (izvor: <http://biologicalexceptions.blogspot.com>)

Leptin je odmah nakon otkrića povezan s debljinom obzirom da je ustanovljeno da djeluje kao signal sitosti u hipotalamusu tijekom stanja energetskog obilja. Zbog te se činjenice pretpostavilo da bi se njegovom terapijskom primjenom u ljudi mogla liječiti prekomjerna masa. Međutim primjena rekombinantnog leptina u debelih osoba doživjela je neuspjeh jer kod pretelih ljudi postoji leptinska rezistencija (56).

Zna se da je debljina povezana sa smanjenim cirkulirajućim razinama topivog receptora za leptin (SLR), a time i koncentracije frakcije vezanog leptina, što u konačnici dovodi do smanjene aktivnosti leptina. Ovo obilježje je neovisno udruženo s abdominalnom pretiilošću i inzulinskom rezistencijom. Topljivi leptinski receptori imaju važnu ulogu u prijenosu kroz krvno-moždanu barijeru, pa bi zasićenost ovoga prijenosa ili poremećaj u pretvaranju signala leptinskog receptora mogli biti uzrokom leptinske rezistencije (57). Velika većina pretelih osoba nema oštećenu produkciju leptina. Naime, nisu nađena ni antitijela na leptin, antagonisti leptina, niti bjelančevine koje vezuju leptin, čime bi se smanjila koncentracija slobodnog leptina koji dolazi u mozak. Kod pretelih, višak leptina ne može lako doprijeti do hipotalamičkih leptinskih receptora zbog krvno-moždane barijere. Stoga je leptin u serumu

pretilih osoba povišen. Istraživanja su pokazala da su vrijednosti leptina u serumu pretilih za 300% više od vrijednosti ispitanika uredne tjelesne mase, dok je u likvoru pretilih osoba veći samo za 30% (58). Posljedično tome, omjer leptina u serumu i likvoru kod mršavih osoba puno je veći od onog u pretilih. Kako velika većina pretilih osoba nema mutaciju receptora za leptin, doima se da je debljina obilježena postreceptorskim defektom. Poremećaj leptinskog sustava može uključiti niz brojnih neuropeptida na koje leptin utječe, a koji su uključeni u regulaciju tjelesne mase. Stoga poremećaj djelovanja leptina kod debelih ne mora biti uzrokovan njim samim, nego i efektorskim sustavom (45, 57, 58).

Leptin djeluje kao aferentni signal u jezgrama hipotalamusa u dva smjera: smanjuje aktivnost putova koji potiču glad, a potiče aktivnost putova koji izazivaju sitost. Osim na smanjenje unosa hrane, leptin djeluje i na pojačanu potrošnju energije kroz utjecaj na simpatički sustav i termogenezu. Prosljeđujući informaciju hipotalamusu o količini energije spremljene u masnom tkivu, leptin predstavlja dio povratne sprege koja kontrolira stabilnost ukupnih zaliha energije (Slika 6) (54).



Slika 6: Leptin u regulaciji apetita (izvor: <http://fineartamerica.com/featured/leptin-molecule-laguna-design.html>)



U gladovanju leptin pada i neposredno se potiču sveukupni hormonski, metabolički i kognitivni mehanizmi prilagodbe na nedostatak hrane te dolazi do pojačanja apetita i smanjenja energetske potrošnje.

U obrnutom slučaju, kod obilne ponude hrane, leptin smanjuje apetit i pojačava energetske potrošnju. Promjene razine leptina djeluju u smislu protivljenja promjeni mase u bilo kojem smjeru poput termostata. Složene olfaktorne, vizualne, psihičke, više kognitivne funkcije, a i nekoliko drugih signalnih putova utječu na hranjenje, međutim već u ovome osnovnom leptinskom mehanizmu povratne sprege (adipostatu) krije se patogeneza debljine. U suprotnosti sa svjesnom željom za mršavljenjem, snažni biološki podsvjesni mehanizmi održavaju tjelesnu masu stalnom i razlog su neuspjeha većine ljudi u nastojanjima za smanjenjem mase (55).

Od ostalih anoreksigena važno je spomenuti **CRH obitelj peptida**. Uz dobro poznatu funkciju u aktivnosti osovine hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda, CRH ima važnu ulogu kao katabolička centralna molekula. Njegovo oslobađanje u paraventricularnoj jezgri izaziva niz učinaka koji dovode do negativne energetske bilance. Zbog njegova djelovanja dolazi do suprimiranja uzimanja hrane uz poticanje simpatičkog sustava čime se povećava lipoliza i termogeneza u masnom tkivu. CRH djeluje preko svojih receptora inhibirajući učinke neuropeptida Y. Zna se da glukokortikoidi negativnim povratnim vezama inhibiraju oslobađanje CRH u paraventricularnoj jezgri, te tako dovode do hiperfagije i debljanja koji su simptomi hiperkortizolemije (52).

**Urokortin** je neuropeptid koji je tek nedavno opisan član obitelji CRH s 45% homolognom sekvencom kao CRH, od kojeg ima puno jače djelovanje u supresiji uzimanja hrane zbog njegova većeg afiniteta vezanja na CRH R1 i CRH R2 receptore.

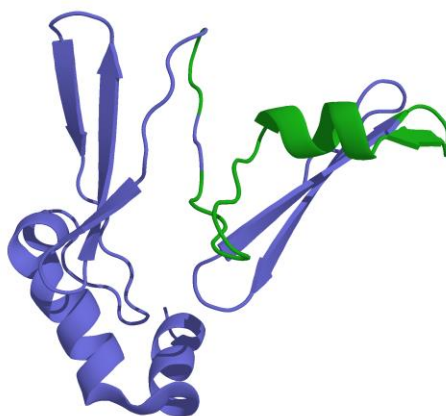
Devedesetih godina prošlog stoljeća izoliran je **neurotenzin**, neuropeptid koji također inhibira apetit.

Za razliku od leptina i inzulina, koji su posrednici dugoročne regulacije tjelesne mase, u kratkotrajnoj regulaciji apetita i sitosti sudjeluju brojni hormoni ili peptidi poput grelina, motilina, neuromedina U, neurotenzina, kolekistokinina, PYY, GLP 1. Oni se izlučuju u probavnom traktu, a svoje informacije vagalnim signalima prenose u SŽS (52).

**PYY** je hormon koji se izlučuje iz crijeva kao odgovor na uzimanje hrane i vjerojatno specifično djeluje preko hipotalamičkih Y2 receptora, te akutno inducira negativnu energetske bilancu. **Kolecistokinin** je hormon koji periferno oslobođen djeluje centralno i potiče akutnu negativnu energetske bilancu preko puteva prvenstveno smještenih u moždanom deblu i koji ima fiziološku ulogu u regulaciji završetka obroka. Intestinalni **glukagonu-sličan peptid 1** (GLP-1) smanjuje apetit i uzimanje hrane.

Neuropeptidi koji potiču unos energije su **oreksigeni**. **Neuropeptid Y** je jedan od naširoko rasprostranjenih neuropeptida unutar živčanog sustava koji je jedan od najsnažnijih stimulatora hranjenja. Sastavljen je od 36 aminokiselina, nastaje u arkuatnoj jezgri, a aktivan postaje prijenosom u paraventrikularnu jezgru djelujući preko najmanje pet receptora koji pripadaju grupi G-proteina. Osim što pojačava apetit s posljedičnim dobitkom na tjelesnoj masi, ima i metaboličke učinke koji doprinose stvaranju masnog tkiva, kao što su smanjena termogeneza u smeđem masnom tkivu, hiperinzulinemija, hiperkortizolemija, smanjena razina testosterona i inzulinska rezistencija. Metaboličke promjene nastaju supresijom simpatičkog sustava.

**Grelin** je „hormon gladi“ koji je prvotno otkriven kao stimulator lučenja hormona rasta. On je snažni predstavnik oreksigena. Grelin je apetit stimulirajući peptid koji se sastoji od 28 aminokiselina (Slika 7), otkriven je 1999. godine u želucu štakora (59).



Slika 7: Struktura grelina (izvor: <http://www.pdb.org/pdb/files/1p7x.pdb> using PyMOL)

Grelin primarno nastaje u epitelnim stanicama želuca, a sekundarno u nižim dijelovima gastrointestinalnog trakta. U manjim količinama nastaje i u placenti, bubregu, hipofizi i hipotalamusu (60). Grelin se također stvara u arkuatnim jezgrama hipotalamusa gdje stimulira lučenje hormona rasta (HR) iz prednjeg režnja hipofize. Receptori za grelin nalaze se na neuronima arkuatne jezgre (regija odgovorna za kontrolu apetita) i lateralnog hipotalamusa. Neuronima koji sadrže grelin šalju eferentna vlakna prema neuronima koji sadrže neuropeptid Y te mogu stimulirati otpuštanje oreksigeničkih peptida koji stimuliraju apetit (61).

Djelovanjem na grelinske receptore u hipotalamusu, grelin stimulira uzimanje hrane. Koncentracija grelina se povećava prije jela i smanjuje nakon jela što ukazuje na njegov značaj u započinjanju hranjenja. Koncentracija grelina natašte ili pak promjena njegove koncentracije nakon jela ima značajnu fiziološku ulogu u kratkotrajnoj i dugotrajnoj energetske ravnoteži i regulaciji tjelesne mase. Grelin također ima utjecaja na brzinu pražnjenja želuca (61). Istraživanja su pokazala da parenteralnim unosom grelina dolazi do stimulacije apetita i povećanog unosa hrane uz dobivanje tjelesne mase, a da koncentracija grelina natašte ili pak promjena njegove koncentracije nakon jela ima značajnu fiziološku ulogu u kratkotrajnoj i dugotrajnoj energetske ravnoteži i regulaciji tjelesne mase (60).

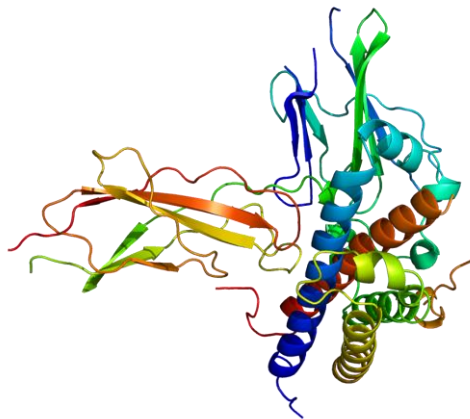
Grelin je dobar pokazatelj uhranjenosti, zna se da je povišen kod anoreksije, odnosno u uvjetima negativne energetske bilance, te se vraća na normalnu razinu nakon povećanja tjelesne mase (62, 63, 64). Pri redukcijskoj dijeti koncentracija grelina se povećava sa smanjenjem tjelesne mase. Koncentracija grelina natašte značajno je manja kod pretilosti, negativno korelira s ITM-om, s postotkom tjelesne masti te razinom inzulina i leptina. Grelin djeluje kao antagonist leptinu. Grelin i leptin otpuštaju se pulsativno i za vrijeme gladovanja i za vrijeme sitog stanja (65).

Dugo se zna da **endogeni opioidni peptidi** potiču glad (61). Oni stimuliraju uzimanje hrane, a djeluju kratko i umjereno, utječući vjerojatno i na izbor hrane. Najpoznatiji predstavnici su  $\beta$ -endorfin, enkefalini i dinorfin koji imaju receptore u svim jezgrama hipotalamusa. Otkriće kanabinoidnih receptora i njihovih endogenih liganada - endokanabionida unutar SŽS-a dovelo je da zaključka da i oni sudjeluju u regulaciji energetske ravnoteže. Dokazano je da se njihovi receptori ne nalaze samo u hipotalamusu, već i u ostalim dijelovima mozga zaduženim za hranjenje, kao primjerice u limbičkom sustavu, područja za koja se smatra da su prvenstveno uključena u doživljavanje hrane kao „nagrade“. Djelujući u područjima mozga

kao što su nucleus accumbens i hipocampus, endokanabinoidi mogu specifično izazvati apetit za ukusnu hranu, a njihova razina ovisi o akutnim perifernim promjenama energetske ravnoteže (66).

#### 1.4. Debljina i hormon rasta

Hormon rasta (HR) je hormon koji se izlučuje iz prednjeg režnja hipofize. Po svojoj kemijskoj strukturi on je jednolančani polipeptid koji se sastoji od 191 aminokiseline (Slika 8). Njegovu sintezu i lučenje najviše potiče hipotalamički hormon somatoliberin (GHRH) dok je inhibitor oslobađanja somatostatin (67).



Slika 8: Struktura HR (izvor: [https://en.wikipedia.org/wiki/Growth\\_hormone\\_receptor](https://en.wikipedia.org/wiki/Growth_hormone_receptor))

Uz GHRH pojačano lučenje hormona rasta mogu uzrokovati i hormoni štitnjače, kortizol, inzulin, grelin te mnogobrojni vanjski podražaji kao što su gladovanje, hipoglikemija, mišićni rad, trauma, stres. Većina učinaka HR ne ostvaruje se izravnim djelovanjem na receptore u ciljnim tkivima, već su posredovani grupom intermedijarnih peptidnih hormona tzv. somatomedina ili inzulinu sličnih čimbenika rasta, posebno IGF-1 i IGF-2 (68, 69).

Hormon rasta je izrazito anabolički hormon, potiče tjelesni rast i nadzire metabolizam povećavajući sintezu proteina u stanicama i smanjujući njihovu razgradnju. Učinak povećane sinteze bjelančevina odnosi se na sva tkiva u tijelu, a najviše je izražen na rastu kostiju i hrskavica (70).

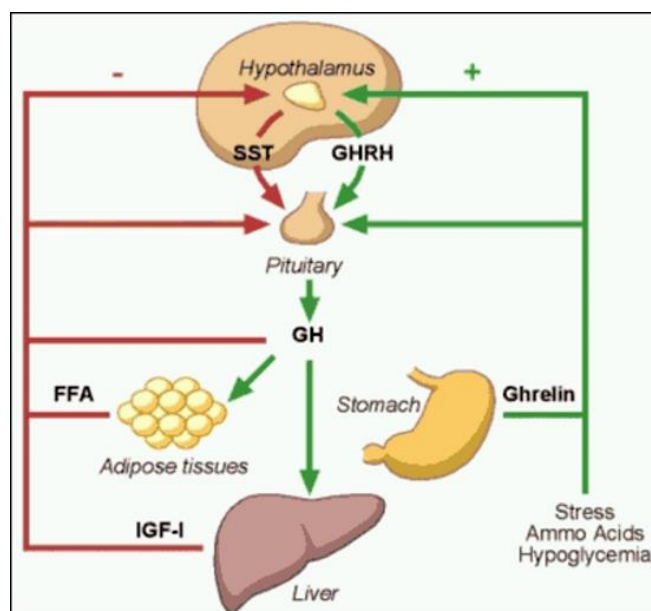
Djelovanje hormona rasta na metabolizam ugljikohidrata je kompleksno. U normalnim količinama on potiče izlučivanje inzulina djelujući izravno na Langerhansove otočiće. Ako je razina HR smanjena, smanjuje se i izlučivanje inzulina. Povišena koncentracija HR, međutim, uzrokuje pojačano izlaženje glukoze iz jetre te smanjen ulazak glukoze u tkiva osjetljiva na inzulin, kao što je skeletni mišić (71).

Hormon rasta potiče lipolizu i otpuštanje masnih kiselina u cirkulaciju koje, pod utjecajem velikih količina HR, može biti toliko intenzivno da dovede do ketoacidoze. U gladovanju koncentracija HR raste, čime se održavaju uredne vrijednosti glikemije i mobiliziraju masti kao izvor energije (71).

Najizrazitije promjene u hipotalamo-hipofiznom sustavu u debljini odnose se na sekreciju hormona rasta (72). Kod pretilih osoba izlučivanje HR u bazalnim uvjetima i nakon stimulacije je oslabljeno, dok su vrijednosti IGF-1 uredne ili povišene (73). Zato se snižena koncentracija HR-a kod pretilih ne odražava na tkivnom nivou. Sekrecija hormona rasta je još iz nedovoljno definiranih razloga značajno snižena u pretilih (73). Isto tako stimulirana sekrecija HR kod pretilih pomoću GHRH i arginina je reducirana. Dokazano je da lučenje HR pada do 6% za svaku jedinicu porasta ITM-a. Ovaj relativni manjak HR kod pretilih može doprinijeti podržavanju debljine. Međutim, neki autori opisuju uredan odgovor hormona rasta nakon primjene GHRH-a i oslobađajućeg peptida hormona rasta GHRP-6, što bi ukazivalo na očuvanu hipofiznu rezervu (74).

Visoke razine inzulina smanjuju lučenje HR-a što govori u prilog da je hiperinzulinemija koja je prisutna kod pretilih ljudi povezana s njegovom oštećenom sekrecijom (75). Postoje podaci koji govore da snižene vrijednosti HR u pretilosti nisu povezane s visokim razinama leptina (76). Neki autori su u pretilih osoba utvrdili snižene vrijednosti grelina (77). Ispitivanja su dokazala visoki porast lučenja HR-a nakon kombinirane primjene GHRH i grelina što upućuje na činjenicu da je oštećena sekrecija HR-a u pretilosti funkcionalno i potencijalno reverzibilna.

Slobodne masne kiseline (SMK) imaju važnu ulogu u regulaciji lučenja HR. Zna se da povišene SMK pridonose oslabljenom odgovoru HR kod pretilih ljudi, a liječenje s inhibitorima lipolize (acipimox) oporavlja njegovo lučenje za 50-70% (78). Ovi rezultati govore o važnoj ulozi SMK u regulaciji lučenja HR (Slika 9).



Slika 9: Sistem povratne sprege hormona rasta (www.glogster.com)

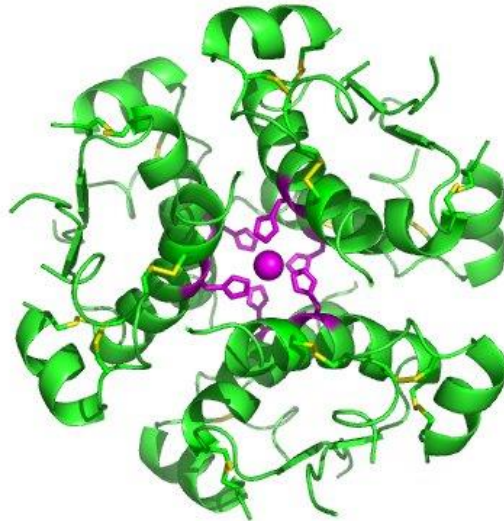
Može se zaključiti da je bazalna i stimulirana sekrecija HR u pretilosti oslabljena, patofiziološki mehanizam je vjerojatno multifaktoralan (73).

### 1.5. Inzulin i inzulinska rezistencija

Inzulin je hormon koji se izlučuje iz gušterače, a služi za regulaciju šećera u krvi, te metabolizma ugljikohidrata i masti u tijelu. On je transporter koji omogućuje glukozu da iz krvi prodre u tjelesne stanice gdje se pretvara u energiju (79, 80).

Inzulin je peptid koji se sastoji od 51 aminokiseline, izgrađen je u obliku dva lanca, međusobno povezana s dva disulfidna mosta (Slika 10). Proizvodi se u  $\beta$ -stanicama Langerhansovih otoka gušterače, a ime mu potječe od latinskog *insula* što znači otok (79, 80).

Inzulin omogućuje da se prekomjerna glukoza sprema u mišićima i jetri procesom glikogeneze, isto tako regulira sintezu novog šećera koji ulazi iz jetre u krvotok procesom glikogenolize. Ako inzulina uopće nema ili ako ga je premalo, glukoza ne može nikako, ili samo djelomično, dospjeti u tjelesne stanice (79).



Slika 10: Struktura inzulina (<https://hr.wikipedia.org/wiki/Inzulin>)

Kada dođe do poremećene regulacije inzulina u tijelu razvija se šećerna bolest. Kod šećerne bolesti tipa 1 organizam ne proizvodi inzulina pa ga je neophodno nadomjestiti. Bolesnicima koji boluju od šećerne bolesti tip 2 vrlo često prethodi ili je već prisutna inzulinska rezistencija (IR) (80). Inzulinska rezistencija je stanje poremećene sposobnosti odgovora na djelovanje inzulina. Najčešći uzrok inzulinske rezistencije je u biti središnja pretilost, iako je primarna inzulinska rezistencija moguća i u osoba s normalnom masom (81).

Abdominalno masno tkivo otpušta povećane količine faktora tumorske nekroze, te slobodnih masnih kiselina, što izravno utječe na inzulinsko signaliziranje, smanjuje preuzimanje glukoze u mišićima, dovodi do pretjerane sinteze triglicerida i izaziva glukoneogenezu u jetri. Ostali čimbenici za koje se pretpostavlja da igraju ulogu u inzulinskoj rezistenciji su adiponektin (sniženje), leptin, interleukin 6 (IL-6) i neki drugi adipokini (81, 82, 86).

Inzulinska rezistencija nastaje kad je odgovor na inzulina manji od normalnog, što dovodi do hiperinzulinemije kako bi se održali euglikemijski uvjeti (81). I zato je kompenzacijska hiperinzulinemija, zbog pojačanog lučenja  $\beta$ -stanica, u biti popratno obilježje uz IR.

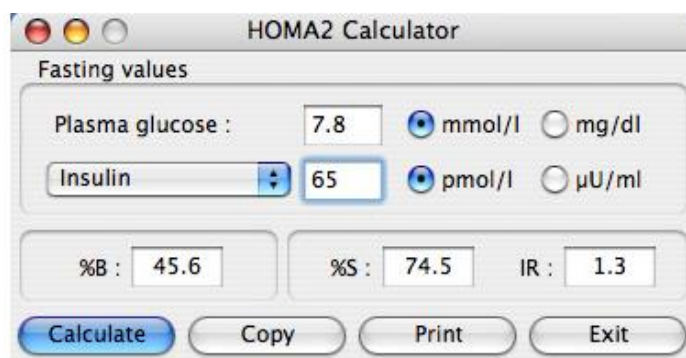
Kod osoba s obiteljskom anamnezom pozitivnom na šećernu bolest, bolesnica s gestacijskom šećernom bolešću ili sindromom policističnih jajnika te u osoba s oštećenom tolerancijom glukoze, arterijskom hipertenzijom, dislipidemijom, masno promijenjenom jetrom s

povišenim jetrenim enzimima te u debelih osoba, pogotovo onih s abdominalnim tipom pretilosti, uvijek je potrebno posumnjati da imaju inzulinsku rezistenciju, obzirom da se ona često javlja značajno prije nego što se pojave ili dijagnosticiraju navedena stanja. Bolesnici s inzulinskom rezistencijom često imaju pojačanu dlakavost, akantozu i akne (82). Stoga rano otkrivanje i liječenje inzulinske rezistencije ima i preventivno značenje (82).

Danas se koriste različite metode za praćenje prisutnosti i stupnja inzulinske rezistencije: hiperinzulinemijska euglikemijska spona (engl. *clamp*), FSIVGTT (Frequently sampled intravenous glucose tolerance test), CIGMA (Continuous infusion of glucose with model assessment) te HOMA (engl. *homeostasis model assessment*) (83).

Procjena modela homeostaze izvedena iz bazalnih koncentracija inzulina ili C-peptida i glukoze u plazmi danas je, zbog svoje jednostavnosti, najčešće korištena metoda za procjenu funkcije  $\beta$ -stanica i stupnja inzulinske rezistencije (86).

I u našem smo istraživanju svim bolesnicima određivali funkciju ili aktivnost  $\beta$ -stanica gušterače (HOMA $\beta$  ili HOMA-B%) i stupanj osjetljivosti ili stupanj inzulinske rezistencije (HOMA-IR ili HOMA-S%) uz pomoć HOMA kalkulatora koristeći vrijednosti glukoze i inzulina natašte (Slika 11).



Slika 11: Kalkulator za izračunavanje HOMA indexa (OCDEM, Churchill Hospital, Old Road, Headington, Oxford)

Glavne značajke IR su loše inhibirana glukoneogeneza, poremećeno preuzimanje glukoze u mišićima i loše inhibirana lipoliza u masnom tkivu. Najvažniji čimbenik koji uzrokuje inzulinsku rezistenciju je pretilost, a gubitkom na masi tj. smanjenjem masnog tkiva povećava se inzulinska osjetljivost (84, 85, 86) što smo i potvrdili u našem ispitivanju.

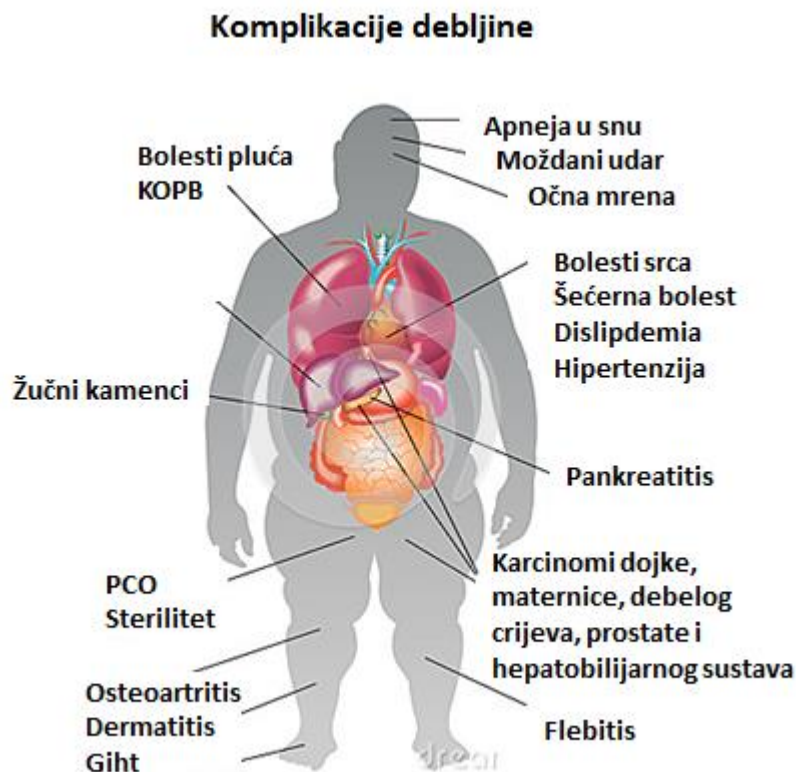


Inzulinsku rezistenciju zajedno sa središnjom pretilosti, hipertenzijom i dislipidemijom označavamo kao metabolički sindrom. Ove pojavnosti predstavljaju snažne čimbenike rizika za šećernu bolest tipa 2 i kardiovaskularnu bolest (87).

## 1.6. Komplikacije debljine

Većinu ljudi debljina zabrinjava zbog estetskih problema. Međutim, debljina je kronični problem koji zahtjeva doživotno liječenje, jer nosi rizik nastanka različitih kliničkih komplikacija. Činjenica da se debljina liječenjem može nadzirati, ali se ne može izliječiti, potvrđuje poimanje debljine kao bolesti.

Već smo ranije spomenuli da je debljina važan čimbenik za nastanak šećerne bolesti tip 2, za razvoj koronarne bolesti srca, cerebrovaskularnog infarkta, arterijske hipertenzije, dislipidemije, sindroma apneje u snu. Debljina je također povezana s razvojem zloćudnih bolesti poput karcinoma dojke, maternice, debelog crijeva, prostate te tumora hepatobilijarnog sustava. U komplikacije debljine (Slika 12) ubrajaju se i bolesti gastrointestinalnoga trakta, degenerativne bolesti zglobova, sindrom policističnih ovarija, neplodnost te čitav niz psiholoških problema. Debljina je na razini patofizioloških zbivanja usko povezana s nizom mehanizama koji utječu na razvoj pojedinih poremećaja, što onda progresijom i međudjelovanjem dovodi do prijevremene smrti. Najviše je istraživana uloga kronične generalizirane upale, endotelne disfunkcije, inzulinske rezistencije te hiperkoagulabilnosti kao temeljnih patofizioloških mehanizama odgovornih za razvoj aterosklerotske bolesti u pretilih. Zbog svega navedenog, debljina je prvenstveno zdravstveni problem, jer zbog povećane tjelesne mase nastaju brojne kliničke komplikacije koje smanjuju kvalitetu života, radnu sposobnost i životni vijek oboljelih (88, 89, 90, 91, 92, 93, 94).



Slika 12: Komplikacije debljine (izvor: <http://beaudeserthealth.info>)

### 1.7. Debljina i dijabetes tip 2

Šećerna bolest najčešća je endokrinološka bolest na svijetu koja poprima razmjere pandemije. Prema podacima IDF-a 2012. godine u svijetu je od šećerne bolesti bolovalo 382 milijuna ljudi, a očekuje se da će 2030. godine broj oboljelih biti oko 592 milijuna (95).

Šećerna bolest je metabolička bolest, višestruke etiologije koja je obilježena kroničnom hiperglikemijom i poremećajem mijene ugljikohidrata, masti i bjelančevina, a javlja se kao posljedica poremećenog lučenja inzulina i /ili njegova djelovanja. Najveći broj oboljelih (oko 90%) su bolesnici koji boluju od šećerne bolesti tip 2. Od šećerne bolesti tip 1 boluje oko 8% bolesnika. Šećerna bolest tip 2 posljedica je nasljedne predispozicije, ali i čimbenika okoline (prehrana, debljina, nedostatak fizičke aktivnosti). Čimbenici okoline dovode do otpornosti na inzulin, sve veće potrebe za inzulinom, posljedičnog relativnog nedostatka inzulina, što rezultira disfunkcijom  $\beta$ -stanica gušterače (96).

Watkins P. i sur. u čimbenike rizika za razvoj šećerne bolesti naveli su postojanje dijabetesa u obiteljskoj anamnezi, dob > 45 godina, pretilost (ITM > 27kg/m<sup>2</sup> ili > 20% idealne tjelesne mase), stil života, etničku predispoziciju, hipertenziju, dislipidemiju, gestacijski dijabetes u anamnezi, sindrom policističnih ovarija i oštećenu toleranciju glukoze ili oštećenu glikemiju natašte (96).

Debljina je jedan od glavnih čimbenika okoline koji povećava rezistenciju inzulina i ubrzava razvoj dijabetesa tipa 2. Podaci govore da dvije trećine odraslih kojima je dijagnosticiran tip 2 dijabetesa imaju ITM  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>. Istraživanje Nurses' Health pokazuje da je osim dobne starosti ITM glavni rizični čimbenik za dijabetes tipa 2. Rizik se povećavao s porastom ITM-a pa su i žene prosječne tjelesne mase (ITM = 24,00 kg/m<sup>2</sup>) imale povećani rizik. U usporedbi sa ženama čija je tjelesna masa stabilna, rizik od dijabetesa tipa 2 bio je dvostruko veći u žena koje su dobile od 5 do 7,9 kilograma nakon 18. godine, a trostruko veći u žena koje su dobile 8 kilograma ili više. Žene koje su pak izgubile više od 5 kilograma dvostruko su smanjile taj rizik. Ti su rezultati dobiveni neovisno o obiteljskoj anamnezi dijabetesa (97).

Slični rezultati utvrđeni su i u istraživanju National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Među odraslom populacijom u dobi od 20 do 75 godina rizik od dijabetesa se utrostručio, a među mlađom populacijom u dobi od 20 do 45 godina rizik od dijabetesa bio je i četiri puta veći. U populaciji od 45 do 75 godina taj je rizik dvostruko veći ako je njihova tjelesna masa bila prekomjerna (98).

Šećerna bolest jedan je od vodećih uzroka bolesti srca i krvnih žila, ishemičnog oblika moždanog udara, sljepoće u razvijenim zemljama, isto tako je vodeći uzrok terminalnog bubrežnog zatajenja koje zahtijeva liječenje hemodijalizom. Osobe koje boluju od šećerne bolesti u odnosu na zdravu populaciju imaju dva puta češće krvožilne bolesti, 30 puta češće amputacije udova, 4-10 puta veću šansu za razvoj moždanog udara, 5 puta za nastanak nefropatije, te 2-3 puta veću smrtnost (99). Podaci govore da je u 2005. godini od dijabetesa u svijetu umrlo 2,9 milijuna ljudi, što je činilo 5% ukupne smrtnosti, a procjenjuje se da će 2015. godine od dijabetesa umrijeti 6 milijuna ljudi (101).

## 1.8. Liječenje debljine

Liječenje debljine je mukotrpano, ne samo za bolesnika, nego i za cijeli tim koji sudjeluje u liječenju. Liječenje je dugotrajno, a da bi bilo uspješno zahtijeva multidisciplinarni pristup. U procesu liječenja trebao bi sudjelovati tim sastavljen od dijetetičara ili nutricionista, sportskih djelatnika, psihologa do specijalista različitih struka (endokrinologa, gastroenterologa, kirurga, psihijatra).

Smanjenje tjelesne mase od samo 5% do 10% od početne smanjuje rizik obolijevanja od niza bolesti povezanih s debljinom. Potrebno je postupno mršaviti i zadržati tjelesnu masu nakon mršavljenja, a ne gubiti naglo na tjelesnoj masi u kratkom vremenu, jer vrlo često dolazi do brzog i još većeg povrata i porasta na tjelesnoj masi. Preporuča se gubitak od 5 do 10% tjelesne mase u roku od 6 mjeseci. Naravno, da način liječenja mora biti individualno prilagođen na temelju analize stupnja debljine, pridruženih čimbenika rizika, te nutritivnog i općeg zdravstvenog stanja bolesnika (1).

Slijedeći preporuke za liječenje, debljina se liječi redukcijском dijetom, pojačanom tjelesnom aktivnošću, bihevioralno-kognitivnim pristupom te medikamentoznom terapijom. Međutim, u slučajevima ekstremne debljine, ako uz povećanje fizičke aktivnosti, dijetalnu prehranu, farmakoterapijske mjere nije došlo do smanjenja tjelesne mase u obzir dolazi liječenje metodama endoskopske restrikcije želuca i malapsorptivnim endoskopskim metodama odnosno kirurškim barijatrijskim zahvatima (Tablica 3) (1).

Tablica 3. Smjernice za dijagnostiku i liječenje pretilosti (1)

Terapija	ITM 25-26,9 kg/m <sup>2</sup>	ITM 27-29,9 kg/m <sup>2</sup>	ITM 30-34,9 kg/m <sup>2</sup>	ITM 35-39,9 kg/m <sup>2</sup>	ITM ≥ 40 kg/m <sup>2</sup>
Dijeta, fizička aktivnost, bihevioralna terapija	S kardiovaskularnim čimbenicima rizika	S kardiovaskularnim čimbenicima rizika	DA	DA	DA
Farmakoterapija		S komorbiditetima pretilosti	DA	DA	DA
Endoskopske malapsorptivne metode (BIB)			S komorbiditetima pretilosti	DA	DA
Kirurgija				S komorbiditetima pretilosti	DA

### 1.8.1. Redukcijska dijeta

Liječenje debljine podrazumijeva promjenu načina života i trajno prihvaćanje zdravih navika kod pretilih ljudi. Međutim, treba naglastiti da je s promjenama i prihvaćanjem zdravih navika potrebno početi što ranije, prije nego uopće dođe do prekomjernog porasta na masi, pogotovo kod djece i mladih ljudi.

Smanjenje prekomjerne tjelesne mase, kao i njeno kasnije održavanje, temelji se na kombinaciji prehrane s energetsom vrijednošću koja je za 500 kcal manja od dnevnih energetske potrebe i redovite tjelesne aktivnosti. Oko 60% energije trebalo bi zadovoljiti iz složenih ugljikohidrata, oko 20% (u značajnoj redukciji i do 30%) iz proteina, a preostalih 20% (iznimno 10%) iz preporučljivih skupina masti (102). Hrana se mora jesti redovito, podijeljena u više manjih obroka na dan, a udio pojedinih temeljnih prehrambenih tvari, proteina, ugljikohidrata i masti, u redukcijskoj dijeti ne bi trebao odstupati od uobičajenih preporuka za opću populaciju (102).

Za razliku od nekih drugih stvari u životu, iskustvo pokazuje da je što se tiče unosa kalorija uvijek bolje unijeti malo manje nego malo više! Post koji je obvezatan u nekim religijama, samo to potvrđuje.

Prosječno zdrava prehrana osigurava čovjeku godišnje oko milijun kcal, a preračunato u životni vijek znači od 60 do 80 milijuna kcal. U normalnim okolnostima između unosa i potrošnje kalorija postoji ravnoteža, a čim se unos kalorija promijeni na štetu potrošnje, ravnoteža je narušena i slijedi taloženje masnih naslaga – kod muškaraca na trbuhu, kod žena na bedrima i stražnjici. Taloži se lako i neosjetno, 2,5 do 3 kg godišnje, a ako se proces ne zaustavi i ne pokuša kontrolirati, može se nakupiti do ekstremno velike tjelesne mase koja može biti čak i 200 kg. Starenje ubrzava proces taloženja masnih naslaga. Kad želimo regulirati tjelesnu masu i potrošiti unesene kalorije, proces mora ići obratnim smjerom, a to je u pravilu uvijek teže, jer da bi smanjili tjelesnu masu za 0,5 kg moramo potrošiti 3500 kcal (103).

### **1.8.2. Tjelesna aktivnost**

Epidemiološke studije pokazuju da je razina tjelesne aktivnosti povezana s tjelesnom masom. Postavlja se pitanje uzrokuje li manja tjelesna aktivnost pretilost ili prekomjerna masa tj. prehranjenost manju aktivnost osobe? Najvjerojatnije se radi o tome da neaktivnost povećava razvoj pretilosti.

Smanjeni unos kalorija ima veći učinak na gubitak mase negoli sama tjelesna aktivnost. Međutim, uz redovito vježbanje i pridržavanje niskokalorične dijeta može se izgubiti od 0,5 do 1 kg više nego li uz samu dijetu. Garrow J. S. i Summerbell C. D. proveli su meta-analizu kako bi provjerili učinak vježbanja na gubitak tjelesne mase. Analizirali su 28 istraživanja te zaključili da je manji gubitak mase moguć uz pomoć aerobnih vježbi bez korištenja restriktivne dijeta (104). Umjereno vježbanje bez korištenja niskokalorične dijeta ima mali doprinos u gubitku tjelesne mase. Istraživanja koja su navodila značajniji gubitak mase zbog vježbanja, odnosila su se na ekstremno intenzivno vježbanje koje je za većinu osoba u općoj populaciji posve nerealno. Osoba koja teži 75 kg prosječno potroši 100 kcal pod uvjetom da prijeđe oko 1,5 km, što znači da bi trebala propješačiti više od 50 km kako bi potrošila energiju sadržanu u oko pola kilograma masnoće (104).

Vježbanje može poboljšati i ubrzati gubitak mase jer povećava energetska potrošnju. Ako se kalorijski unos održi na konstantnoj razini, dodatno vježbanje povećat će energetska potrošnju, što će pozitivno djelovati na smanjenje mase. Lissner L. i Heitmann B. L. proučavali su odnos između unosa masnoća i tjelesne aktivnosti. Nakon šestogodišnjeg praćenja ispitanika, pokazalo se da je porast mase povezan s unosom masnoća samo u ispitanika najmanje razine tjelesne aktivnosti. Na temelju ovakvih rezultata autori zaključuju o pozitivnom učinku aktivnosti u kontroli mase (105).

Čini se da je slaba kondicija značajniji prediktor smrtnosti negoli pretilost (106, 107). Lee C. D. i Blair S. N. osmogodišnjim praćenjem 21921 muškarca u dobi od 30 do 83 godine zaključili su da pretili muškarci koji redovito vježbaju imaju nižu razinu smrtnosti negoli vitki muškarci bez tjelesne kondicije (107). Redovita tjelesna aktivnost učinkovita je u smanjenju rizika od nastanka bolesti povezanih s pretilošću kao što su šećerna bolest, hipertenzija, povišena razina kolesterola u krvi i neke vrste tumora. Preporuča se 30 ili više minuta aktivnosti umjerenog intenziteta koja se provodi gotovo svakodnevno (najmanje pet dana u tjednu). Aktivnosti koje se preporučuju su: hodanje, vrtlarstvo, pospremanje stana, igranje golfa te uobičajene sportske aktivnosti kao što su plivanje, vožnja bicikla i trčanje (107).

Međutim, mnogi pretili pojedinci nemaju dovoljno kondicije za 30-minutni angažman u neprekidnoj tjelesnoj aktivnosti. Stoga nove preporuke ističu kumulativni učinak vježbanja od najmanje 30 minuta koje bi se trebalo provoditi svakodnevno za osobe čiji je život uglavnom sjedilački. Vježbanje se kao životni stil može uspješno ostvariti korištenjem kognitivno-bihevioralnih strategija koje pomažu u kumuliranju 30 minuta umjerenoga vježbanja tijekom dana. Radi se o pristupu koji podržava akumulaciju vježbanja kroz dnevne rutinske aktivnosti provedive kod kuće i na poslu (korištenje stuba umjesto dizala, parkiranje automobila dalje od trgovine ili posla te pješaćenje do cilja, igranje s djecom i unucima), a ne isključivo kroz strukturirano vježbanje. Takav način vježbanja, koji se integrira u životni stil osobe, pospješuje kardio-respiratornu funkciju, regulira krvni tlak i tjelesni sastav, a u konačnici pomaže i održavanju prihvatljive tjelesne mase (108).

Danas se debljina u svijetu smatra jednom od vrsta ovisnosti pa se tako i pristupa njezinom problemu. Međutim, ukoliko ne dolazi do zadovoljavajućeg gubitka na tjelesnoj masi preporuča se dovoljno rana primjena ostalih modaliteta liječenja kao što su bihevioralno-

kognitivna terapija, farmakoterapija, endoskopske metode ili neki od barijatrijskih kirurških zahvata.

### **1.8.3. Kognitivno-bihevioralni pristup**

Kognitivni-bihevioralni pristup pretilosti temelji se na prevladavanju psiholoških prepreka za usvajanje i primjenu učinkovitih ponašanja u kontroli mase, kao i prihvaćanju i primjerenom vrednovanju postignutog gubitka mase (108, 109).

Provodi se najčešće grupno, traje 4 do 6 mjeseci, a susreti se odvijaju jednom tjedno. Grupni bihevioralni tretman obično dovodi do prosječnog gubitka od 7 do 10% početne tjelesne mase, u razdoblju od 4 do 6 mjeseci od početka tretmana (uz niskokaloričnu dijetu) (108). Karakterizira ga vrlo detaljno samomotrenje, što znači da osoba mora svakodnevno zapisivati sve što je pojela i popila te opisati situaciju zbog koje je hrana konzumirana. Na taj način bolesnik postupno prepoznaje situacije koje utječu i dovode do uzimanja hrane prepoznavajući obrazac nezdravih navika hranjenja, a uz pomoć različitih bihevioralnih tehnika te se navike postupno zamjenjuju primjerenijima. Druga značajna strategija korištena u bihevioralnom tretmanu pretilosti jest kontrola podražaja, koja je namijenjena ograničavanju izlaganja znakovima koji su poticaj prejedanju. Kako bi tretman bio učinkovitiji, potrebno je raditi ne samo na promjeni ponašanja nego i kognicija. Kognitivno restrukturiranje pomaže u prepoznavanju i mijenjanju disfunkcionalnih stavova i misli o regulaciji mase, ali i slici tijela. Cilj bihevioralno-kognitivnog liječenja debljine je svesti porast mase, koji obično slijedi nakon njezina gubitka, na minimalnu mjeru, na način da se prevladaju psihološke prepreke usvajanjem učinkovitog ponašanja u kontroli mase (108, 109).

Postoji standardna bihevioralna i kognitivno-bihevioralna terapija pretilosti, a razlika između njih se nalazi u primarnim ciljevima svakoga od tih tretmana. Dok je kod prvoga promjena ponašanja primarni cilj, kod drugoga oblika tretmana to su kognitivne promjene (109). No, među njima postoje brojne sličnosti kao što su vremensko ograničenje tretmana i usmjerenost na problem, usmjerenost na sadašnjost i budućnost, suradnički odnos pacijenta i terapeuta, edukacija pacijenta o zdravome načinu hranjenja i tjelesnoj aktivnosti, usvajanje bihevioralnih vještina kao što je samomotrenje mase, unosa hrane i vježbanja, te kognitivnih vještina, uključujući rješavanje problema (solving problem) i identifikaciju disfunkcionalnih misli (108, 109).



#### 1.8.4. Medikamentozno liječenje debljine

Prethodno navedene metode liječenja ne daju zadovoljavajuće rezultate pogotovo kod ekstremno pretilih bolesnika. Liječenje debljine redukcijском dijetom, promjenom načina života i pojačanom tjelesnom aktivnošću dugoročno daje slabe rezultate. Svega 5-10% bolesnika nakon 5 godina ima nižu tjelesnu masu od početne, odnosno reducira kardiovaskularni rizik, međutim ako se u terapiju uključe i lijekovi za smanjenje tjelesne mase, rezultati su značajno bolji (110). Za vrijeme dok se uzimaju lijekovi oko 35% bolesnika uspije reducirati tjelesnu masu. Primjena lijekova za smanjenje tjelesne mase moguća je u odraslih bolesnika čiji ITM prelazi  $30 \text{ kg/m}^2$ , ali i u prekomjerno uhranjenih bolesnika s ITM-om većim od  $27 \text{ kg/m}^2$  uz dodatne čimbenike rizika kao što su šećerna bolest ili dislipidemija. Lijekovi se primjenjuju ako nije postignuto smanjenje tjelesne mase za najmanje 5% nakon 3 mjeseca, odnosno 10% nakon 6 mjeseci. Jedan od lijekova koji se primjenjuje za liječenje debljine je orlistat koji blokira lipoproteinsku lipazu i na taj način onemogućava apsorpciju masti u crijevima uz nuspojavu proljeva u 15-30% bolesnika (110, 111). Američka je Agencija za hranu i lijekove (FDA) 2014. godine odobrila novi lijek za liječenje debljine. Radi se o lijeku koji je kombinacija naltrexona HCl i bupropiona HCl. Lijek je odobren na temelju rezultata istraživanja u kojima je bilo uključeno 4500 osoba. Jedno od istraživanja utvrdilo je da je 42% ispitanika koji su uzimali navedeni lijek izgubilo 5% svoje tjelesne mase, u usporedbi sa 17% koji su uzimali placebo. Drugo istraživanje provedeno je kod bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 gdje je 36% bolesnika izgubilo 5% posto svoje tjelesne mase, u usporedbi s 18% onih koji su uzimali placebo. Međutim, potreban je oprez kod uzimanja navedenog lijeka jer može izazvati porast arterijskog tlaka, zbog čega se ne smije koristiti kod ljudi s nekontroliranim visokim tlakom. Obzirom da sadrži bupropion povećan je rizik od suicidalnih misli i razvoja nuspojava kakarakterističnih za antidepresive (112, 113).

Medikamentozno liječenje debljine nažalost ima visoku cijenu, umjerenu učinkovitost i relativno dosta nuspojava, čak do 30% (110, 111, 112).

### 1.8.5. Endoskopske metode

Poluinvazivne nekirurške endoskopske metode primjenjuju se nakon neuspjeha prethodno navedenih metoda liječenja debljine (redukcijska dijeta, pojačana fizička aktivnost, psihološki tretmani i medikamentna terapija).

Endoskopska terapija se koristi kod bolesnika s ITM  $> 30 \text{ kg/m}^2$ . Razlikujemo metode endoskopske restrikcije želuca i endoskopske malapsorptivne metode. U prvu skupinu spadaju metoda intragastričnog balona (BIB), endoluminalna vertikalna gastroplastika, transoralna gastroplastika (TOGA) i transoralni restriktivni implantacijski sustav (TERIS), dok u drugu skupinu spada duodeno-jejunalna prenosnica. Osim intragastričnog balona, navedene metode tek su se nedavno počele primjenjivati, pa nema dovoljno podataka o njihovoj sigurnosti, nuspojavama te dugoročnoj učinkovitosti. Do sada je metoda intragastričnog balona najbolje opisana. To je sigurna metoda s rijetkim nuspojavama, ali s ograničenom i kratkotrajnom učinkovitošću, koja dokazano smanjuje kardiovaskularni rizik. Liječenje debljine **intragastričnim balonom (BIB-om)** primjenjuje se nakon neuspjeha medikamentoznog, a prije invazivnog kirurškog liječenja. Ugradnja balona relativno je uspješna metoda liječenja pretilosti (zbog trajanja liječenja – 6 mjeseci), a više kliničkih studija dokazalo je povoljan metabolički učinak kod bolesnika (114, 115, 116, 117).

Balon se postavlja kod bolesnika koji imaju ITM  $> 35 \text{ kg/m}^2$ , iako je u nekim kontrolnim studijama balon postavljen i kod ITM  $> 32 \text{ kg/m}^2$ . Optimalno terapijsko područje BIB-a je u rasponu od ITM 35 do  $40 \text{ kg/m}^2$  (116). Balon je učinkovit kod morbidno pretilih (ITM  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) i superpretilih osoba (ITM  $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ ) kao prijelazni oblik liječenja prije kirurškog zahvata (110).

Kontraindikacije za postavljanje balona su hormonalni ili genetski uzrok debljine, anamneza maligne bolesti u posljednjih 5 godina, trudnoća, alkoholizam i narkomanija, te psihičke bolesti. Postoje i kontraindikacije zbog lokalnih gastrointestinalnih promjena poput hijatalne hernije veće od 3 cm, ezofagitisa III. i IV. stupnja, ulkusne bolesti, varikoziteta jednjaka, angiektazija, te prethodnog kirurškog barijatrijskog zahvata ili drugih operativnih zahvata na želucu (114, 115, 116, 117).

Balon postavlja gastroenterolog u želudac, nakon endoskopskog pregleda kojim se moraju isključiti lokalne kontraindikacije za njegovo postavljanje. Nakon što se balon postavi u

želudac, ispuni se fiziološkom otopinom (400-800 ml) koja se boji metilenskim modrilom. Potom se iz balona na usta izvuče kateter što dovodi do automatskog zatvaranja valvule, a balon ostaje u želucu. Položaj balona može se na vrlo jednostavan način kontrolirati ultrazvukom. Svaki bolesnik mora redovito uzimati inhibitore protonske crpke i to kroz najmanje šest mjeseci koliko traje i sam tretman liječenja. Prvih nekoliko dana nakon postavljanja balona 70-90% bolesnika osjeća nelagodu koju mu stvara ispunjeni balon u želucu. To dovodi do mučnine i povremenih povraćanja no tegobe popuste nakon što se bolesnik privikne na prisustvo balona u želucu (118).

U slučajevima kad se balon želi postaviti na dulji rok, treba ga zamijeniti nakon šest mjeseci, a između novog postavljanja bolesnik mora biti barem tri mjeseca bez balona.

Prvi intragastrični baloni Garren- Edwards Gastric Bubble (GEGB; USA, 1984) i Ballobes (Denmark) koristili su se osamdesetih godina prošlog stoljeća. Bili su ispunjeni zrakom, a povučeni su s tržišta zbog slabe efikasnosti te čestih komplikacija kao što su dekubitalni ulkusi (3-14%), erozije (26%), Mallory-Weiss (11%), te učestale spontane deflacije balona (31%) (118).

Od 2000. godine koristi se BioEnterics Intra gastric Balloon - BIB (BioEnterics Corp., Carpinteria, California, SAD) (Slika 13) koji je zadovoljio kriterije djelotvornog gubitka tjelesne mase, punjen je tekućinom i ima promjenjivi kapacitet punjenja. Balon je glatke površine zbog čega je niskog ulcerogenog djelovanja na sluznicu želuca, obilježen je radiolumiscentnim materijalom, u slučaju potrebne radiološke dijagnostike te napravljen od otpornih materijala koji ne popuštaju (118, 120). BIB je sustav koji se sastoji od balona i katetera koji je vezan s valvulom balona, a služi za postavljanje balona u želudac te njegovo ispunjavanje tekućinom.



Slika 13. BIB intragastrični balon (BIB, Inamed Health, Santa Barbara, CA, USA)

Intragastrični balon pritiskom na sluznicu može uzrokovati erozije ili ulceracije sluznice želuca, stoga se preporuča da bolesnici nakon postavljanja balona budu tri dana na tekućoj dijeti, a zatim mogu jesti usitnjenu hranu, uz dozvoljeni kalorijski unos do 1200-1400 kcal. Istraživanja su pokazala da prosječni gubitak tjelesne mase ovom metodom iznosi od 15 do 21 kg u 6 mjeseci, iako smo u našem istraživanju imali bolesnike koji su uspjeli smršaviti preko 40 kilograma. Godinu dana nakon vađenja balona prosječni gubitak mase bio je 11,4% u odnosu na početnu masu (121, 122).

### 1.8.6. Barijatrijska kirurgija

Grana abdominalne kirurgije koja se bavi kirurškim liječenjem debljine naziva se barijatrijska kirurgija. Sam naziv dolazi od grčke riječi BAROS što znači masa i IATRICOS što znači liječenje. Ova metoda liječenja počela se primjenjivati 50-tih godina prošlog stoljeća u SAD-u, a uvođenje laparoskopske i minimalno invazivne kirurgije značajno je povećalo broj zahvata (123).

Liječenje debljine barijatrijskim zahvatima indicirano je u osoba koje imaju ITM  $> 40 \text{ kg/m}^2$ , međutim zahvati se izvode i kod bolesnika s ITM  $> 35 \text{ kg/m}^2$ , ako imaju pridružene bolesti poput šećerne bolesti tip 2, kardiovaskularne bolesti ili mišićno koštane i neurološke bolesti (1, 123). Barijatrijska kirurgija apsolutno je kontraindicirana u bolesnika s teškim stupnjem

mentalne retardacije, nestabilnom koronarnom bolesti, bolestima jetre te kod bolesnika s portalnom hipertenzijom i drugim teškim kroničnim stanjima.

Barijatrijska kirurgija je dokazano najučinkovitija metoda u liječenju debljine ili pretilosti jer su pozitivni učinci bili izraženi i 10 godina nakon barijatrijske operacije u istraživanjima s dugoročnim praćenjem (124, 125, 126).

Nakon barijatrijskog zahvata čija su dva temeljna mehanizma gubitka tjelesne mase intestinalna malapsorpcija i želučana restrikcija, anatomske promjene gastrointestinalnog trakta zahtijevaju trajne promjene u prehranbenim navikama.

Bolesnike je potrebno upozoriti da se hrana mora temeljito žvakati, da je potrebno hranu jesti vrlo sporo te da se treba čekati dvije do tri minute nakon gutanja, prije uzimanja slijedećeg zalogaja. Za vrijeme jela ne smije se piti tekućina jer ako se konzumira tijekom obroka može doći do „damping sindroma“ (stanja u kojem se sadržaj želuca kreće prebrzo kroz tanko crijevo uzrokujući mučninu, povraćanje, proljev, vrtoglavicu i znojenje), te osjećaja gladi nakon obroka. Također se ne smije jesti slatko, npr. kolači ukoliko imaju više od 3-5 gr. šećera, a potrebno je izbjegavati gazirana pića i visokokalorijske pripravke (126, 127). Fizička aktivnost varira ovisno o fizičkom stanju. Ukoliko je učinjen barijatrijski zahvat laparoskopskom tehnikom, bolesnici se vraćaju na posao nakon jednog do tri tjedna, a ako se radi o klasičnom „otvorenom“ zahvatu vrijeme oporavka traje i do šest tjedana. Bolesnicama koje žele trudnoću preporuča se da pričekaju 16-24 mjeseca od samog zahvata. Svim bolesnicima se redovito mora kontrolirati krvna slika, razina vitamina B12, folne kiseline, željeza, te ostalih minerala i vitamina topljivih u mastima (126,127).

Barijatrijski kirurški zahvati se klasificiraju u tri skupine:

- **malapsorpcijski zahvati** – zaobilaženje različitih dijelova tankoga crijeva gdje se odvija apsorpcija hranjivih tvari
- **restriktivni zahvati** – ograničavanje unosa hrane reduciranjem obujma želuca
- **pretežno restriktivni zahvat** – smanjenje unosa hrane i njene apsorpcije.

Gubitak tjelesne mase nakon zahvata dostiže svoj maksimum nakon 18-24 mjeseca, a ovisno o vrsti zahvata kreće se od 20 do 50 kg (47% do čak 70%) prekomjerne tjelesne mase. Gubitak tjelesne mase je veći nakon malapsorpcijskih postupaka u odnosu na restriktivne metode (127).

**Malapsorpcijske operacije su:** jejunoilealno premoštenje „jejunoileal bypass“ i biliopankreatično skretanje s duodealnim prekidačem „biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS)“ (Slika 14). Kod tih zahvata premošćuje se veći dio tankoga crijeva i na taj način izbacuju iz funkcije. Hrana prolazi kroz probavni trakt neprobavljena uz smanjenu apsorpciju nutrijenata, prvenstveno masti. Primjenjuju se kod bolesnika s ITM većim od  $50 \text{ kg/m}^2$ , ali nažalost imaju najveći operativni rizik uz dugoročne komplikacije (proteinska malnutricija, kronična dijareja, hipokalcemija, osteoporoza, nefrolitijaza, nedostatak vitamina B12, vitamina topljivih u masti, željeza i drugih minerala) (127, 129, 130).

U **restriktivne operacije** spadaju: „horizontal gastroplasty“, „silastic ring gastroplasty“, „vertical banded gastroplasty (VBG)“, „gastric banding adjustable/non-adjustable“ (LAGB), laparoscopska „sleeve resection“ (LSG) (Slika 14).

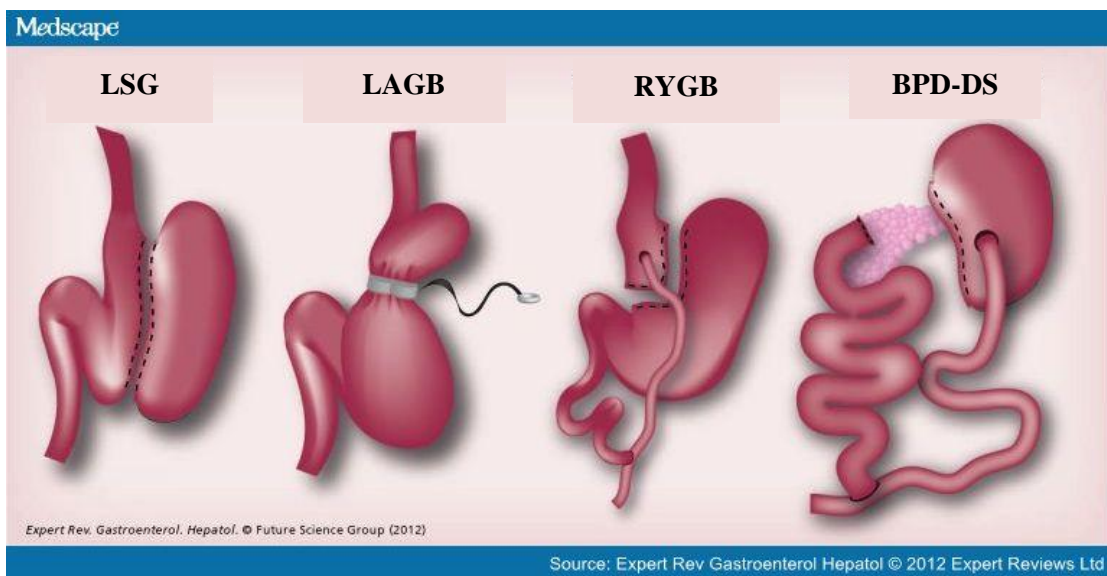
Kod tih operativnih zahvata ne mijenja se digestivna, niti apsorpcijska funkcija probavnog trakta. Gubitak tjelesne mase postiže se ograničenjem unosa hrane čime je smanjen unos kalorija (126, 127, 128).

**Pretežno restriktivna operacija je** „Roux-en Y gastric bypass“ (RYGB) gdje se većina gubitka mase postiže ograničenjem unosa hrane, a manji smanjenjem apsorpcije hranjivih tvari (Slika 14).

*Restriktivno malapsorpcijski zahvat* novi je kombinirani barijatrijski zahvat koji je nastao na temelju iskustva s dosadašnjim standardnim barijatrijskim postupcima, a koji bi trebao omogućiti bolju poslijeoperacijsku kontrolu razine glukoze u krvi, kao i bolju kontrolu gubitka tjelesne mase. Zahvat se sastoji od „hibridne sleeve gastrektomije“ i „mini-gastric bypassa“ i kao takav ujedinjuje prednosti oba postupka: jedna anastomoza, postignut učinak restrikcije i malapsorpcije te porast razine inkretina i pad razine grelina kao rezultat djelovanja na dva dominantna endokrina sustava (128).

**Barijatrijskim zahvatima očekuje se :**

- gubitak tjelesne mase od 35-40%, odnosno EWL od 50% kroz godinu dana
- značajno poboljšanje, s debljinom povezanih komorbiditeta, a time i kvalitete života
- najučinkovitije i dugoročno rješenje za liječenje morbidne pretilosti, a u novije vrijeme i šećerne bolesti tip 2

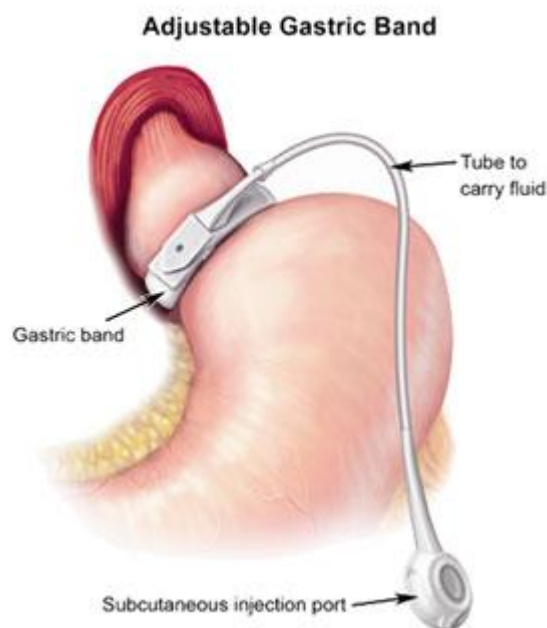


Slika 14: Vrste barijatrijskih kirurških zahvata (izvor: Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2012 Expert reviews Ltd)

### 1.8.6.1. Podesiva želučana vrpca

Laparoskopsko postavljanje želučane vrpce (LAGB) metoda je izbora za liječenje morbidne pretilosti za neke autore, dok drugi smatraju da je metoda neprimjerena zbog visoke stope komplikacija i nedostatnog smanjivanja tjelesne mase. To je metoda zaomčavanja želuca silikonskim prstenom ili podesivom želučanom vrpcom koja se počela koristiti osamdesetih godina prošloga stoljeća za kirurško liječenje patološke debljine (127,131).

Prednost laparoskopskog postavljanja podesive vrpce jest u tome što je ono u potpunosti reverzibilno, prilagođava se potrebama bolesnika i minimalno je invazivna. Kod bolesnika se kroz četiri mala otvora na koži, pod kontrolom kamere, uvodi podesiva silikonska vrpca (Slika 15) kojom se zaomči početni dio želuca, a pod kožu, u visini rebara, postavi se mali rezervoar kroz koji se vrpca puni i na taj način regulira izlazak hrane iz „novog” želuca (131).



Slika 15: Podesiva želučana vrpca (LAGB) (izvor: <http://hubcars.net/lap-band-gastric-bypass-surgery-bariatric-surgeons>)

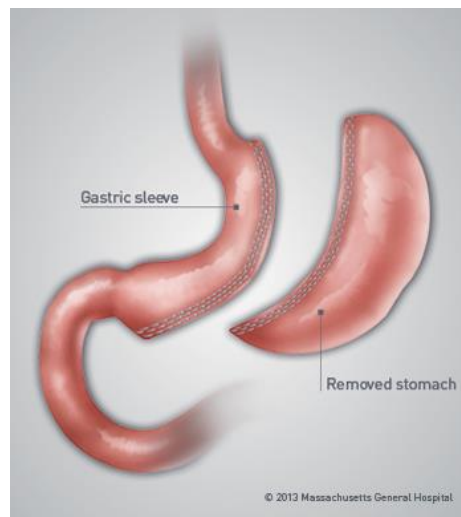


Hrana, koja zbog veličine „novog” želuca, brže popuni prostor dovodi do ranijeg prenošenja signala do mozga da je želudac pun, dakle do ranijeg osjećaja sitosti. Vrpca se može izvaditi uz veliku vjerojatnost vraćanja prekomjerne tjelesne mase (131).

Podesiva želučana vrpca (LAGB) jedna je od najčešće izvođenih barijatrijskih procedura širom svijeta zbog minimalne invazivnosti, jednostavnog kirušskog postavljanja, moguće reverzibilnosti, te efikasnosti (132, 133). Laparoskopsko postavljanje vrpce ima nisku stopu mortaliteta (0-1,1%), a rane komplikacije su iznimno rijetke (134). Puno češće su kasne komplikacije, pa je potrebno izvaditi vrpca, zbog dilatacije dijela želuca kojeg nazivamo spremnik ili „pouch“ s prolapsom vrpce, u otprilike 2-14% slučajeva. Također mogu nastati komplikacije sa sistemom za punjenje u 0,4-7%, te infekcije u 0,3-8,8% slučajeva (133, 134).

### 1.8.6.2. Laparoskopska „sleeve“ resekcija želuca

Laparoskopskom „sleeve“ resekcijom (LSG) operativno se odstranjuje dio želuca iz tijela. To je vrlo efikasan zahvat s malo komplikacija gdje uklanjanjem većeg dijela želuca dobija izgled cijevi (Slika 16), te se na taj način smanjuje njegova zapremina na 20-30% od prvobitne. Na taj način se smanjuje količina hrane koju bolesnik može unijeti nakon operacije (135).



Slika 16: Laparoskopska „sleeve“ resekcija želuca (LSG) (izvor: <http://www.bariatric-surgery-source.com/gastric-sleeve-surgery.html>)

Jednako tako obzirom da se ovim zahvatom resećira fundus želuca u kojem se većinom stvara „hormon gladi“ grelin (62, 63, 136) koji sudjeluje u regulaciji apetita, gubitak tjelesne mase može biti povezan i s padom razine grelina što su potvrdila i dosadašnja klinička istraživanja (135-140).

Indikacije za izvođenje takih operacija su morbidno pretili bolesnici ( $ITM \geq 40-50 \text{ kg/m}^2$ ), međutim može biti i prva operacija u visoko rizičnih pretilih osoba s  $ITM \geq 50-60 \text{ kg/m}^2$ , a prije malapsorpcijsko-restriktivnih zahvata poput želučane premosnice Roux-en-Y ili „biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS)“ operacije (127, 129).

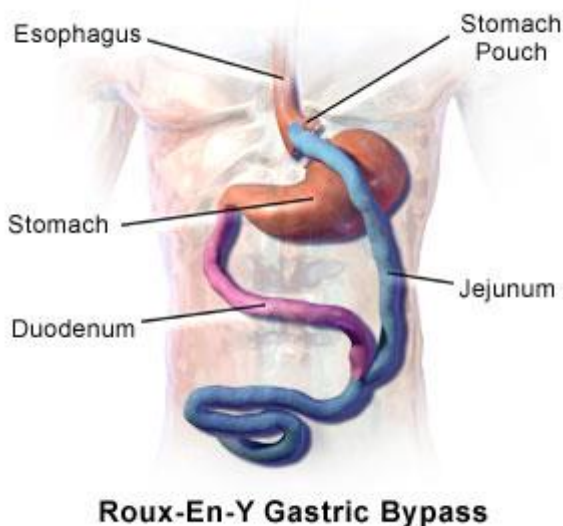
Kao i kod svakog operativnog zahvata razlikujemo rane i kasne komplikacije. U rane komplikacije spadaju krvarenja, nekroza ili ishemija želuca, strikture, dehiscijencije šava, respiratorna insuficijencija, tromboembolijski incidenti, pa čak i smrti (141, 142). Nastanak žučnih kamenaca spada u kasne komplikacije, a nastaju zbog prebrzog gubitka tjelesne mase (141, 142).

### **1.8.6.3. Želučana premosnica Roux-en-Y**

Želučana premosnica Roux-en-Y (RYGB) je najčešće izvođeni kombinirani barijatrijski zahvat koji je postao standardom u SAD-u, a sve više se primjenjuje i u Europi za liječenje pretilosti. Primjenjuje se kod bolesnika koji imaju indeks tjelesne mase ( $ITM$ )  $> 40 \text{ kg/m}^2$  (ekstremna pretilost) te kod bolesnika s  $ITM$  od 35 do  $39,9 \text{ kg/m}^2$  s komorbiditetima kao posljedicom debljine (dijabetes, koronarna bolest srca, apneja za vrijeme spavanja, visoki krvni tlak, artritis) (127, 143, 144).

Želučana premosnica Roux-en-Y je restriktivni zahvat kojim se smanjuje obujam želuca (Slika 17), zbog čega dolazi do bržeg punjenja želuca i prijevremenog stvaranja osjećaja sitosti. Zahvatom se također premošćuje veći ili manji dio tankog crijeva, zadužen za iskorištavanje namirnica u procesu probave (malapsorpcija) (143, 144).

Zaobilaženje žuči i gušterače hranidbenom vijugom smanjuje se i količina hrane koja se probavlja. Obzirom da se ovom metodom odstranjuje 75% želuca, smanjuje se ne samo njegov volumen, već i izlučivanje želučane kiseline. Produženo Roux-en-Y zaobilaženje želuca ostavlja vijugu od 60% tankog crijeva i dio želuca, ali neaktivno (144, 145).



Slika 17: Želučana premosnica Roux-en-Y (RYGB) (izvor: <http://www.vwmin.org/roux-en-y-gastric-bypass-surgery-and-recovery.html>)

Mnogi kirurzi preferiraju ovu operaciju zbog dugotrajnog i dosljednog gubitka mase kao i zbog manjeg broja komplikacija u odnosu na ostale operacije. Operacija se može izvoditi klasičnim otvorenim pristupom, ali se zbog bržeg oporavka preferira laparoskopski zahvat.

Želučana premosnica nije za svakog pretilog bolesnika. To je postupak koji nosi rizike i nuspojave te zahtijeva stalne promjene u životnom stilu bolesnika što uključuje redovitu tjelesnu aktivnost i promjenu načina prehrane. Uspjeh operacije u biti najviše ovisi o samom bolesniku (127).

Kao i svaki drugi operativni zahvat, tako i ovaj zahvat nosi neke rizike. Postoje rane komplikacije koje mogu nastati za vrijeme operativnog zahvata ili neposredno nakon poput unutarnjeg krvarenja, infekcija, tromboembolijskih incidenata, respiratornih tegoba, krvarenja iz šavova, pa i smrtnog ishoda. Dugoročne komplikacije poput pothranjenosti mogu nastati ako bolesnici ne uzimaju redovito i svakodnevno propisane vitamine i minerale do kraja života. Također može nastati nedostatak željeza, kalcija, vitamina B, folata s posljedičnim razvojem bolesti poput pelagre. Nedostatak niacina može uzrokovati demenciju; beriberi, nedostatak tiamina koji može uzrokovati nepopravljive štete živaca i zatajenje srca; kvašiorkor (po život opasne oblik pothranjenosti). Stoga su potrebne redovite kontrole vitamina i minerala u krvi (svakih šest mjeseci). Neki bolesnici razviju i „damping“ sindrom

što može izazvati mučninu, ubrzan rad srca, crvenilo, nesvjesticu i druge neugodne simptome kao što su proljev nakon jela. Također mogu nastati strikure crijevnih vijuga, abdominalne hernije i zapetljaj crijeva (127, 144).



## 2.1. Hipoteza

Pretpostavlja se da stupanj osjetljivosti ili stupanj inzulinske rezistencije (HOMA IR ili HOMA-S%) i leptin prije te jedan mjesec nakon pojedinog barijatrijskog zahvata negativno koreliraju s gubitkom tjelesne mase 12 mjeseci nakon zahvata, dok su aktivnost  $\beta$ -stanica gušterače (HOMA $\beta$  ili HOMA-B%), grelin i hormon rasta u pozitivnoj korelaciji s gubitkom tjelesne mase 12 mjeseci nakon zahvata.

## 2.2. Ciljevi istraživanja

### Primarni cilj istraživanja:

1. utvrditi povezanost vrijednosti HOMA $\beta$  (aktivnost  $\beta$ -stanica) i HOMA IR (stupanj osjetljivosti na inzulin) na dan zahvata, mjesec dana te 12 mjeseci nakon pojedinog barijatrijskog zahvata – s gubitkom tjelesne mase

### Sekundarni ciljevi istraživanja:

1. analizirati promjene u koncentracijama grelina, leptina, inzulina i hormona rasta u serumu nakon pojedinog barijatrijskog zahvata
2. usporediti promjene u koncentracijama navedenih hormona između ispitanika sa zadovoljavajućim i nedovoljnim gubitkom tjelesne mase
3. analizirati povezanost koncentracija grelina, leptina i hormona rasta u serumu prije i jedan mjesec nakon barijatrijskog zahvata s vrijednostima HOMA $\beta$  i HOMA IR
4. utvrditi povezanost koncentracije grelina, leptina i hormona rasta prije i jedan mjesec nakon pojedinog barijatrijskog zahvata s gubitkom tjelesne mase postignute 12 mjeseci nakon barijatrijskog zahvata
5. ustanoviti mogu li vrijednosti HOMA $\beta$  i HOMA IR određivane mjesec dana nakon učinjenog zahvata te koncentracije grelina, leptina, inzulina i hormon rasta u serumu poslužiti kao prognostički čimbenici uspjeha pojedine barijatrijske metode



### 3.1. Ispitanici

Prije početka istraživanja zatraženo je i dobiveno odobrenje etičkog povjerenstva KBC-a „Sestre milosrdnice“. Svim bolesnicima je prethodno objašnjena svrha ispitivanja i eventualne nuspojave nakon čega su potpisali informirani pristanak. Istraživanjem je osigurano poštivanje temeljnih etičkih i bioetičkih principa – osobni integritet (autonomnost), pravednost, dobročinstvo i neškodljivost – u skladu s Numberškim kodeksom i Helsinškom deklaracijom.

U kliničko istraživanje uključena su 102 ispitanika, od kojih je sedam odustalo, iz osobnih razloga, dva odnosno tri mjeseca nakon započetog liječenja.

Istraživanje je provedeno u Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“ i Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC „Sestre milosrdnice“ te u Klinici za kirurgiju iste ustanove. Dob ispitanika kretala je 18-60 godina, indeks tjelesne mase u svih je bio  $> 35 \text{ kg/m}^2$ . Ispitivanje je za svakog ispitanika trajalo 12 mjeseci i bilo je prospektivnog tipa. Uključeni su samo oni ispitanici kod kojih, nakon internističke, gastroenterološke i endokrinološke obrade te psihološkog pregleda, nisu utvrđene kontraindikacije za liječenje barijatrijskim zahvatima.

Jedna skupina ispitanika ( $n=51$ ) bila je podvrgnuta liječenju debljine barijatrijskim operativnim zahvatima, a druga skupina ( $n=44$ ) intragastričnim balonom. Podjela bolesnika i njihovi osnovni podaci prikazani su na tablici 4 (Tablica 4.)

U skupini bolesnika koji su liječeni kirurškim zahvatima kod 21 ispitanika laparoskopski je postavljena podesiva želučana vrpca (LAGB), kod 15 bolesnika učinjena je „sleeve resekcija“ želuca (LSG), a kod 15 bolesnika Roux-en Ypremosnica (RYGB). U skupini bolesnika s postavljenom LAGB bilo je pet muškaraca (23,8%) i 16 žena (76,2%) prosječne dobi 36 (21-61) godina. Prosječna vrijednost ITM-a ispitanika iznosila je  $41,8 \text{ kg/m}^2$ . U skupini bolesnika kod kojih je laparoskopski učinjena LSG operirano je četiri muškarca (26,7%) i 11 žena (73,3%) prosječne dobi 45 (25-60) godina. Prosječna vrijednost ITM-a ovih ispitanika bila je  $46,8 \text{ kg/m}^2$ . RYGB zahvatom operiran je jedan muškarac (6,7%) i 14 žena (93,3%) prosječne dobi 35 (29-45) godina s prosječnom vrijednosti ITM  $41,4 \text{ kg/m}^2$ . U skupini od 44 bolesnika liječenih BIB-om bilo je 8 muškaraca (18,2%) i 36 žena (81,8%) prosječne dobi 35 (20-59) godina. Njihova srednja vrijednost ITM bila je  $40,3 \text{ kg/m}^2$ .



Tablica 4: Raspodjela ispitanika prema dobi i indeksu tjelesne mase (ITM) ovisno o vrsti zahvata.

Vrsta zahvata	Broj ispitanika	Muškarci (%)	Žene (%)	Dob (godine)	ITM (kg/m <sup>2</sup> )
LAGB	21	5 (23,8)	16 (76,2)	36 (21-61)	41,8 (36,2-50,0)
LSG	15	4 (26,7)	11 (73,3)	45 (25-60)	46,8 (40,8-58,8)
RYGB	15	1 (6,7)	14 (93,3)	35 (29-45)	41,4 (39,9-42,7)
BIB	44	8 (18,2)	36 (81,8)	35 (20-59)	40,3 (32,6-60,8)

## **3.2. Metode**

### **3.2.1. Anamneza i klinički pregled**

Bolesnicima je uzeta detaljna anamneza. Podacima su dobivene sve okolnosti koje su prethodile nastanku debljine (hereditet, preboljene bolesti, trenutne bolesti, način i vrsta prehrane, fizička aktivnost, uzimanje lijekova, alergije na lijekove, funkcije i navike). Niti jedna osoba nije bolovala od endokrinoloških, malignih ili drugih teških bolesti.

Bolesnicima je učinjen pomni klinički pregled, izmjerena tjelesna masa, tjelesna visina, opseg struka i kukova. Izračunat im je ITM. Masa je izmjerena na digitalnoj vazi, a visina pomoću stadiometra. Bolesnici su pregledani od strane interniste endokrinologa i gastroenterologa, a potom barijatrijskog kirurga i anesteziologa.

### **3.2.2. Hematološka i biokemijska laboratorijska obrada**

Svim bolesnicima učinjena je rutinska hematološka i biokemijska laboratorijska obrada te endokrinološka i gastroenterološka obrada.

Na automatskom analizatoru AU 2700 (Beckman Coulter International S.A.) određivane su razine glukoze iz seruma, a korišteni su originalni reagensi Beckman Coulter International S.A.

Spektrofotometrijske metode (metode završne točke) na 37°C, optimizirane prema preporukama Internacionalne federacije za kliničku kemiju, korištene su za određivanje glukoze, a referentne vrijednosti za glukozu uzete su 4,4-6,4 mmol/L.

Svim je bolesnicima uzeta venska krv između 07:00 i 09:00 sati, nakon 12 satnog gladovanja. Sve analitičke metode, koje su korištene, preporučene su metode Hrvatske komore medicinskih biokemičara.

### **3.2.3. Endokrinološka obrada**

Svim bolesnicima određivane su razine inzulina, c-peptida, hormona rasta (HR), te regulatornih peptida grelina i leptina. Uzorak krvi za određivanje humanog grelina u serumu uziman je natašte. Odmah po vađenju uzorak krvi pohranjen je u prijenosni hladnjak, centrifugiran na 4°C, te je zamrzavan na -20°C do izvođenja analize. Kvantitativno mjerenje učinjeno je radioimunoesej (RIA) metodom (Ghrelin RIA, BIOSOURCE). Koncentracija

greлина u serumu izražena je u pg/ml, a raspon vrijednosti naveden je bio u katalogu proizvođača – BioSource Catalogue Nr: KIPMR90. Raspon može iznositi od 300-4000 pg/ml (najviše testiranih uzoraka imalo je koncentracije 600-1400 pg/ml).

Razine serumskog leptina određivane su enzimoimunološkom metodom Leptin-EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) tvrtke BIOSOURCE. Uzorak krvi za određivanje leptina također je uziman natašte, te je odmah po vađenju pohranjen u prijenosni hladnjak, potom centrifugiran na 4°C i zamrzavan na -20°C, do izvođenja analize. Koncentracija leptina izražena je u ng/ml, a referentne vrijednosti ovisne su o indeksu tjelesne mase i spolu.

Mjerenje koncentracije inzulina i C-peptida učinjeno je na Imulite-1000 firme Siemens kemiluminescentnom metodom (CLIA-chemiluminescent immuno assay). Uzorci krvi za ove pretrage nakon centrifugiranja, također su pohranjivani na -20°C, do izvođenja same analize.

Serumske koncentracije inzulina (norm. 5-25) izražene su u mIJ/L, C-peptida u nmol/L (norm. 0,4-1,5).

#### **3.2.4. Gastroenterološka obrada**

Svim bolesnicima je učinjen ultrazvučni pregled trbuha s osvrtnom na sekvele pretilosti (masna jetra, žučni kamenci) te ezofagogastroduodenoskopija radi eventualnih utvrđivanja endoskopskih kontraindikacija za određenu metodu liječenja pretilosti. Tijekom gastroskopije, u slučaju prisutnosti gastritisa, bioptirana je sluznica želuca na tipičnim mjestima za utvrđivanje eventualne pridružene infekcije s *Helicobacter pylori* ili je alternativno učinjen urea izdisajni test. U slučaju pozitivnog nalaza provedena je eradikacijska terapija.

#### **3.2.5. Anesteziološka preoperativna obrada**

Bolesnicima je učinjen elektrokardiogram, radiološka snimka srca i pluća, krvna krupa i Rh faktor. Sa svim navedenim nalazima pregledani su od strane anesteziologa radi dobivanja dozvole za operativni zahvat.

#### **3.2.6. Psihološka obrada**

Psihološko testiranje učinjeno je u svih bolesnika. Oni kojima su utvrđene psihološke zapreke nisu uključeni u ispitivanje.

### 3.3. Protokol ispitivanja

- svim ispitanicima uzimani su uzorci krvi za opisane analize, izmjerene antropometrijske mjere i ITM prije početka liječenja, mjesec dana, tri, šest i 12 mjeseci nakon liječenja, uz prethodno potpisani informirani pristanak.
- određivan je postotak gubitka ekscesne mase (engl. % excessive weight loss, %EWL) što čini postotak smanjenja ekscesne tjelesne mase nakon liječenja u danom trenutku, a dobiva se kao kvocijent apsolutnog gubitka mase i ekscesne tjelesne mase izražene u kilogramima u danom trenutku pomnožen sa 100.

$$\% \text{ EWL} = (\text{početna masa} - \text{trenutna masa}) / (\text{početna masa} - \text{idealna masa}) \times 100$$

- definicija uspjeha zahvata (nakon 6 i 12 mjeseci) bila je postignuti **EWL > 20%** kod BIB ispitanika, a kod kirurških ispitanika postignuti **EWL > 50%**.
- bolesnicima koji su bili liječeni intragastričnim balonom, balon je punjen s 600 ml fiziološke otopine (mogu biti napunjeni od 400 do 800 ml) (120, 122).
- balon je postavljao i vadio nakon šest mjeseci jedan iskusni gastroenterolog.
- bolesnici kojima je učinjena „sleeve“ resekcija (LSG) imali su širinu ostatnog želuca („bougie“) „36-French-a“ kao i u većine publiciranih studija (146).
- bolesnici kojima je postavljena podesiva želučana vrpca (LAGB) ista je napunjena putem sistema za punjenje vrpce „porta“ s 0 do 4 ml fiziološke otopine ovisno o individualnom gubitku tjelesne mase (145).
- zahvat želučanog premoštenja (RYGB) sastojao se od terminolateralne gastroenteralne anastomoze (GEA) na 200 cm od Treitzovog ligamenta, staplerski je formiran uski dugački bataljak želuca (do 7 cm), a preostali je dio želuca ostao u abdomenu (146).
- sve je ispitanike operirao, laparoskopskim putem, uvijek isti iskusni abdominalni kirurg.

### 3.4. Statistička obrada podataka

Statistička analiza učinjena je uz programsku podršku SPSS, verzija 2.0. Za granicu statističke značajnosti određena je vrijednost  $p = 0,05$ . Inicijalno je učinjena opisna statistika. Prosječne vrijednosti numeričkih podataka izražene su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike u osnovnim antropometrijskim karakteristikama koje slijede normalnu distribuciju uspoređeni su Hi-kvadrat testom uz Yatesovu korekciju (kategoričke varijable) i Kruskall-Wallis testom (kontinuirane varijable). S obzirom na mali uzorak ispitanika i nepravilnu distribuciju vrijednosti većine parametara, učinjena je logaritamska transformacija podataka po bazi 10. Potom su sve daljnje analize učinjene s logaritamski transformiranim podacima. Analize promjene pojedinog parametra i razlike u promjenama između skupine analizirane su mješovitim linearnim modelom.

Grafički prikazi učinjeni su metodom ANOVA za ponavljana mjerenja (engl. Repeated Measures ANOVA, RM ANOVA) nakon što su vrijednosti koje nedostaju zamijenjene metodom višestruke imputacije. No konačni zaključci izvedeni su samo iz rezultata dobivenih mješovitim linearnim modelom na koji nije primjenjivana metoda višestruke imputacije.

Potom je učinjena univarijatna linearna regresija svih laboratorijskih parametara s EWL. Za značajne povezanosti učinjena je multivarijatna linearna regresija koja je korištena za korekciju potencijalnih ometajućih čimbenika.

Za parametre za koje je dokazana značajna povezanost u multivarijatnom linearnom modelu, učinjena je i *Receiver operating characteristic* (ROC) analiza „sirovih“ podataka kojom su određene granične vrijednosti pojedinog parametra i njihova osjetljivost i specifičnost u predviđanju gubitka tjelesne mase.



#### 4.1. Antropometrijske karakteristike i ishod liječenja

Nije nađeno značajnih razlika u dobi i spolu među skupinama. Ispitanici u LSG skupini su imali značajno veću ITM, te opseg struka i bokova u odnosu na ostale skupine (Tablica 5). U mješovitom linearnom modelu kojim su analizirane promjene ITM kroz vrijeme, nađena je značajna razlika u ITM-u između LSG i svih ostalih skupina (Tablica 6, Slika 18). Ispitanici u LSG skupini su imali značajno veći početni ITM. Nije nađeno značajnih razlika između LAGB, BIB i RYGB skupine (Tablica 5). Nađen je trend boljeg uspjeha u muškaraca (OR 2,58), no s obzirom na mali broj muških ispitanika navedena povezanost nije dosegla statističku značajnost ( $P = 0,083$ ). U ispitanika liječenih BIB-om starija dob je pozitivno korelirala s uspjehom liječenja nakon 6 mjeseci (OR 1,118, 95% CI 1,004–1,244,  $P = 0,041$ ). No kada se linearnom regresijom analizirala povezanost EWL i dobi, nije nađeno značajne povezanosti. U ispitanika u LSG i RYGB skupini zabilježen je trend pozitivne korelacije mlađe dobi i uspjeha liječenja, no navedena pozitivna korelacija nije dosegla statističku značajnost. Stoga, kada su u analizu povezanosti dobi i uspjeha liječenja uzeti ispitanici iz svih skupina, nije nađeno značajne povezanosti (OR 0,984, 95% CI 0,940-1,030,  $P = 0,480$ ). Početni ITM nije bio povezan s uspjehom liječenja.

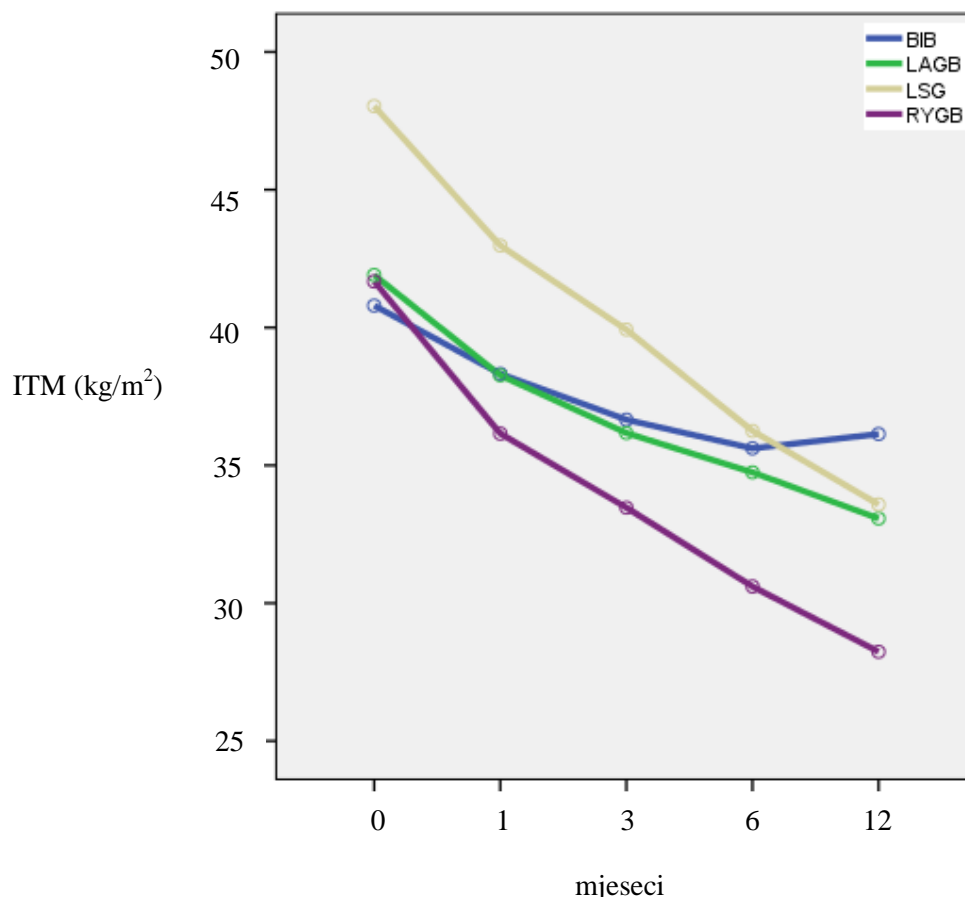
Tablica 5. Antropometrijske karakteristike i EWL tijekom praćenja u ispitanika liječenih BIB, LAGB, LSG i RYGB.

	<b>BIB</b> (n = 44)	<b>LAGB</b> (n = 21)	<b>LSG</b> (n = 15)	<b>RYGB</b> (n = 15)	<b>P</b> vrijednost
<b>Dob (godine)</b>	35 (20-59)	36 (21-61)	45 (25-60)	35 (29-45)	0,054
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	40,3 (32,6-60,8)	41,8 (36,2-50,0)	46,8 (40,8-58,8)	41,4 (39,9-42,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Opseg struka (cm)</b>	117 (96-180)	120 (103-147)	132 (114-165)	113 (108-121)	<b>0,007</b>
<b>Opseg bokova (cm)</b>	129,5 (107-166)	129 (120-153)	142 (114-165)	126 (120-131)	<b>0,046</b>
<b>Spol</b>					
<b>Muškarci No (%)</b>	8 (18,2)	5 (23,8)	4 (26,7)	1 (6,7)	<b>0,744</b>
<b>Žene No (%)</b>	36 (81,8)	16 (76,2)	11 (73,3)	14 (93,3)	
<b>Excess weight loss</b>					
<b>EWL 1 (%)</b>	15,4 (10,4-19,7)	21,9 (18,3-28,6)	22,8 (18,0-25,5)	31,0 (23,9-41,9)	<b>NA</b>
<b>EWL 3 (%)</b>	26,1 (19,8-32,2)	35,3 (28,7-46,5)	34,6 (33,4-37,4)	44,8 (38,6-59,3)	<b>NA</b>
<b>EWL 6 (%)</b>	32,2 (21,7-41,5)	43,8 (34,1-52,0)	50,8 (44,4-55,3)	64,9 (54,1-76,5)	<b>NA</b>
<b>EWL 12 (%)</b>	28,4 (11,5-43,8)	47,8 (39,1-61,7)	58,9 (50,9-69,2)	84,7 (67,5-94,9)	<b>NA</b>



Tablica 6. Promjene ITM prikazane pomoću mješovitog linearnog modela.

(I) Skupina	(J) Skupina	Srednja razlika (I-J)	Standardna greška	P	95% Interval pouzdanosti	
BIB	LAGB	0,806	1,183	1,000	-2,382	3,994
	LSG	-4,524 *	1,323	0,006	-8,088	-0,961
	RYGB	2,397	1,323	0,439	-1,167	5,960
LAGB	BIB	-0,806	1,183	1,000	-3,994	2,382
	LSG	-5,330 *	1,495	0,003	-9,358	-1,302
	RYGB	1,591	1,495	1,000	-2,437	5,619
LSG	BIB	4,524 *	1,323	0,006	0,961	8,088
	LAGB	5,330 *	1,495	0,003	1,302	9,358
	RYGB	6,921 *	1,607	0,000	2,591	11,251
RYGB	BIB	-2,397	1,323	0,439	-5,960	1,167
	LAGB	-1,591	1,495	1,000	-5,619	2,437
	LSG	-6,921 *	1,607	,000	-11,251	-2,591



Slika 18. Promjene ITM između ispitanika u BIB, LAGB, LSG I RYGB skupini.

Promjena ITM je analizirana koristeći mješoviti linearni model, a EWL koristeći multinominalnu logističku regresiju kojom je načinjena usporedba EWL u svakom pojedinom mjesecu među skupinama.

U mješovitom linearnom modelu ITM se značajno smanjio u sve četiri skupine (Tablica 7). Najveća razlika početnog ITM i onoga nakon 12 mjeseci zabilježena je u skupine bolesnika liječenih LSG, a najmanji u ispitanika liječenih BIB (Tablica 7). Ispitanici u LSG skupini su čitavo vrijeme imali veći ITM u odnosu na RYGB skupinu (Slika 18). Iako je zabilježena veća razlika u ITM u LAGB skupini naspram BIB skupine, navedena razlika nije dosegla statističku značajnost u mješovitom linearnom modelu. U svih skupina je zabilježen značajni pad ITM tijekom svakog mjerenja u odnosu na prethodno, osim u BIB skupini (Tablica 7). U BIB skupini nije nađeno značajne promjene ITM u 12. mjesecu u odnosu na šesti mjesec.

Ispitanici u BIB skupini su imali značajno manji EWL nakon 6 i 12 mjeseci. EWL nakon 12 mjeseci je bio značajno veći u LAGB (OR 1,034, 95% CI 1,00-1,05, P = 0,046), LSG (OR

1,043, 95% CI 1,015-1,072,  $P = 0,002$ ) i RYGB skupini (OR 1,060, 95% CI 1,029–1,092,  $P = 0,002$ ). Navedene razlike su bile čak i veće za EWL u šestom mjesecu. Ispitanici u RYGB su imali značajno veći EWL naspram LAGB skupine (OR 1,032, 95% CI 1,002–1,063,  $P = 0,039$ ), no nije nađeno značajne razlike između LSG i RYGB skupine (OR 0,984, 95% CI 0,959-1,010,  $P = 0,224$ ). Slične poveznice su nađene kada je analiziran EWL u prvom i trećem mjesecu, osim činjenice da su ispitanici u RYGB skupini imali značajno veći EWL u odnosu na LSG skupinu (OR 1,157, 95% CI 1,046-1,279,  $P = 0,004$ ).

Tablica 7. Prikaz rezultata mješovitog linearnog modela kojim je analizirana promjena ITM u 12. mjesecu naspram početka i svakog pojedinog posjeta.

Vrsta liječenja	Mjesec	Srednja razlika/ kg/m <sup>2</sup>	Standardna greška	95% interval		P
				Pouzdanosti		
BIB	0	-4,679	0,548	-6,255	-6,255	0,000
	1	-2,182	0,489	-3,600	-3,600	0,000
	3	-0,462	0,420	-1,686	-1,686	1,000
	6	0,552	0,318	-0,372	-0,372	0,873
LAGB	0	-9,397	0,595	-11,131	-11,131	0,000
	1	-5,368	0,517	-6,895	-6,895	0,000
	3	-3,145	0,449	-4,496	-4,496	0,000
	6	-1,665	0,358	-2,773	-2,773	0,001
LSG	0	-14,454	1,051	-17,599	-17,599	0,000
	1	-9,396	0,924	-12,252	-12,252	0,000
	3	-6,345	0,812	-8,992	-8,992	0,000
	6	-2,671	0,634	-4,846	-4,846	0,012
RYGB	0	-13,437	0,795	-15,793	-15,793	0,000
	1	-7,917	0,654	-9,875	-9,875	0,000
	3	-5,230	0,572	-6,962	-6,962	0,000
	6	-2,370	0,443	-3,727	-3,727	0,000

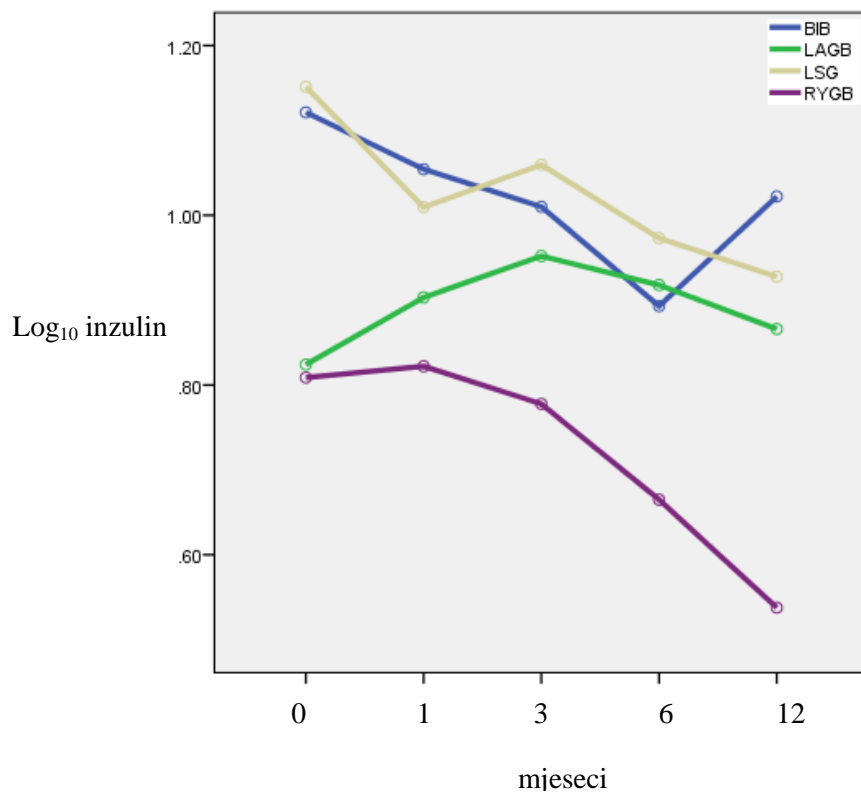
#### 4.2. Promjene koncentracije inzulina

Koncentracije inzulina prikazane su u tablici 8. Nađena je značajna razlika koncentracija inzulina između četiri grupe ( $F = 9,658$ ,  $P < 0,001$ ) (Slika 19). Također, došlo je do značajne promjene koncentracije inzulina za vrijeme praćenja ( $F = 3,727$ ,  $P = 0,006$ ). Ispitanici u BIB skupini su imali značajno veće koncentracije inzulina u odnosu na LAGB skupinu (srednja razlika 0,151, 95% CI 0,001-0,300,  $P = 0,047$ ) i RYGB skupinu (srednja razlika 0,302, 95% CI 0,138-0,467,  $P < 0,001$ ). Također, LSG skupina je imala značajno veću koncentraciju inzulina u odnosu na RYGB (srednja razlika 0,302, 95% CI 0,102-0,501,  $P = 0,001$ ). Značajan pad koncentracije inzulina zabilježen je u razdoblju između 3. i 6. mjeseca (srednja razlika 0,101, 95% CI 0,018-0,184,  $P = 0,007$ ) te između početka liječenja i 6. mjeseca (srednja razlika 0,140, 95% CI 0,013-0,266,  $P = 0,02$ ).

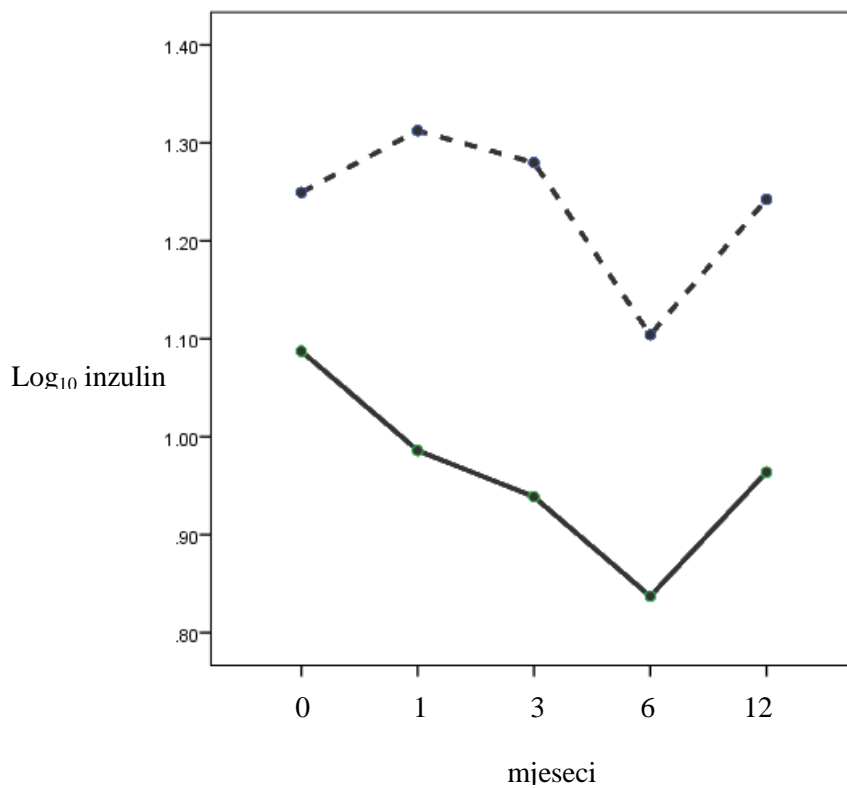
U BIB skupini zabilježen je značajan pad koncentracije inzulina tek u šestom mjesecu (srednja razlika -0,233, 95% CI -0,416-0,050,  $P = 0,004$ ), ali i značajan porast koncentracije inzulina u 12. mjesecu (srednja razlika 0,180, 95% CI 0,00-0,360,  $P = 0,049$ ). Ispitanici koji su postigli uspjeh nakon 6 mjeseci (srednja razlika -0,278, 95% CI -0,399-0,158,  $P < 0,001$ ) i 12 mjeseci (srednja razlika -0,168, 95% CI -0,299-0,036,  $P = 0,014$ ) imali su niže koncentracije inzulina tijekom praćenja (Slike 20 i 21). U LAGB skupini nije došlo do značajne promjene koncentracije inzulina, niti je bilo razlika u inzulinu ovisno o uspjehu liječenja. Nije nađeno značajnih promjena koncentracije inzulina u LSG skupini niti razlika s obzirom na uspjeh. Iako nije zabilježeno značajnih promjena koncentracije inzulina u RYGB skupini, bolesnici s manjim koncentracijama inzulina su imali veći uspjeh liječenja (srednja razlika 0,436, 95% CI 0,106-0,765,  $P = 0,013$ ) (Slika 22).

Tablica 8. Koncentracije inzulina tijekom svakog posjeta i promjena izražena u postocima u odnosu na početne vrijednosti.

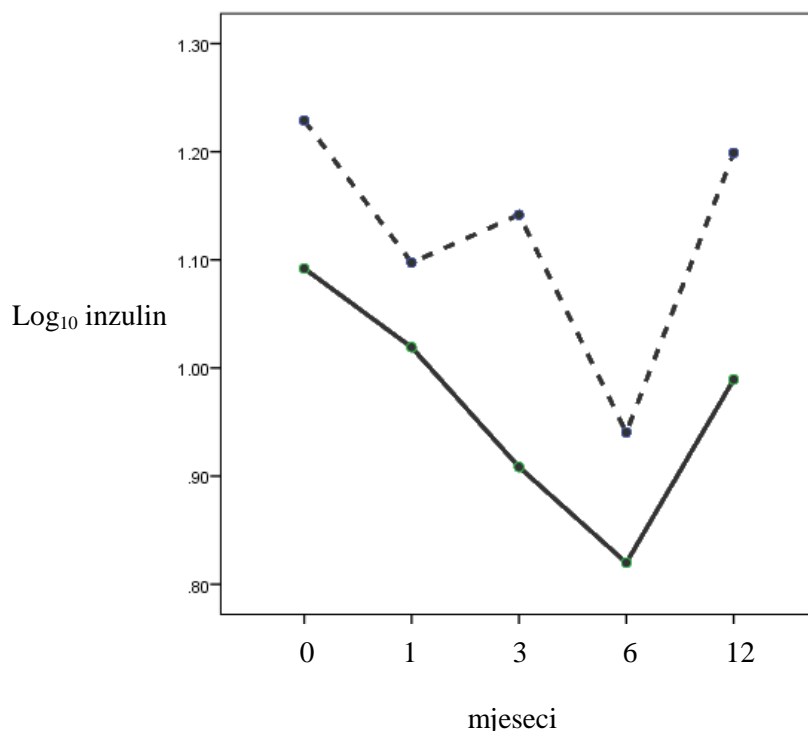
	BIB	LAGB	LSG	RYGB
Inzulin 0	16,2 ± 1,5	8,7 ± 1,4	16,5 ± 2,3	8,3 ± 1,4
Inzulin 1	12,6 ± 1,1	9,2 ± 1,0	10,5 ± 2,1	7,3 ± 1,5
% Δ početno	-22,2	5,7	-36,4	-12,1
Inzulin 3	12,2 ± 2,0	8,4 ± 0,8	12,9 ± 1,7	8,4 ± 1,6
% Δ početno	-24,7	-3,5	-21,8	1,2
Inzulin 6	9,7 ± 0,9	8,7 ± 0,8	10,6 ± 1,7	5,9 ± 1,6
% Δ početno	-40,1	0,0	-35,8	-28,9
Inzulin 12	13,0 ± 1,3	7,4 ± 0,8	7,8 ± 1,6	5,0 ± 1,3
% Δ početno	-19,8	-14,9	-52,7	-37,0
% Δ 6 – 12	34,0	-17,6	-26,4	-15,2



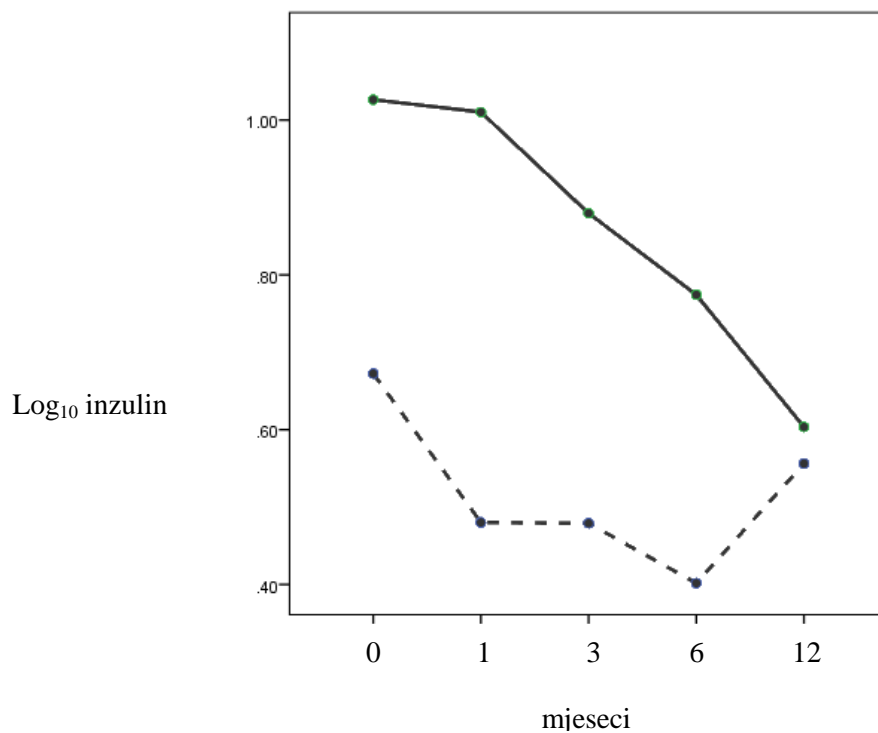
Slika 19. Promjene koncentracija inzulina u ispitanika u BIB, LAGB, LSG i RYGB skupini



Slika 20. Koncentracija inzulina u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 6 mjeseci (puna linija).



Slika 21. Koncentracija inzulina u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).



Slika 22. Koncentracija inzulina u ispitanika u RYGB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).

### 4.3. Promjene HOMA-IR i HOMA $\beta$

Vrijednosti HOMA-IR i HOMA $\beta$  su prikazane u tablici 9. Promjene HOMA-IR su očekivano slične promjenama koncentracije inzulina. HOMA-IR se značajno smanjila tijekom praćenja ( $F = 5,565$ ,  $P < 0,001$ ) uz značajne razlike između pojedinih skupina ( $F = 9,550$ ,  $P < 0,001$ ). Značajan pad vrijednosti HOMA-IR zabilježen je između početka liječenja i 6. mjeseca (srednja razlika 0,197, 95% CI 0,067-0,326,  $P < 0,001$ ), između prvog i šestog mjeseca (srednja razlika 0,125, 95% CI 0,012–0,238,  $P = 0,020$ ) te između trećeg i šestog mjeseca (srednja razlika 0,109, 95% CI 0,024-0,195,  $P = 0,004$ ). Ispitanici u BIB skupini su imali konstantno značajno veće vrijednosti HOMA-IR u odnosu na LAGB (srednja razlika 0,176, 95% CI 0,013-0,339,  $P = 0,027$ ) i RYGB skupinu (srednja razlika 0,329, 95% CI 0,148-0,510,  $P < 0,001$ ), dok je LSG skupina imala značajno veće vrijednosti u odnosu na RYGB (srednja razlika 0,316, 95% CI 0,097-0,534,  $P = 0,001$ ) (Slika 23).

HOMA $\beta$  indeks je značajno porastao tijekom praćenja ( $F = 3,247$ ,  $P = 0,014$ ) uz značajne razlike među skupinama ( $F = 11,744$ ,  $P < 0,001$ ). HOMA $\beta$  je bila veća u BIB skupini u odnosu na LABG (srednja razlika 0,165, 95% CI 0,024-0,306,  $P = 0,013$ ) i RYGB skupinu (srednja razlika 0,323, 95% CI 0,166-0,479,  $P < 0,001$ ). Također, HOMA $\beta$  bila je veća u LSG skupini u odnosu na RYGB (srednja razlika 0,293, 95% CI 0,106-0,480,  $P < 0,001$ ) (Slika 24).

U BIB skupini se HOMA-IR značajno smanjio u šestom mjesecu (srednja razlika -0,296, 95% CI -0,499-0,093,  $P = 0,001$ ) da bi potom porastao u 12. mjesecu (srednja razlika 0,246, 95% CI 0,083-0,410,  $P = 0,001$ ). U pacijenata u kojih je postignut uspjeh liječenja balonom u 6 mjesecu, zabilježen je značajniji pad HOMA-IR (srednja razlika -0,262, 95% CI -0,397-0,128,  $P < 0,001$ ) (Slika 25). Slično je zabilježeno i u ispitanika u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (srednja razlika -0,156, 95% CI -0,304-0,007,  $P = 0,041$ ) (Slika 26). U BIB skupini nije zabilježena značajnija promjena HOMA $\beta$  indeksa. No kada su ispitanici podijeljeni prema uspjehu liječenja, nađen je značajno niži indeks u ispitanika u kojih je postignut uspjeh nakon 6 mjeseci (srednja razlika -0,250, 95% CI -0,368 -0,133,  $P < 0,001$ ) (Slika 27) i nakon 12 mjeseci (srednja razlika -0,145, 95% CI -0,263–0,026,  $P = 0,018$ ) (Slika 28). U LAGB skupini nije došlo do značajne promjene HOMA-IR, niti je bilo razlika u HOMA-IR ovisno o uspjehu liječenja. Nije zabilježena značajnija promjena HOMA $\beta$  indeksa u LAGB skupini, no ispitanici koji su nakon 12 mjeseci zadovoljili kriterije za uspjeh, jer su

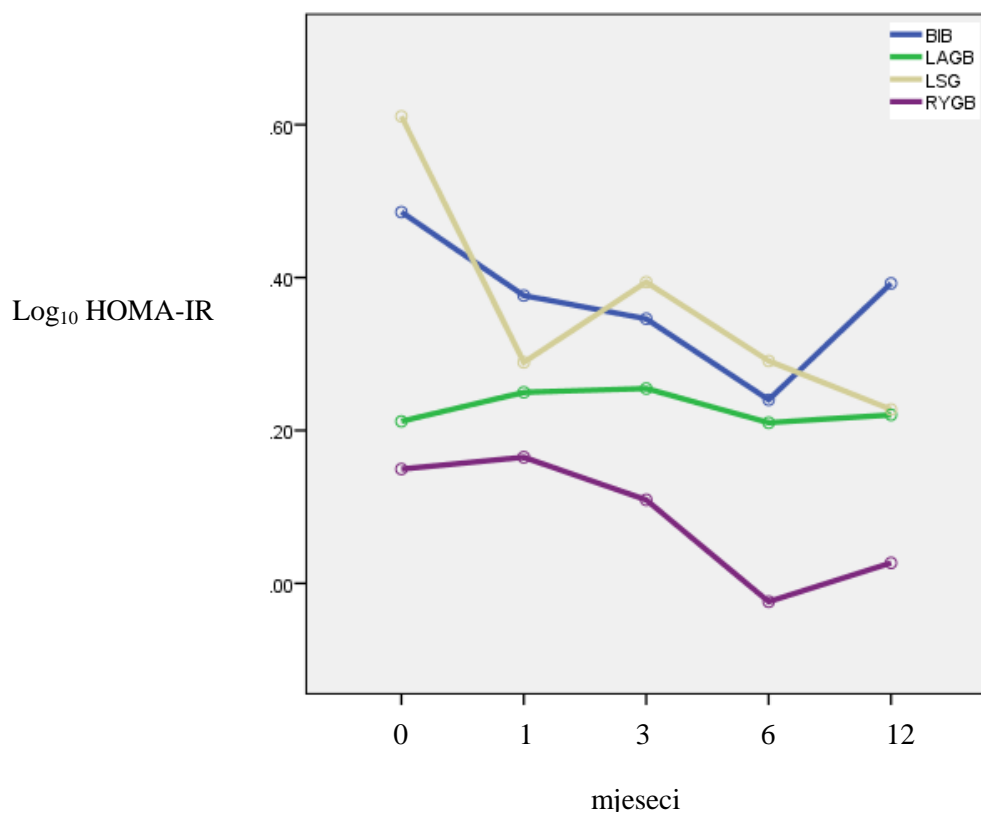


imali značajnije niže vrijednosti HOMA $\beta$  (srednja razlika -0,274, 95% CI -0,382-0,165,  $P < 0,001$ ) (Slika 29). U LSG skupini zabilježen je značajni pad HOMA-IR u prvom mjesecu i 12 mjesecu u odnosu na početne vrijednosti. Navedeni pad je bio najviše izražen u 12. mjesecu (srednja razlika -0,366, 95% CI -0,694-0,038,  $P = 0,02$ ). Nađen je značajni porast HOMA-IR u trećem mjesecu (srednja razlika 0,246, 95% CI 0,021-0,472,  $P = 0,024$ ) koji je ostao na toj razini u nastavku praćenja. Nije bilo razlika između ispitanika ovisno o uspjehu.

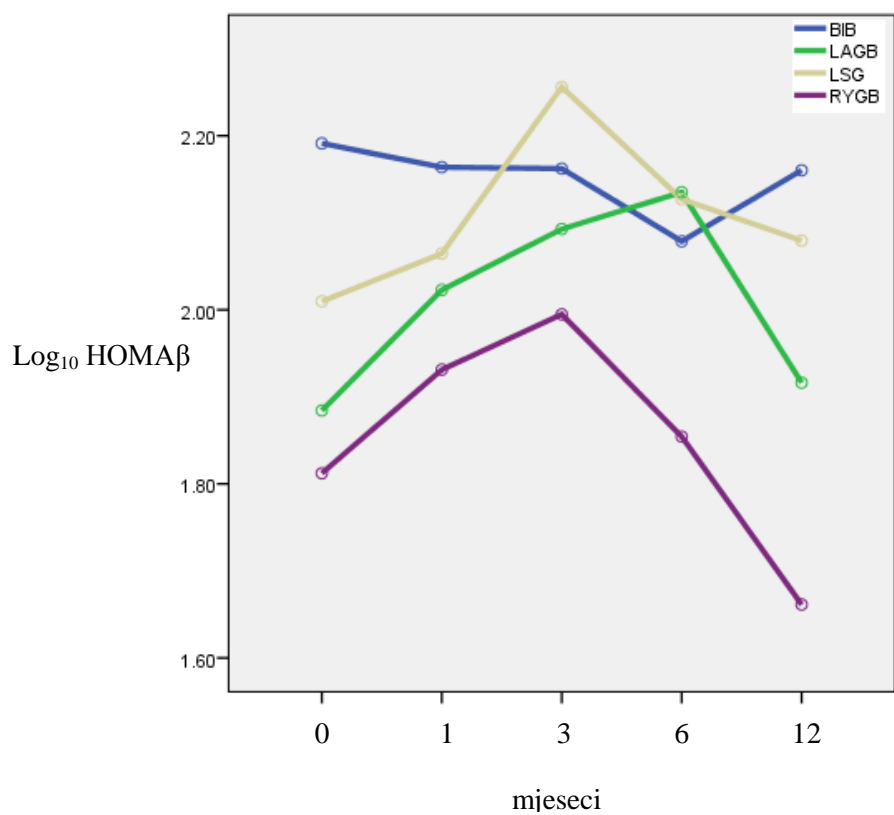
Iako nije zabilježeno značajnih promjena HOMA indeksa u RYGB skupini, bolesnici s nižim HOMA-IR i HOMA $\beta$  su imali veći uspjeh liječenja (HOMA-IR srednja razlika 0,470, 95% CI 0,118–0,821,  $P = 0,012$ ) (Slika 30) i za (HOMA $\beta$  srednja razlika 0,287, 95% CI 0,030-0,544,  $P = 0,031$ ) (Slika 31).

Tablica 9. Vrijednosti HOMA-IR I HOMA $\beta$  tijekom svakog posjeta i promjena izražena u postocima u odnosu na početne vrijednosti.

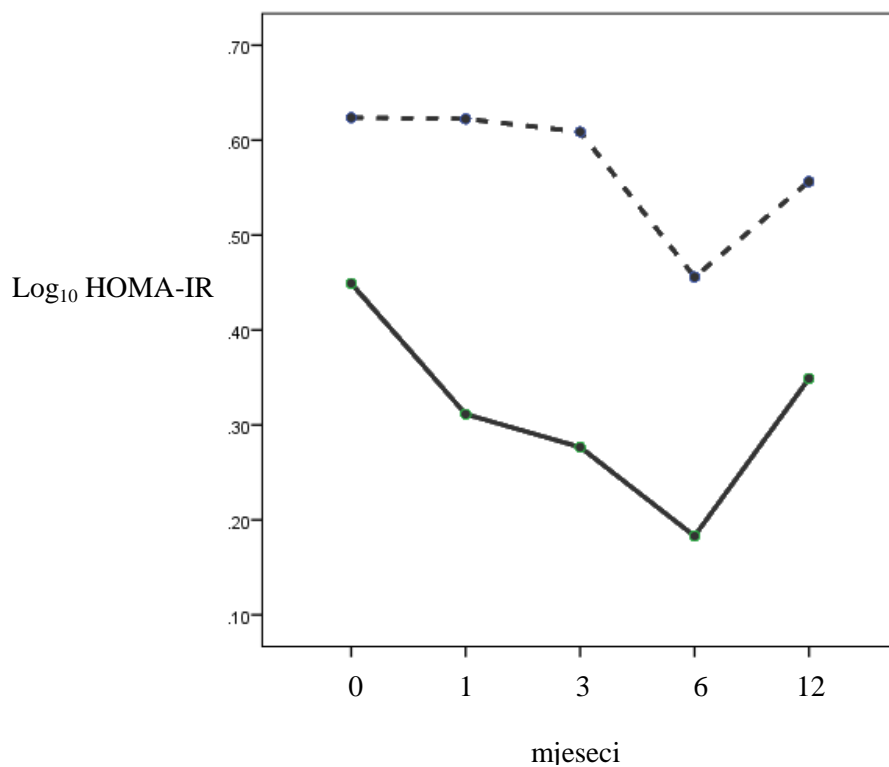
	BIB	LAGB	LSG	RYGB
HOMA-IR 0	3,7 ± 0,3	2,0 ± 0,4	5,1 ± 1,0	1,4 ± 0,3
HOMA-IR 1	2,9 ± 0,3	2,1 ± 0,3	2,4 ± 0,5	1,7 ± 0,4
% Δ početno	-21,6	5,0	-52,9	21,4
HOMA-IR 3	2,9 ± 0,7	1,9 ± 0,2	2,8 ± 0,4	1,9 ± 0,4
% Δ početno	-21,6	-5,0	-45,1	35,7
HOMA-IR 6	2,2 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,4 ± 0,5	1,2 ± 0,4
% Δ početno	-40,5	-5,0	-52,9	-14,3
HOMA-IR 12	3,0 ± 0,4	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,3	0,8 ± 0,3
% Δ početno	-18,9	-15,0	-68,6	-42,9
% Δ 6-12	36,4	-10,5	-33,3	-33,3
HOMA-β 0	195,8 ± 23,5	101,2 ± 20,2	123,4 ± 21,0	81,3 ± 14,2
HOMA-β 1	182,7 ± 19,4	125,1 ± 20,7	165,0 ± 31,4	91,9 ± 15,5
% Δ početno	-6,7	23,6	33,7	13,0
HOMA-β 3	161,4 ± 16,4	153,1 ± 36,7	227,7 ± 41,7	135,7 ± 29,7
% Δ početno	-17,6	51,3	84,5	66,9
HOMA-β 6	177,8 ± 36,0	128,8 ± 18,5	160,7 ± 28,5	86,6 ± 23,4
% Δ početno	-9,2	27,3	30,2	6,5
HOMA-β 12	225,5 ± 29,9	116,5 ± 14,7	195,8 ± 39,1	74,1 ± 11,2
% Δ početno	15,2	15,1	58,7	-8,9
% Δ 6-12	26,8	-9,5	21,8	-14,4



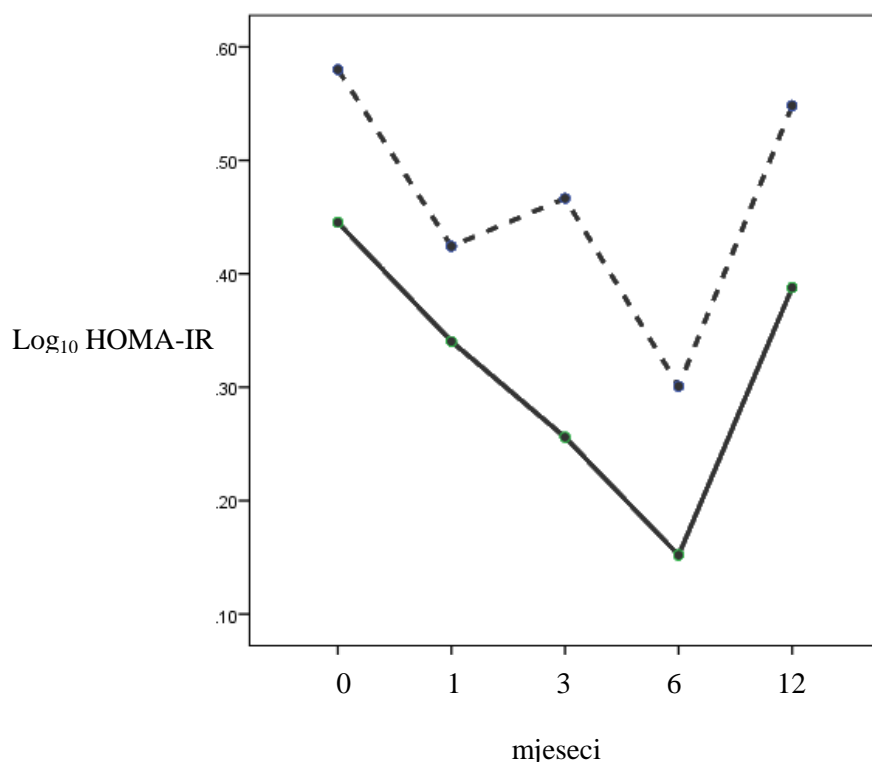
Slika 23. Promjene vrijednosti HOMA-IR u ispitanika u BIB, LAGB, LSG i RYGB skupini.



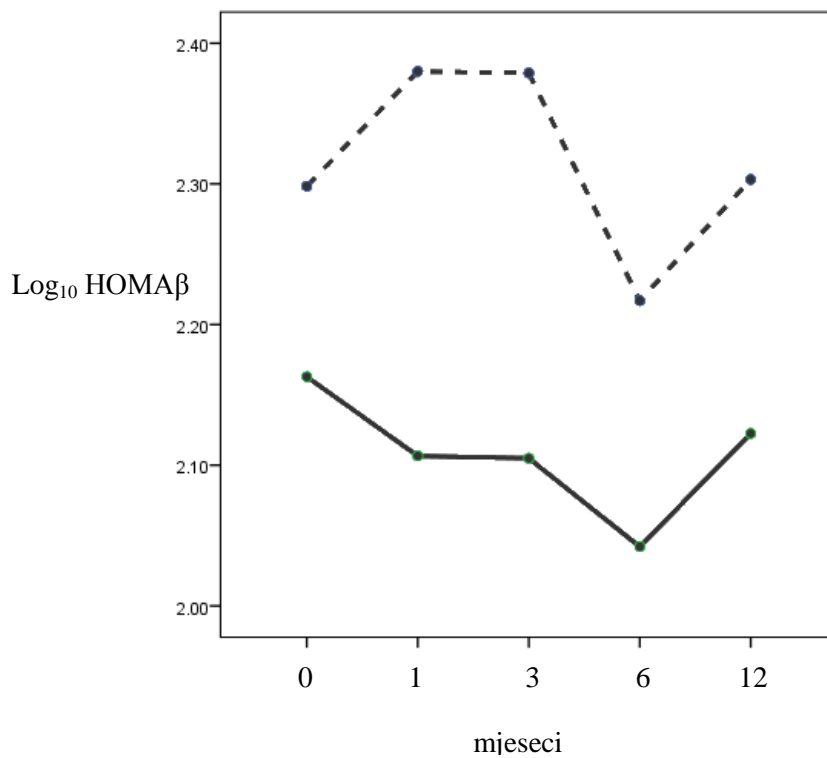
Slika 24. Promjene vrijednosti HOMA $\beta$  u ispitanika u BIB, LAGB, LSG i RYGB skupini.



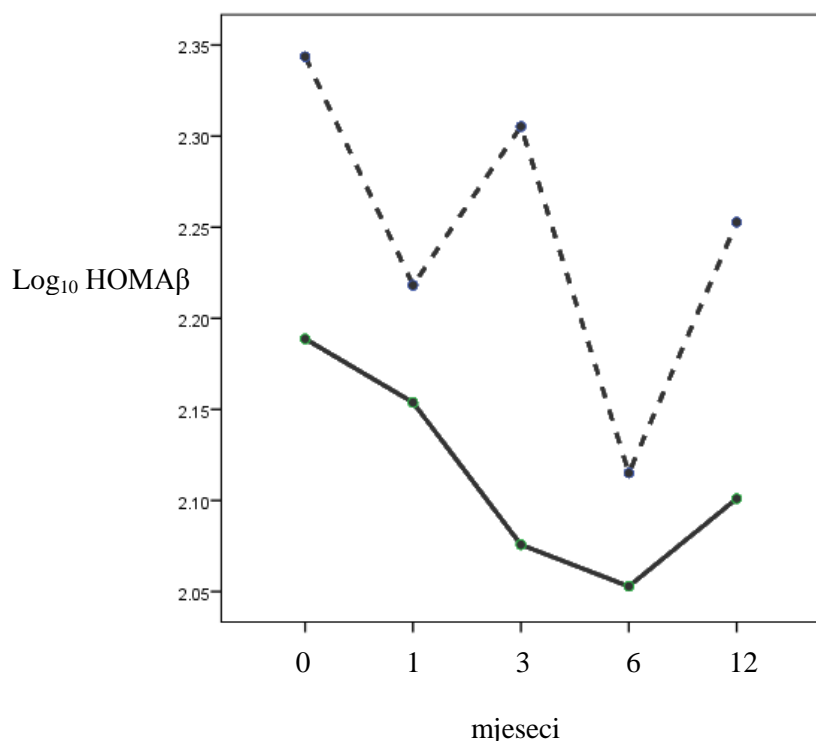
Slika 25. HOMA-IR u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 6 mjeseci (puna linija).



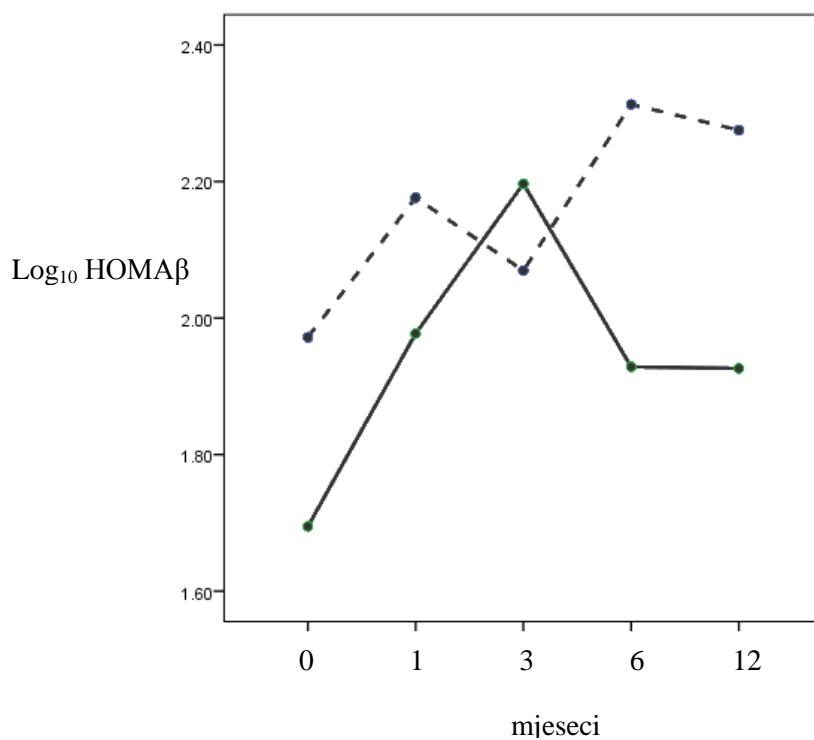
Slika 26. HOMA-IR u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).



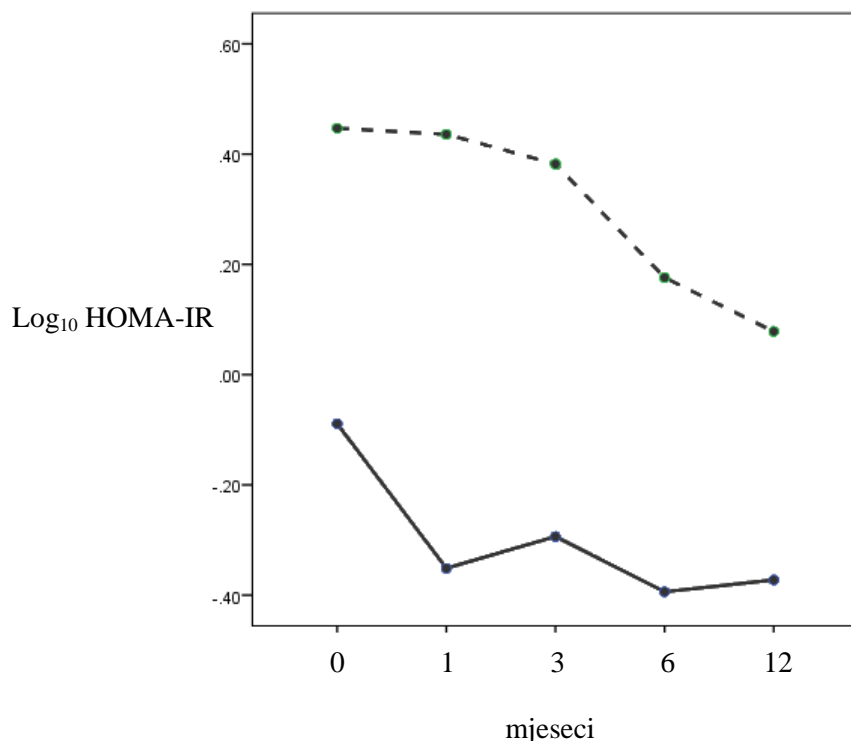
Slika 27. HOMA $\beta$  u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 6 mjeseci (puna linija).



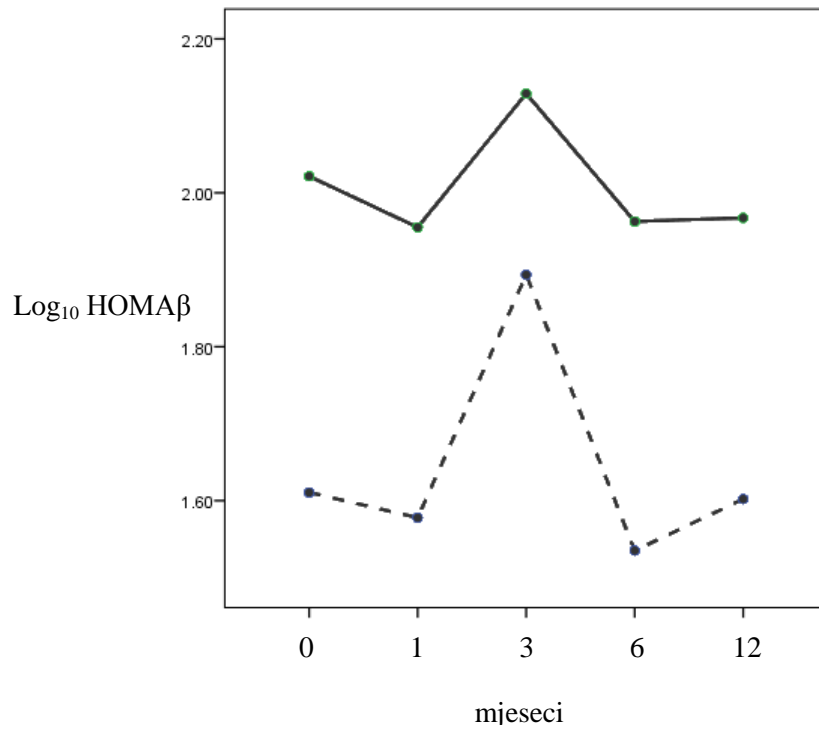
Slika 28. HOMA $\beta$  u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).



Slika 29. HOMA $\beta$  u ispitanika u LAGB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).



Slika 30. HOMA-IR u ispitanika u RYGB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).



Slika 31. HOMA $\beta$  u ispitanika u RYGB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).

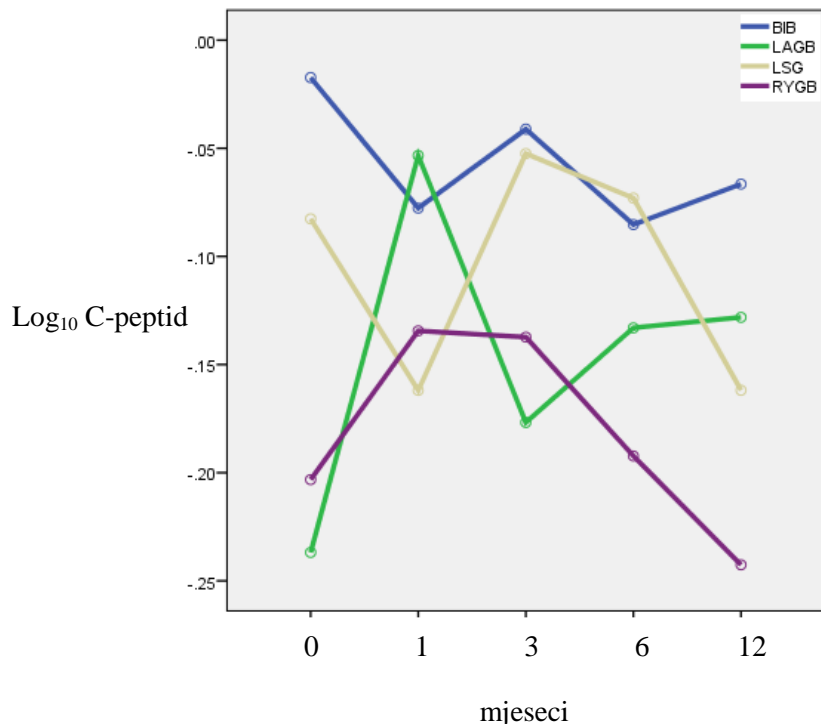
#### 4.4. Promjene koncentracije C-peptida

Koncentracije C-peptida tijekom studije prikazane su u tablici 10. Nije nađeno značajne promjene u koncentraciji C-peptida tijekom praćenja. Ispitanici liječeni BIB-om su imali značajno veće vrijednosti C-peptida u odnosu na ispitanike liječene RYGB (srednja razlika 0,253, 95% CI 0,031-0,476, P = 0,017). No u BIB skupini sveukupno gledano, nije došlo do značajne promjene koncentracije C-peptida. Iako, ispitanici u kojih je postignut uspjeh nakon 6 mjeseci su imali značajno niže koncentracije C-peptida (srednja razlika -0,313, 95% CI -0,583-0,043, P = 0,023). Povezanost nije nađena kada je uspjeh definiran nakon 12 mjeseci. U ispitanika u LAGB skupini nije nađeno značajnih promjena u koncentraciji C-peptida, niti je bilo razlika u C-peptidu prema uspjehu liječenja. Nije nađeno značajne promjene C-peptida u LSG skupini niti RYGB skupini. Također, nije nađeno niti značajnih razlika prema uspjehu liječenja.

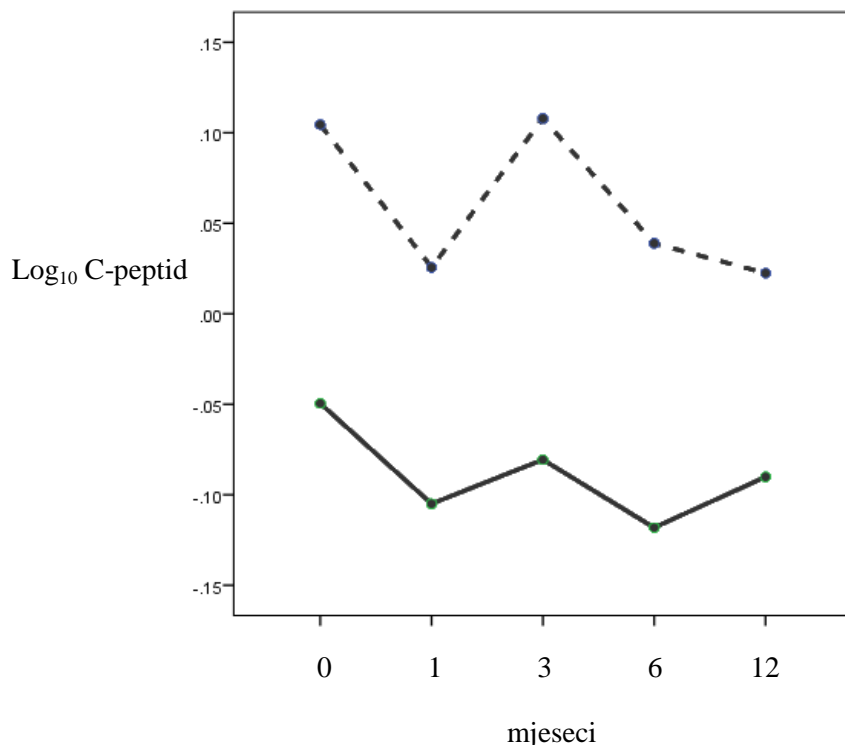
Tablica 10. Koncentracije C-peptida tijekom svakog posjeta i promjena izražena u postocima u odnosu na početne vrijednosti.

	BIB	LAGB	LSG	RYGB
C-peptid 0	1,0 ± 0,1	0,7 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,7 ± 0,1
C-peptid 1	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1
% Δ početno	-10,0	42,8	-20,0	14,3
C-peptid 3	1,0 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1
% Δ početno	0,0	0,0	-10,0	14,3
C-peptid 6	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,1
% Δ početno	-10,0	14,3	-10,0	-0,0
C-peptid 12	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1
% Δ početno	0,0	14,3	-30,0	-14,3
% Δ 6-12	11,1	0,0	-22,2	-14,3





Slika 32. Promjene koncentracija C-peptida u ispitanika u BIB, LAGB, LSG i RYGB skupini.



Slika 33. Koncentracija C-peptida u ispitanika u RYGB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).

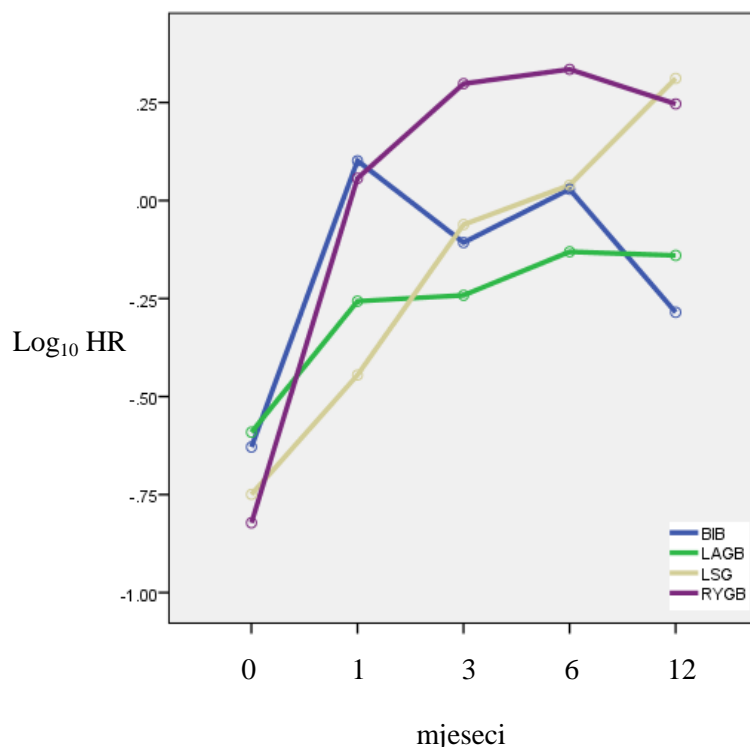
#### 4.5. Promjene koncentracije hormona rasta

Koncentracije HR tijekom svakog posjeta prikazane su u tablici 11. HR je značajno porastao tijekom praćenja ( $F = 23,6$ ,  $P < 0,001$ ), no jednako u sve četiri skupine ( $F = 0,776$ ,  $P = 0,510$ ). Značajno je porastao u prvom, trećem, šestom i 12. mjesecu u odnosu na početak, no najveći porast je zabilježen u šestom mjesecu (srednja razlika 0,763, 95% CI 0,492-1,034,  $P < 0,001$ ) (Slika 34).

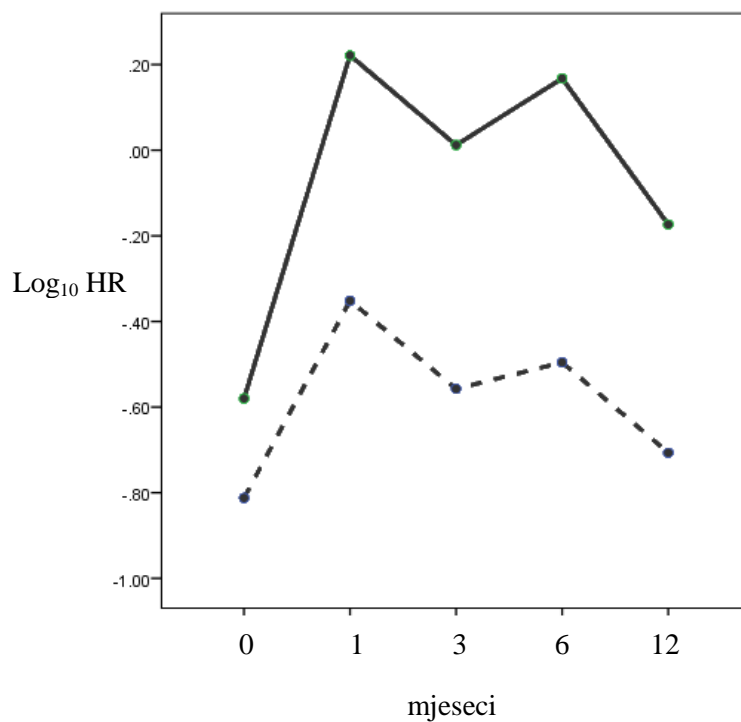
U BIB skupini zabilježen je značajan porast HR već u prvom i trećem mjesecu, no porast je bio najizraženiji u šestom mjesecu (srednja razlika 0,794, 95% CI 0,365-1,223,  $P < 0,001$ ). No potom je došlo do značajnog pada u 12. mjesecu (srednja razlika -0,472, 95% CI -0,815-0,129,  $P = 0,002$ ). Ispitanici u kojih je postignut uspjeh nakon šest mjeseci su imali značajniji porast hormona rasta (srednja razlika 0,457, 95% CI 0,123-0,791,  $P = 0,008$ ) (Slika 35). Isto je nađeno i za uspjeh nakon 12 mjeseci (srednja razlika 0,398, 95% CI 0,076-0,720,  $P = 0,017$ ) (Slika 36). Ispitanici u LAGB skupini u kojih je postignut uspjeh imali su također veći porast HR, no on nije dosegao statističku značajnost (srednja razlika 0,496, 95% CI -0,099-1,092,  $P = 0,097$ ). U LSG skupini zabilježen je značajni trajni porast koncentracije HR koji je bio najizraženiji u 12. mjesecu (srednja razlika 1,192, 95% CI 0,439-1,946,  $P = 0,001$ ). Zanimljivo, ispitanici u kojih je postignut uspjeh liječenja nakon 12 mjeseci su imali značajno manji HR (srednja razlika -0,529, 95% CI -1,006-0,052,  $P = 0,026$ ) (Slika 37). Porast HR bio je značajan i u RYGB skupini tijekom svakog posjeta, no najizraženiji je bio porast u šestom mjesecu (srednja razlika 1,265, 95% CI 0,739-1,791,  $P < 0,001$ ). Suprotno LSG skupini, ispitanici s većim porastom HR (srednja razlika 0,472, 95% CI 0,054-0,890,  $P = 0,023$ ) su imali bolji uspjeh (Slika 38).

Tablica 11. Koncentracije hormona rasta tijekom svakog posjeta i promjena izražena u postocima u odnosu na početne vrijednosti.

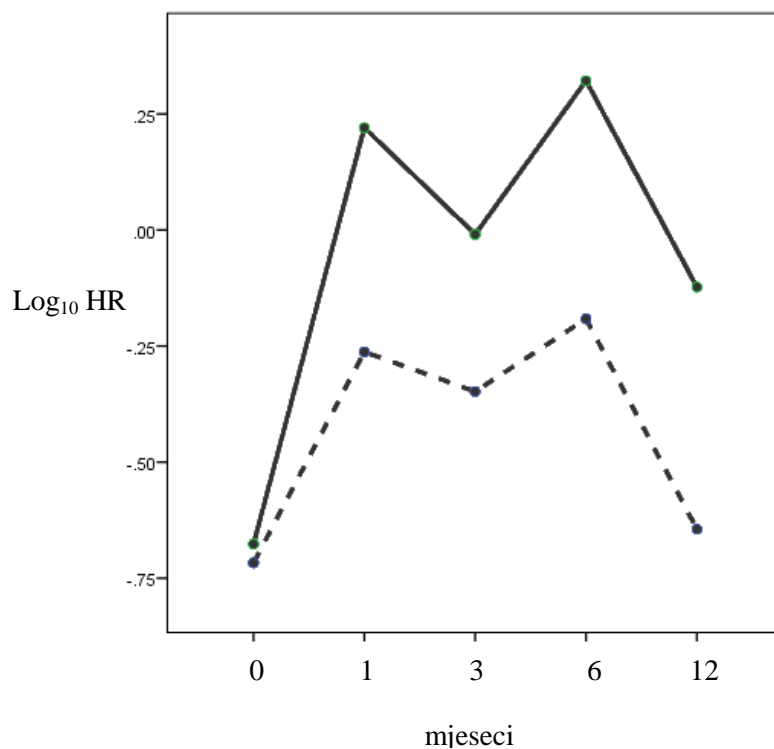
	BIB	LAGB	LSG	RYGB
HR 0	0,6 ± 0,1	1,2 ± 0,5	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2
HR 1	2,4 ± 0,4	2,0 ± 0,7	1,1 ± 0,7	2,1 ± 0,5
% Δ početno	300,0	66,7	175,0	425,0
HR 3	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,5	2,4 ± 0,7	3,4 ± 0,7
% Δ početno	200,0	66,7	500,0	750,0
HR 6	2,7 ± 0,4	2,2 ± 0,7	3,2 ± 1,0	4,2 ± 1,1
% Δ početno	350,0	83,3	700,0	950
HR 12	1,1 ± 0,2	1,7 ± 0,6	4,6 ± 1,3	2,6 ± 0,6
% Δ početno	83,3	41,7	1050,0	550,0
% Δ 6-12	-59,2	-22,7	43,8	-38,1



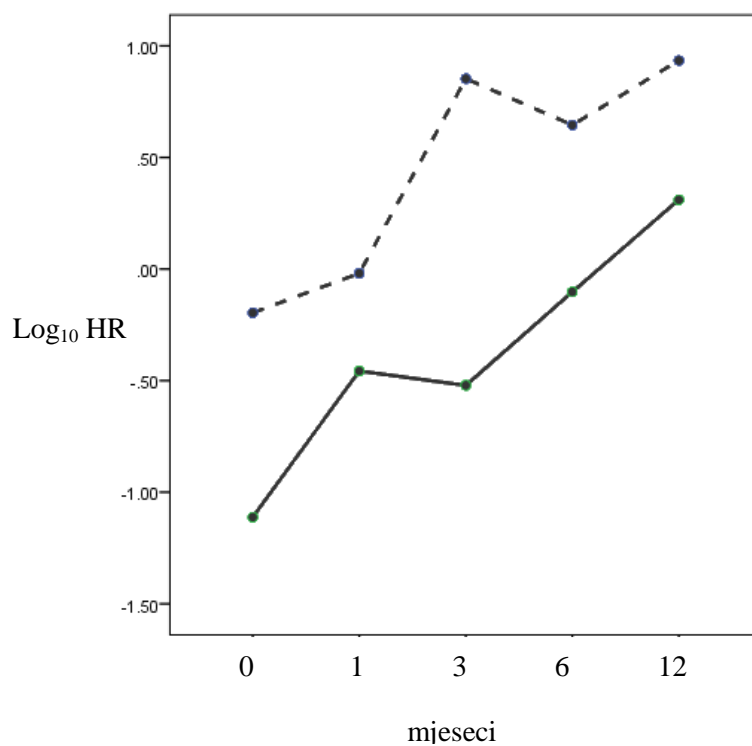
Slika 34. Promjene koncentracija HR-a u ispitanika u BIB, LAGB, LSG i RYGB skupini.



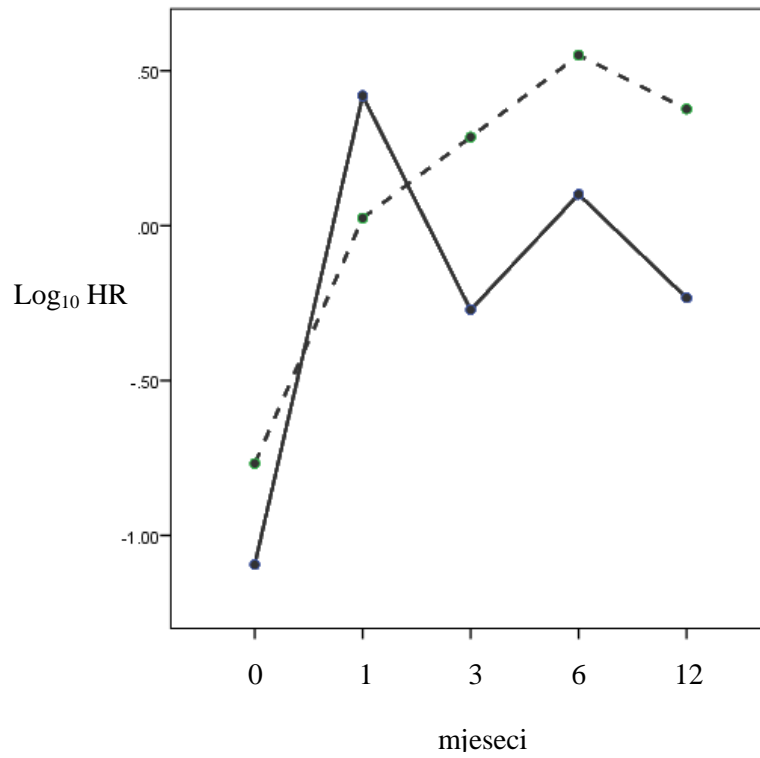
Slika 35. Koncentracija HR u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 6 mjeseci (puna linija).



Slika 36. Koncentracija HR u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).



Slika 37. Koncentracija HR u ispitanika u LSG skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).



Slika 38. Koncentracija HR u RYGB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).

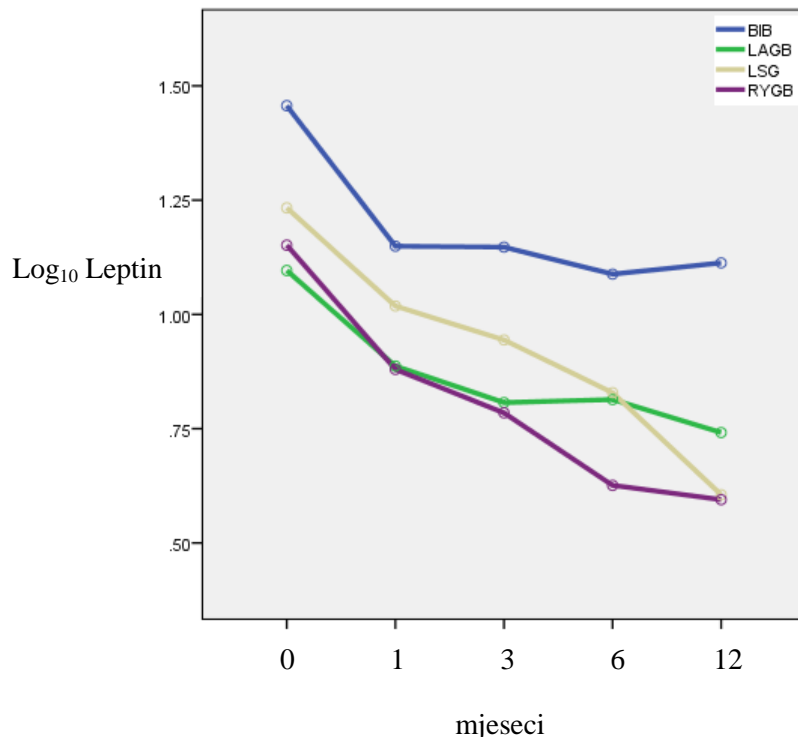
#### 4.6. Promjene koncentracije leptina

Koncentracije leptina tijekom studije su prikazane u Tablici 12. Najveće razlike među skupinama ( $F = 14,058$ ,  $P < 0,001$ ) i tijekom praćenja ( $F = 37,317$ ,  $P < 0,001$ ) su nađene upravo u koncentracijama leptina (Slika 39). Vrijednost leptina se značajno smanjivala u svakom intervalu, a najveće smanjenje je zabilježeno u 12. mjesecu (srednja razlika  $-0,387$ , 95% CI  $-0,508-0,267$ ,  $P < 0,001$ ). BIB skupina je imala značajno veće vrijednosti leptina u odnosu na LAGB (srednja razlika  $0,327$ , 95% CI  $0,154-0,500$ ,  $P < 0,001$ ), LSG (srednja razlika  $0,268$ , 95% CI  $0,077-0,458$ ,  $P = 0,002$ ) i RYGB skupinu (srednja razlika  $0,352$ , 95% CI  $0,160-0,543$ ,  $P < 0,001$ ). Koncentracija leptina se značajno smanjila u BIB skupini. Smanjenje je bilo značajno tijekom svakog posjeta u odnosu na početne vrijednosti, no najznačajnije u šestom mjesecu (srednja razlika  $-0,356$ , 95% CI  $-0,498-0,214$ ,  $P < 0,001$ ). Ispitanici u BIB skupini koji su postigli uspjeh nakon 6 mjeseci su imali niže koncentracije leptina (Slika 40), koje su bile u skladu s padom ITM (Slika 41). No navedeni pad koncentracije u ispitanika koji su postigli uspjeh nije dosegao statističku značajnost u miješanom linearnom modelu. U ispitanika u LAGB skupini nije nađeno statistički značajnih promjena leptina, niti razlika s obzirom na uspjeh terapije. U LSG skupini zabilježen je značajan pad koncentracije leptina tijekom svakog posjeta, no najveći pad je zabilježen u 12. mjesecu (srednja razlika  $-0,557$ , 95% CI  $-0,875-0,239$ ,  $P < 0,001$ ). Postojala je i razlika među ispitanicima u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci, iako na granici statističke značajnosti. Ispitanici u kojih je postignut uspjeh su imali nešto niže koncentracije leptina (srednja razlika  $-0,209$ , 95% CI  $-0,421-0,003$ ,  $P = 0,053$ ) (Slika 42). U RYGB skupini zabilježen je konstantan pad koncentracije leptina za vrijeme svake posjete u odnosu na početne vrijednosti, no najizraženiji pad bio je u 12. mjesecu (srednja razlika  $-0,549$ , 95% CI  $-0,830-0,268$ ,  $P < 0,001$ ). Nije bilo razlika s obzirom na uspjeh.

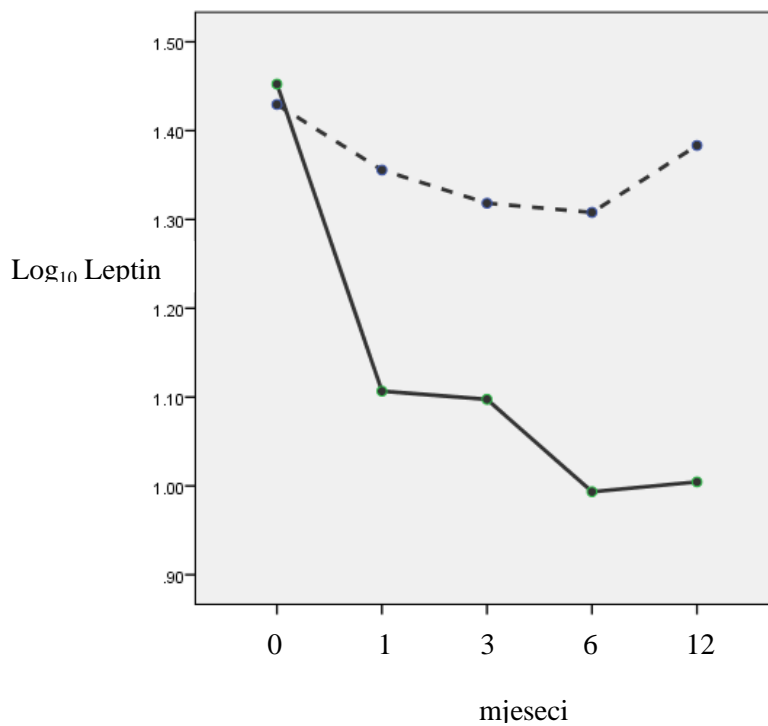
Tablica 12. Koncentracije leptina tijekom svakog posjeta i promjena izražena u postocima u odnosu na početne vrijednosti.

	BIB	LAGB	LSG	RYGB
Leptin 0	31,4 ± 2,2	15,1 ± 1,9	19,5 ± 2,5	16,1 ± 2,6
Leptin 1	17,6 ± 1,8	9,5 ± 1,7	11,7 ± 2,4	9,7 ± 1,6
% Δ početno	-43,9	-37,1	-40,0	-40,8
Leptin 3	17,4 ± 1,7	7,8 ± 1,5	10,0 ± 1,2	8,7 ± 2,0
% Δ početno	-44,6	-48,3	-48,7	-46,0
Leptin 6	15,6 ± 1,5	8,1 ± 1,2	8,0 ± 1,5	5,6 ± 1,5
% Δ početno	-50,3	-46,4	-59,0	-65,2
Leptin 12	17,4 ± 2,2	6,7 ± 1,6	3,6 ± 2,8	6,0 ± 1,4
% Δ početno	-44,6	-55,6	-81,5	-62,7
% Δ 6-12	11,5	-17,3	-55,0	7,1

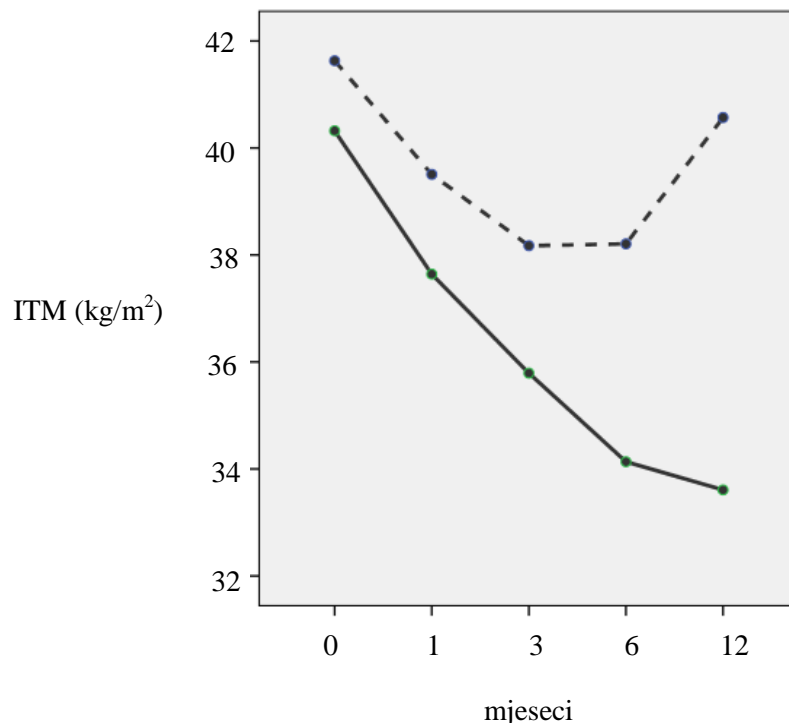




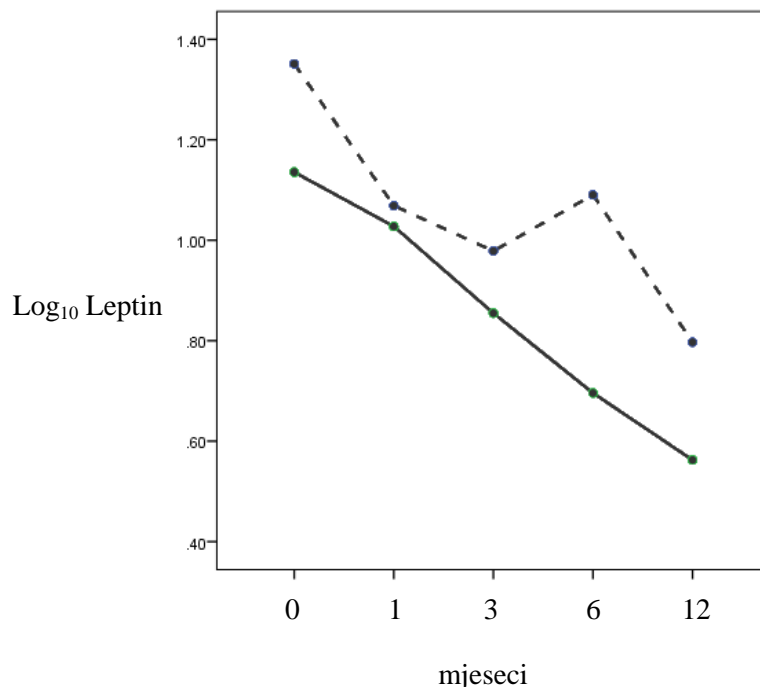
Slika 39. Promjene vrijednosti leptina u ispitanika u BIB, LAGB, LSG i RYGB skupini.



Slika 40. Koncentracija leptina u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 6 mjeseci (puna linija).



Slika 41. Vrijednost ITM u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 6 mjeseci (puna linija).



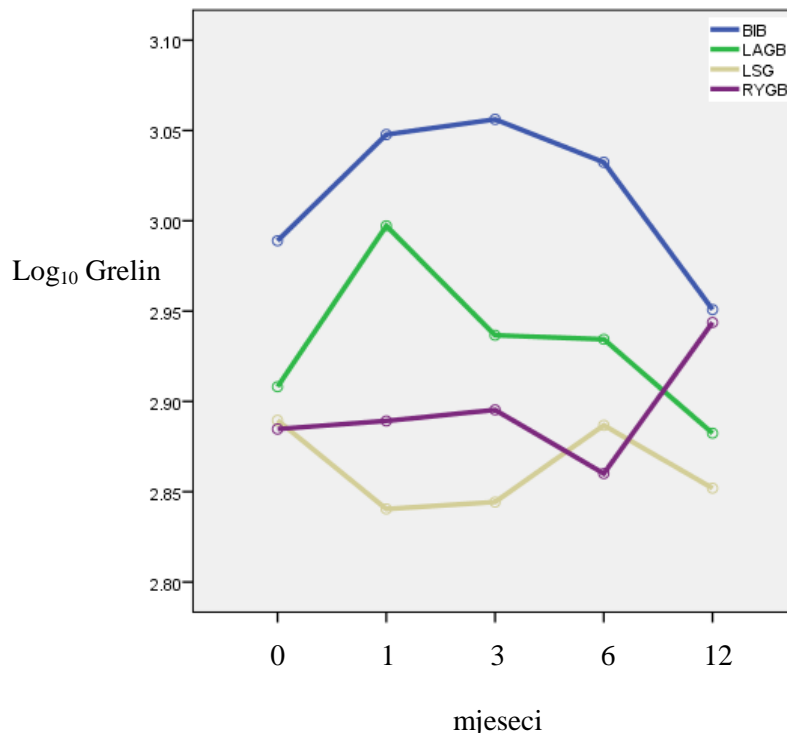
Slika 42. Leptin u ispitanika u LSG skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).

#### 4.7. Promjene koncentracije grelina

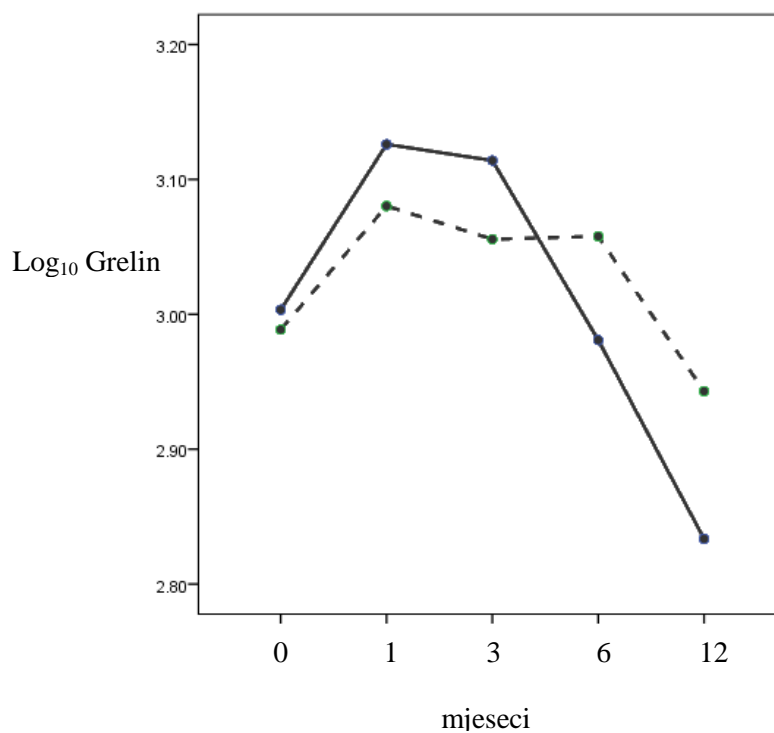
Koncentracije grelina tijekom svakog posjeta opisane su u tablici 13. Nađena je značajna razlika u koncentraciji grelina među skupinama ( $F = 5,715$ ,  $P < 0,001$ ) i tijekom praćenja ( $F = 2,534$ ,  $P = 0,042$ ) (Slika 43). Zabilježen je značajno veći porast grelina u BIB skupini u odnosu na LSG (srednja razlika 0,104, 95% CI 0,023-0,186,  $P = 0,005$ ) i RYGB skupinu (srednja razlika 0,088, 95% CI 0,008-0,168,  $P = 0,024$ ), no nije nađeno značajnih razlika u LAGB skupini u odnosu na preostale skupine. Vrijednosti grelina su u BIB skupini značajno porasle u prvom mjesecu (srednja razlika 0,092, 95% CI 0,023-0,161,  $P = 0,003$ ) da bi se potom značajno smanjile u 12 mjesecu (srednja razlika -0,113, 95% CI -0,208-0,018,  $P = 0,01$ ). Nije bilo značajnih razlika u koncentraciji grelina u pacijenata u kojih je postignut uspjeh nakon 6 i 12 mjeseci (srednja razlika 0,011, 95% CI -0,063-0,085,  $P = 0,763$ ) (Slike 44 i 45). U LAGB skupini zabilježen je slični porast u prvom mjesecu, no nije došlo do značajnog smanjenja u 12. mjesecu. Nije bilo razlika u promjenama grelina ovisno o uspjehu liječenja. Nije nađeno značajne promjene grelina u LSG niti RYGB skupini. Također, nije nađeno niti značajnih razlika prema uspjehu liječenja.

Tablica 13. Koncentracije grelina tijekom svakog posjeta i promjena izražena u postocima u odnosu na početne vrijednosti.

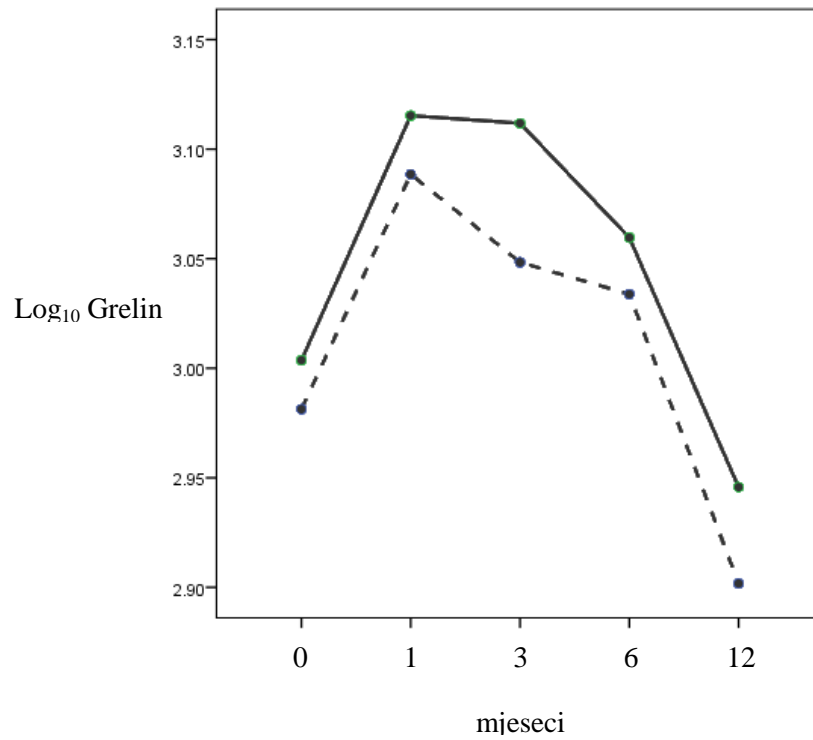
	BIB	LAGB	LSG	RYGB
Grelin 0	1009,6 ± 44,9	844,0 ± 55,0	809,5 ± 58,5	797,1 ± 59,9
Grelin 1	1209,6 ± 83,5	1040,3 ± 113,7	675,1 ± 54,3	820,4 ± 78,7
% Δ početno	19,8	23,6	-16,6	2,9
Grelin 3	1265,6 ± 100,1	868,9 ± 100,1	720,0 ± 48,3	834,5 ± 81,8
% Δ početno	25,4	2,9	-11,1	4,7
Grelin 6	1183,3 ± 88,7	927,4 ± 97,2	763,8 ± 69,0	748,4 ± 112,2
% Δ početno	17,2	9,9	-5,6	-6,1
Grelin 12	956,7 ± 137,9	840,0 ± 117,8	732,7 ± 128,1	911,6 ± 111,3
% Δ početno	-5,2	-0,4	-9,5	14,4
% Δ 6-12	-19,1	-9,4	-4,1	21,8



Slika 43. Promjene koncentracija grelina u ispitanika u BIB, LAGB, LSG i RYGB skupini.



Slika 44. Koncentracija grelina u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 6 mjeseci (puna linija).



Slika 45. Koncentracija grelina u ispitanika u BIB skupini u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (puna linija).

#### 4.8. Korelacija kratkoročnog i dugoročnog gubitka na masi

Početni ITM je negativno korelirao s EWL nakon 6 mjeseci u BIB skupini, dok u ostalim skupinama dugoročni gubitak na tjelesnoj masi nije ovisio o početnom ITM. EWL u prvom mjesecu je pozitivno korelirao s EWL u šestom mjesecu u BIB, LAGB i RYGB skupini. Ista korelacija je nađena za EWL u trećem i 12. mjesecu. U LSG skupini, samo je EWL u 6 mjesecu korelirao s EWL u 12. mjesecu (Tablice 14-18).

Tablica 14. Korelacija početnog ITM i EWL tijekom prvih šest mjeseci s EWL nakon dvanaest mjeseci u BIB skupini.

		ITM0	EWL1	EWL3	EWL6	EWL12
ITM0	Koeficijent		<b>-0,566</b>	<b>-0,533</b>	<b>-0,333</b>	-0,121
	P		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,029</b>	0,504
EWL1	Koeficijent			<b>0,760</b>	<b>0,534</b>	0,310
	P			<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,079
EWL3	Koeficijent				<b>0,704</b>	<b>0,369</b>
	P				<b>0,000</b>	<b>0,035</b>
EWL6	Koeficijent					<b>0,668</b>
	P					<b>0,000</b>

Tablica 15. Korelacija početnog ITM i EWL tijekom prvih šest mjeseci s EWL nakon 12 mjeseci u LAGB skupini.

		ITM0	EWL1	EWL3	EWL6	EWL12
ITM0	Koeficijent	1	-0,144	-0,021	0,014	0,084
	P		0,534	0,932	0,952	0,767
EWL1	Koeficijent			<b>0,945</b>	<b>0,656</b>	0,443
	P			<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	0,098
EWL3	Koeficijent				<b>0,771</b>	<b>0,584</b>
	P				<b>0,000</b>	<b>0,028</b>
EWL6	Koeficijent					<b>0,950</b>
	P					<b>0,000</b>

Tablica 16. Korelacija početnog ITM i EWL tijekom prvih šest mjeseci s EWL nakon 12 mjeseci u LSG skupini.

		ITM0	EWL1	EWL3	EWL6	EWL12
ITM0	Koeficijent		-0,157	0,046	0,199	0,325
	P		0,576	0,870	0,476	0,237
EWL1	Koeficijent			<b>0,682</b>	0,191	-0,072
	P			<b>0,005</b>	0,495	0,799
EWL3	Koeficijent				<b>0,570</b>	0,349
	P				<b>0,027</b>	0,203
EWL6	Koeficijent					<b>0,833</b>
	P					<b>0,000</b>



Tablica 17. Korelacija početnog ITM i EWL tijekom prvih šest mjeseci s EWL nakon 12 mjeseci u RYGB skupini.

		ITM0	EWL1	EWL3	EWL6	EWL12
ITM0	Koeficijent		0,194	0,016	-0,145	-0,168
	P		0,489	0,953	0,606	0,550
EWL1	Koeficijent			<b>0,800</b>	<b>0,693</b>	0,437
	P			<b>0,000</b>	<b>0,004</b>	0,103
EWL3	Koeficijent				<b>0,906</b>	<b>0,564</b>
	P				<b>0,000</b>	<b>0,028</b>
EWL6	Koeficijent					<b>0,842</b>
	P					<b>0,000</b>

#### **4.9. Korelacije koncentracije inzulina, HR, grelina, leptina i HOMA indeksa s gubitkom na masi**

Inzulin, HOMA-IR i HOMA $\beta$  u prvom mjesecu su korelirali s EWL u šestom mjesecu u BIB skupini. Navedeni parametri u trećem mjesecu su korelirali i s EWL u 12. mjesecu. Najjača korelacija zabilježena je za HOMA $\beta$ . Inzulin i HOMA indeksi su u preostalim skupinama bile direktno povezane s gubitkom na tjelesnoj masi, odnosno korelacija navedenih parametara mjerenih u pojedinom mjesecu je korelirala samo s EWL u tom istom mjesecu. U BIB skupini je nađena i pozitivna korelacija HR u prvom mjesecu s EWL u 12. mjesecu. U preostalim skupinama nije nađeno značajnijih povezanosti HR i EWL. U svim skupinama je nađena negativna korelacija leptina i EWL. Navedena korelacija je u većine slučajeva ovisila direktno o EWL u pojedinom mjesecu. Jedino je u BIB skupini, koncentracija leptina u prvom mjesecu korelirala s EWL u 6 mjesecu. Bazalna koncentracija grelina je pozitivno korelirala s EWL u šestom i 12. mjesecu. U LAGB skupini, nađena je pozitivna korelacija grelina u prvom mjesecu i EWL u trećem, šestom i 12.. U ispitanika u RYGB skupini, koncentracije grelina u pojedinom mjesecu korelirale su samo s EWL u istom tom mjesecu (Tablice 18-21).

Tablica 18. Korelacije inzulina, HR, grelina, leptina i HOMA indeksa i EWL tijekom svakog posjeta u BIB skupini.

	ITM početni	EWL1	EWL3	EWL6	EWL12
Inzulin 0	<b>0,328*</b>	- 0,128	-0,087	-0,082	-0,086
Inzulin 1	0,312	-0,096	-0,258	<b>-0,428*</b>	-0,006
Inzulin 3	<b>0,329*</b>	-0,236	<b>-0,366*</b>	<b>-0,516*</b>	<b>-0,483*</b>
Inzulin 6	0,255	-0,091	-0,175	-0,277	-0,221
HOMA 0	<b>0,402*</b>	-0,195	-0,169	-0,123	-0,104
HOMA 1	<b>0,347*</b>	-0,113	-0,294	<b>-0,468*</b>	-0,162
HOMA 3	0,244	-0,211	<b>-0,322*</b>	<b>-0,475*</b>	<b>-0,424*</b>
HOMA 6	0,275	- 0,099	0,221	<b>0,318*</b>	0,259
HOMA $\beta$ 0	0,086	-0,003	0,017	-0,049	-0,157
HOMA $\beta$ 1	0,166	-0,126	<b>-0,393*</b>	<b>-0,535*</b>	-0,297
HOMA $\beta$ 3	0,311	-0,189	-0,266	<b>-0,445*</b>	<b>-0,601*</b>
HOMA $\beta$ 6	0,229	-0,137	-0,129	-0,119	-0,061
HR 0	-0,026	0,129	0,141	0,038	0,084
HR 1	-0,100	0,105	0,232	0,202	<b>0,458*</b>
HR 3	-0,279	0,115	0,253	0,108	0,253
HR 6	-0,236	0,083	0,207	0,223	<b>0,439*</b>
Grelin 0	0,008	-0,234	-0,132	-0,234	-0,105
Grelin 1	-0,314	-0,013	-0,075	-0,201	-0,056
Grelin 3	<b>-0,317*</b>	0,087	0,114	-0,090	0,002
Grelin 6	-0,164	0,018	0,004	-0,063	-0,031
Leptin 0	0,171	-0,070	-0,040	-0,091	0,102
Leptin 1	<b>0,371*</b>	<b>-0,459*</b>	<b>-0,422*</b>	<b>-0,452*</b>	-0,198
Leptin 3	<b>0,311*</b>	<b>-0,321*</b>	<b>-0,384*</b>	<b>-0,436*</b>	-0,254
Leptin 6	0,206	-0,237	<b>-0,389*</b>	<b>-0,554*</b>	-0,216

\* P&lt;0,05

Tablica 19. Korelacije inzulina, HR, grelina, leptina i HOMA indeksa i EWL tijekom svakog posjeta u LAGB skupini.

	ITM početni	EWL1	EWL3	EWL6	EWL12
Inzulin 0	0,335	0,236	0,259	0,051	-0,148
Inzulin 1	0,017	-0,270	-0,364	-0,300	-0,172
Inzulin 3	0,069	0,286	0,408	0,423	-0,247
Inzulin 6	0,211	0,271	0,402	<b>0,472*</b>	0,280
HOMA 0	0,272	0,173	0,205	0,044	-0,117
HOMA 1	0,031	-0,307	-0,376	-0,236	-0,046
HOMA 3	-0,023	-0,276	-0,374	-0,392	-0,178
HOMA 6	0,239	-0,370	-0,460	-0,438	-0,103
HOMA $\beta$ 0	0,198	0,178	0,127	-0,196	-0,388
HOMA $\beta$ 1	-0,369	-0,050	-0,121	-0,246	-0,051
HOMA $\beta$ 3	-0,198	-0,201	-0,302	-0,228	-0,160
HOMA $\beta$ 6	-0,014	-0,025	-0,215	<b>-0,577*</b>	-0,450
HR 0	<b>-0,465*</b>	0,337	0,310	0,420	0,475
HR 1	-0,240	0,043	0,100	0,219	0,242
HR 3	-0,278	0,163	0,188	0,448	0,491
HR 6	-0,048	0,177	0,247	0,288	0,309
Grelin 0	-0,004	<b>0,665*</b>	<b>0,597*</b>	0,346	0,327
Grelin 1	-0,084	<b>0,557*</b>	<b>0,586*</b>	<b>0,600*</b>	<b>0,586*</b>
Grelin 3	-0,009	<b>0,566*</b>	0,513	<b>0,627*</b>	0,556
Grelin 6	-0,191	<b>0,545*</b>	<b>0,509*</b>	<b>0,579*</b>	<b>0,544*</b>
Leptin 0	<b>0,455*</b>	0,056	0,230	0,127	0,280
Leptin 1	0,290	<b>-0,643*</b>	<b>-0,577*</b>	-0,347	-0,090
Leptin 3	0,298	<b>-0,724*</b>	<b>-0,623*</b>	-0,467	-0,181
Leptin 6	0,230	<b>-0,528*</b>	-0,451	-0,310	-0,013

\* P &lt; 0,05

Tablica 20. Korelacije inzulina, HR, grelina, leptina i HOMA indeksa i EWL tijekom svakog posjeta u LSG skupini.

	ITM početni	EWL1	EWL3	EWL6	EWL12
Inzulin 0	0,104	-0,020	-0,083	-0,296	-0,058
Inzulin 1	0,196	-0,187	-0,523	-0,473	-0,178
Inzulin 3	-0,095	-0,340	-0,494	-0,423	-0,230
Inzulin 6	0,018	-0,476	<b>-0,670*</b>	<b>-0,722*</b>	-0,485
HOMA 0	0,083	-0,133	-0,131	-0,338	-0,097
HOMA 1	0,125	-0,204	<b>-0,579*</b>	-0,517	-0,227
HOMA 3	-0,143	-0,399	<b>-0,587*</b>	-0,495	-0,282
HOMA 6	-0,001	-0,454	<b>-0,680*</b>	<b>-0,751*</b>	-0,532
HOMA $\beta$ 0	0,095	0,251	0,046	-0,027	0,099
HOMA $\beta$ 1	0,342	-0,170	-0,292	-0,223	0,015
HOMA $\beta$ 3	0,036	-0,090	-0,156	-0,086	-0,019
HOMA $\beta$ 6	0,076	-0,371	-0,405	-0,410	0,201
HR 0	-0,276	0,258	0,147	-0,286	-0,370
HR 1	-0,182	0,049	0,211	-0,167	-0,033
HR 3	-0,076	-0,313	-0,139	-0,250	-0,088
HR 6	0,257	-0,150	0,170	0,254	0,331
Grelin 0	0,104	0,330	0,474	<b>0,813*</b>	<b>0,741*</b>
Grelin 1	0,242	-0,476	-0,205	0,366	0,437
Grelin 3	0,300	-0,137	-0,199	-0,122	-0,174
Grelin 6	-0,139	-0,240	-0,099	-0,080	-0,036
Leptin 0	0,150	-0,263	-0,284	-0,218	-0,242
Leptin 1	<b>0,571*</b>	-0,272	-0,290	0,029	0,245
Leptin 3	0,116	<b>-0,594*</b>	<b>-0,724*</b>	-0,387	-0,338
Leptin 6	0,116	-0,177	-0,476	<b>-0,712*</b>	<b>-0,605*</b>

\* P &lt; 0,05

Tablica 21. Korelacije inzulina, HR, grelina, leptina i HOMA indeksa i EWL tijekom svakog posjeta u RYGB skupini.

	ITM početni	EWL1	EWL3	EWL6	EWL12
Inzulin 0	0,253	0,453	0,151	0,209	0,251
Inzulin 1	0,126	0,000	-0,217	-0,004	0,320
Inzulin 3	0,154	-0,040	-0,383	-0,253	0,057
Inzulin 6	0,229	-0,069	-0,439	-0,324	-0,001
HOMA 0	0,023	0,397	0,115	0,213	0,291
HOMA 1	0,170	0,009	-0,227	-0,018	0,316
HOMA 3	0,118	-0,076	-0,411	-0,268	0,056
HOMA 6	0,225	-0,161	-0,523	-0,395	-0,036
HOMA $\beta$ 0	0,316	0,324	0,014	0,107	0,201
HOMA $\beta$ 1	-0,087	-0,036	-0,152	0,041	0,279
HOMA $\beta$ 3	0,371	0,167	-0,167	-0,144	0,025
HOMA $\beta$ 6	0,146	-0,108	-0,456	-0,332	-0,001
HR 0	-0,204	0,031	-0,089	0,076	0,224
HR 1	-0,240	-0,261	-0,181	-0,160	-0,050
HR 3	<b>-0,669*</b>	-0,013	-0,135	0,123	0,386
HR 6	-0,459	0,223	0,033	0,158	0,235
Grelina 0	0,055	0,444	0,442	0,276	-0,065
Grelina 1	0,074	0,475	0,312	0,232	-0,018
Grelina 3	0,232	<b>0,565*</b>	0,506	0,274	-0,048
Grelina 6	-0,084	0,530	<b>0,680*</b>	0,450	-0,104
Leptin 0	0,384	0,183	-0,228	-0,185	0,008
Leptin 1	0,072	-0,008	-0,458	-0,310	-0,006
Leptin 3	0,183	-0,181	<b>-0,643*</b>	<b>-0,600*</b>	-0,355
Leptin 6	0,503	-0,024	-0,564	<b>-0,577*</b>	-0,297

\* P &lt; 0.05

#### 4.10. Prognostički čimbenici

Parametri koji su u univarijatnom modelu pokazali povezanost s EWL, uvršteni su u hijerarhijsku multivarijatnu linearnu regresiju. Cilj ove analize jest utvrditi da li je povezanost pojedinih parametara s EWL u šestom i 12. mjesecu, neovisna o početnom ITM i EWL u prvim mjesecima.

##### 4.10.1. BIB skupina

Leptin i HOMA $\beta$  u prvom i trećem mjesecu su u univarijatnom modelu negativno korelirali s EWL, a HR u prvom mjesecu pozitivno s EWL. Povezanost HOMA $\beta$  i HR je ostala značajna i nakon korekcija za navedene faktore (Tablica 21 i 22). No u modelu multivarijatne linearne regresije u kojemu su nezavisne varijable bile HOMA $\beta$  i HR u prvom mjesecu, izgubila se povezanost HR i EWL u 12. mjesecu (Tablice 23 i 24). To znači da hormon rasta ovisi o HOMA $\beta$ , vrlo vjerojatno da je porast hormona rasta posljedica pada koncentracije inzulina. HOMA $\beta$  u trećem mjesecu je i u ROC analizi bio značajno povezan s uspjehom liječenja u 12 mjesecu (AUC = 0,742, P = 0,015) (Slika 46), a HOMA $\beta$  u prvom mjesecu s uspjehom u šestom mjesecu (AUC 0,901, P < 0,001) (Slika 47). Granična vrijednost HOMA $\beta$  od 180,66 je predvidila uspjeh u šestom mjesecu uz osjetljivost 75,86% (56,5-89,7) i specifičnost 100,0% (59,0-100,0) te pozitivnu prediktivnu vrijednost 100,0% i negativnu prediktivnu vrijednost 51,4%. Granična vrijednost HOMA $\beta$  od 123,63 je predvidila uspjeh uz osjetljivost 55,56% (30,8-78,5) i specifičnost 90,91% (58,7-99,8) te pozitivnu prediktivnu vrijednost od 91,8% i negativnu prediktivnu vrijednost 52,7%. Povezanost HR i uspjeha liječenja u 12 mjesecu u ROC analizi očekivano nije bila značajna (AUC = 0,716, P = 0,06).

Nakon korekcije za početni ITM i EWL u prvom mjesecu nestala je povezanost leptina i EWL u šestom i 12. mjesecu. To znači da leptin nije neovisno povezan s trajnim gubitkom na masi, već je posljedica početnog gubitka na masi (Tablica 25).

Tablica 22. Hijerarhijska multivarijatna linearna regresija koja je analizirala povezanost EWL u 12. mjesecu s HOMA $\beta$  u trećem mjesecu.

Korak		Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	T	P
		B	Stand. pogr.	Beta		
1	EWL3	0,918	0,540	0,316	1,699	0,101
2	EWL3	0,506	0,469	0,174	1,079	0,291
	HOMA $\beta$ 3	-1,147	0,333	-0,557	-3,445	0,002
3	EWL3	0,669	0,496	0,231	1,348	0,190
	HOMA $\beta$ 3	-1,229	0,343	-0,596	-3,585	0,001
	ITM0	1,872	1,866	0,174	1,003	0,326



Tablica 22. Hijerarhijska multivarijatna linearna regresija koja je analizirala povezanost EWL u 12. mjesecu s HR u trećem mjesecu.

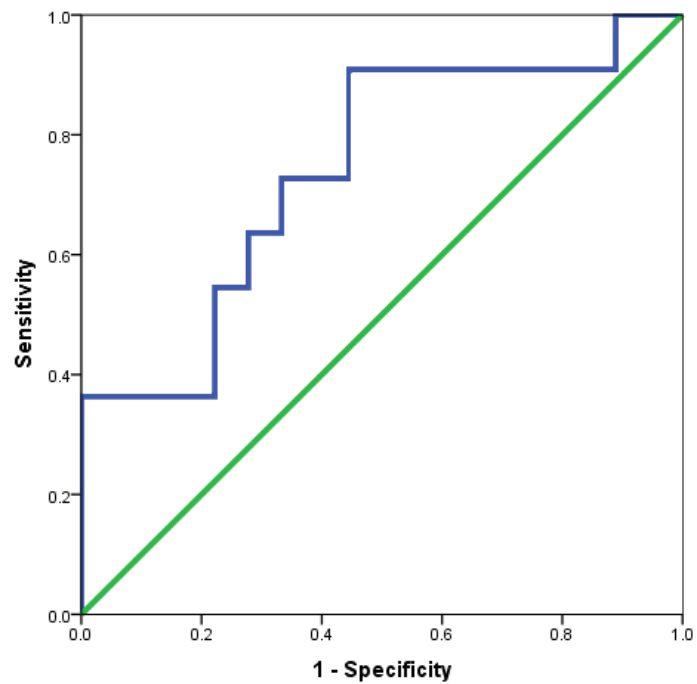
Korak		Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	T	P
		B	Stand. pogr.	Beta		
1	HR1	0,372	0,142	0,458	2,626	0,014
2	HR1	0,389	0,152	0,479	2,556	0,017
	ITM0	0,640	1,819	0,066	0,352	0,728
3	HR1	0,356	0,150	0,439	2,379	0,026
	ITM0	2,254	2,057	0,232	1,096	0,284
	EWL1	0,959	0,622	0,323	1,543	0,136

Tablica 23. Multivarijatna linearna regresija koja je analizirala povezanost EWL u šestom mjesecu istovremeno s HR i HOMA $\beta$  u prvom mjesecu.

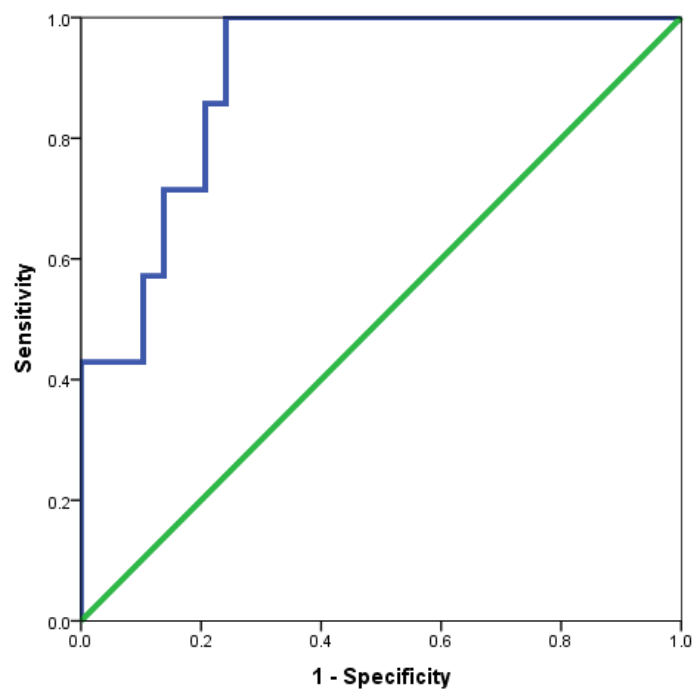
Korak		Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	T	P
		B	Stand. pogr.	Beta		
1	HOMA $\beta$ 1	-0,439	0,120	-0,535	-3,644	0,001
	HR1	0,018	0,049	0,053	0,364	0,718

Tablica 24. Multivarijatna linearna regresija koja je analizirala povezanost EWL u 12. mjesecu istovremeno s HR i HOMA $\beta$  u prvom mjesecu.

Korak		Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	T	P
		B	Stand. pogr.	Beta		
1	HOMA $\beta$ 1	-0,443	0,345	-0,238	-1,284	0,211
	HR1	0,282	0,154	0,339	1,829	0,080



Slika 46. ROC krivulja povezanosti HOMA $\beta$  u trećem mjesecu i uspjeha liječenja nakon 12 mjeseci.



Slika 47. ROC krivulja povezanosti HOMA $\beta$  u prvom mjesecu i uspjeha liječenja nakon 6 mjeseci.

Tablica 25. Hijerarhijska multivarijatna linearna regresija koja je analizirala povezanost EWL u šestom mjesecu s HOMA $\beta$  i leptinom u prvom mjesecu.

Korak		Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	T	P
		B	Stand. pogr.	Beta		
1	ITM0	-0,981	0,537	-0,303	-1,826	0,077
2	ITM0	-0,041	0,625	0-,013	-0,066	0,948
	EWL1	0,603	0,241	0,482	2,498	0,018
3	logITM0	0,185	0,545	0,057	0,339	0,737
	EWL1	0,584	0,209	0,467	2,796	0,009
	HOMA $\beta$ 1	-0,375	0,110	-0,462	-3,413	0,002
4	logITM0	0,208	0,546	0,064	0,381	0,706
	EWL1	0,489	0,229	0,391	2,134	0,041
	HOMA $\beta$ 1	-0,334	0,117	-0,411	-2,845	0,008
	Leptin1	-0,129	0,127	-0,169	-1,011	0,320

#### 4.10.2. LAGB skupina

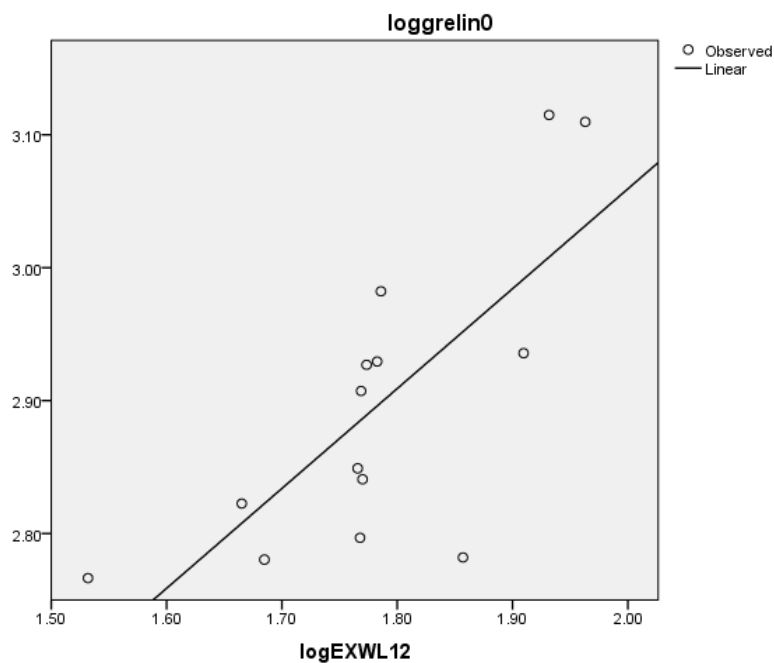
U univarijantnoj regresijskoj analizi, grelin u prvom mjesecu je pozitivno korelirao s EWL u 12 mjesecu, no ta povezanost je nestala nakon korekcije za EWL u prvom mjesecu. To znači da je grelin nije neovisni prognostički faktor, već ovisi o gubitku na tjelesnoj masi tijekom prvog mjeseca (Tablica 26).

Tablica 26. Hijerarhijska multivarijantna linearna regresija koja je analizirala povezanost EWL u 12. mjesecu s grelinom u prvom mjesecu.

Korak		Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	T	P
		B	Stand. pogr.	Beta		
1	Grelin1	0,632	0,264	0,586	2,399	0,035
2	Grelin1	0,494	0,307	0,458	1,611	0,138
	EWL1	0,358	0,398	0,256	0,901	0,389
3	Grelin1	0,497	0,325	0,460	1,528	0,161
	EWL1	0,350	0,435	0,250	0,805	0,442
	ITM0	0,087	1,220	0,019	0,072	0,944

### 4.10.3. LSG skupina

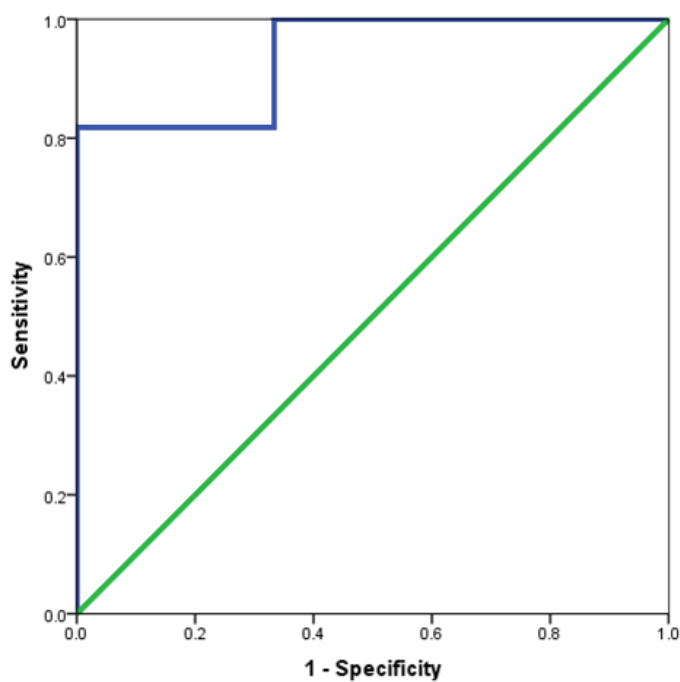
Nađena je snažna pozitivna korelacija grelina u serumu prije početka liječenja i EWL nakon 6 mjeseci i 12 mjeseci liječenja (Slika 48). Navedena korelacija je ostala značajna i nakon korekcije za početni ITM (Tablica 27). U ROC analizi, AUC za grelin iznosio je 0,939, a koncentracija grelina od 664,6 predviđa uspjeh uz osjetljivost 81,8% i specifičnost 100,0%.



Slika 48. Linearna povezanost početnog grelina i EWL nakon 12 mjeseci.

Tablica 27. Hijerarhijska multivarijatna linearna regresija koja je analizirala povezanost EWL u 12. mjesecu s početnom koncentracijom grelina.

Korak		Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	T	P
		B	Stand. pogr.	Beta		
1	Grelin0	0,730	0,191	0,741	3,819	0,002
2	Grelin0	0,705	0,187	0,715	3,768	0,003
	ITM0	0,656	0,508	0,245	1,291	0,223



Slika 49. ROC krivulja povezanosti početnog grelina i uspjeha liječenja nakon 12 mjeseci.





Problem pretilosti jedan je od najvećih javnozdravstvenih problema u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj. Razlozi su tome pandemijski karakter bolesti, brojnost i masa komplikacija, povećana smrtnost, visoki direktni i indirektni troškovi liječenja (1). SZO očekuje da će 2015. godine u svijetu biti oko 2,3 milijarde ljudi s prekomjernom tjelesnom masom, a više od 700 milijuna će biti pretilo.

Debljina je rezultat kompleksne interakcije genetskih, hormonalnih i okolišnih čimbenika. Smatra se da genetski faktori imaju najveću ulogu, ali također i moderan način života s premalo fizičke aktivnosti te konzumacija visokokalorične hrane (147, 148 149). Posebno zabrinjava činjenica da je sve više djece pretilo. Stoga bi se edukacijom o zdravoj prehrani i pojačanoj fizičkoj aktivnosti, a da bi se spriječio nastanak debljine i kroničnih komplikacija, moralo započeti u ranom djetinjstvu. Educirati se moraju i djeca, i roditelji, i učenici i nastavnici te profesori u osnovnim, srednjim školama i fakultetima.

Međutim, preporuke o promjeni načina prehrane i pojačane tjelesne aktivnosti kod pretilih ljudi dugoročno ne daju dobre rezultate. Ispitivanja su pokazala da samo 5-10% bolesnika nakon pet godina ima manju tjelesnu masu od početne, a uz farmakoterapiju oko 35% bolesnika uspije smanjiti svoju tjelesnu masu (150, 151). Obzirom da je sve više pretilih bolesnika s ITM  $> 35 \text{ kg/m}^2$  koji su razvili neku od komplikacija debljine, u zadnje se vrijeme preporučuje liječenje debljine intragastričnim balonom ili barijatrijskim kirurškim zahvatima. Takvi su zahvati indicirani nakon neuspješnog gubitka tjelesne mase medikamentoznom terapijom, promjenom životnih navika i smanjenjem unosa kalorija (1).

Liječenje debljine intragastričnim balonom je poluinvazivna metoda koja se primjenjuje nakon neuspjeha medikamentoznog liječenja (1). Međutim samo 1/4 bolesnika dvije i pol godine nakon liječenja BIB-om ne povratu izgubljenu tjelesnu masu, a 1/3 bolesnika unutar pet godina mora nastaviti liječenje debljine barijatrijskim kirurškim zahvatima (152). Moglo bi se reći da je liječenje intragastričnim balonom prijelazno rješenje do barijatrijske kirurgije (156, 157).

Barijatrijsko kirurško liječenje debljine daje najučinkovitije i najdugoročnije rezultate u redukciji tjelesne mase, iako sa sobom nosi perioperativni rizik i dugoročne komplikacije u odnosu na druge konzervativne i poluinvazivne metode. Komplikacije koje mogu nastati nakon barijatrijskog zahvata mogu biti uzrokovane naglim gubitkom tjelesne mase, poput proteinske malnutricije, kronične dijareje, hipokalcemije, osteoporoze, nefrolitijaze,

nedostatka vitamina B12, vitamina topljivih u masti i željeza. Navedene komplikacije nastaju uslijed neredovitih kontrola, loše odabranih bolesnika za zahvat te nesuradljivosti bolesnika, ali i djelomično zbog neznanja kirurga operatera (123, 124, 125, 151, 153, 154).

Zbog tih bi činjenica endokrinolozi trebali imati glavnu ulogu u dijagnosticiranju, liječenju, kontroliranju i odabiru adipoznih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za barijatrijsko liječenje debljine i kasnije praćenje. Sve to zahtjeva što bolje razumijevanje endokrinih promjena uzrokovanih debljinom ili pak mršavljenja nakon učinjenog zahvata (155).

Unatoč velikom broju istraživanja dostupnih u literaturi, ograničen je broj dobro dizajniranih kliničkih ispitivanja koja su istraživala endokrine promjene kod pretilih bolesnika. Nadamo se da je ovo naše istraživanje na tragu dobro dizajniranog kliničkog ispitivanja kojim smo nastojali, barem djelomično, objasniti endokrine promjene koje se dešavaju kod adipoznih bolesnika gubitkom tjelesne mase.

U ispitivanje je bilo uključeno 95 pretilih ispitanika s ITM > 35 kg/m<sup>2</sup> koji su liječeni s tri primarno restriktivne metode (BIB, LAGB, LSG) te jednom restriktivno-malapsorpcijskom metodom (RYGB). Prema dostupnim medicinskim podacima ovo je prvo istraživanje koje je uspoređivalo promjene u koncentracijama hormona rasta, grelina, leptina i inzulina nastalih gubitkom tjelesne mase kod četiri različite metode liječenja pretilosti.

Svim ispitanicima uzimani su uzorci krvi, izmjerene antropometrijske mjere i ITM prije početka liječenja, mjesec dana, tri, šest i 12 mjeseci nakon liječenja te im je odedivan postotak gubitka eskesne mase (%EWL).

Kod sve četiri skupine bolesnika došlo je do značajnog smanjenja ITM-a. Najveća je razlika početnog ITM i onog nakon 12 mjeseci zabilježena u skupini bolesnika liječenih LSG (Slika 18), a najmanji u ispitanika liječenih BIB-om. Iako su ispitanici u LSG skupini imali značajno veći početni ITM nije bilo značajne razlike u gubitku tjelesne mase između ispitanika LSG i RYGB skupine. Kod bolesnika koji su liječeni BIB-om nije bilo promjene ITM u 12. mjesecu u odnosu na šesti mjesec što ukazuje da ti bolesnici nisu uspjeli usvojiti nove prehrambene navike tijekom šestomjesečnog liječenja i nisu nastavili s provođenjem redukcijske dijete. Najmanji gubitak tjelesne mase prema EWL-u nakon šest i 12 mjeseci imali su ispitanici u BIB skupini.

Naši rezultati liječenja BIB-om u skladu su s rezultatima ranije objavljenih kliničkih studija. Bolesnici u kliničkom ispitivanju Genco A. i sur. (121) šestomjesečnim liječenjem BIB-om postigli su EWL od  $33,9 \pm 18,7\%$ , dok su rezultati kliničke studije Mathus-Vliegena E. N. i suradnika (161) dokazali da je samo polovici bolesnika uspjelo održati 50%-tni gubitak tjelesne mase godinu dana nakon uklanjanja BIB-a, tj. nakon završenog liječenja.

O učinkovitosti kirurških barijatrijskih zahvata objavljeni su mnogi radovi, a rezultati dviju meta analiza govore u prilog da se kirurškim liječenjem prosječno može izgubiti 20-40 kilograma tjelesne mase, te  $10-15 \text{ kg/m}^2$  ITM-a (162, 163).

Sjostrom L. i suradnici (124) proučavali su promjenu životnog stila, regulaciju šećerne bolesti i kardiovaskularni rizik kod bolesnika deset godina nakon učinjenog barijatrijskog zahvata. Iako je većini bolesnika bio učinjen, manje uspješan barijatrijski zahvat, „vertical banded gastroplasty“ (VGB) prosječni gubitak tjelesne mase kroz deset godina bio je oko 19 kg. Samo je kod 5% bolesnika učinjen RYGB za koji je potvrđeno da je uspješnija metoda od VGB. Nakon 15 godina kod bolesnika kod kojih je postavljena LAGB prosječni gubitak tjelesne mase bio je oko  $13 \pm 14\%$ , kod VGB-a  $18 \pm 11\%$ , a kod RYGB gubitak je bio najveći  $27 \pm 12\%$  (164).

U našem je ispitivanju EWL nakon 12 mjeseci bio značajno veći u LAGB, LSG i RYGB skupini, a navedene razlike su bile čak i veće za EWL u šestom mjesecu. Ovim smo ispitivanjem još jednom potvrdili da su kirurške metode učinkovitije u odnosu na BIB tretman. Također su bolesnici kod kojih je učinjen RYGB zahvat imali značajno veći EWL naspram LAGB skupine, no nije nađeno značajne razlike između LSG i RYGB skupine što govori u prilog da su RYGB i LSG barijatrijske metode kojima se postiže najveći gubitak tjelesne mase (124, 164).

Kao što je već ranije rečeno, debljina može dovesti do sekundarnih endokrinoloških i metaboličkih poremećaja, pogotovo do nastanka šećerne bolesti tip 2 uzrokovane inzulinskom rezistencijom. Stoga smo u našem ispitivanju istraživali što se dešava s IR gubitkom tjelesne mase navedenim kirurškim metodama.

Iako je za procjenu inzulinske rezistencije zlatni standard hiperinzulinemijska euglikemijska spona (engl. *clamp*), mi smo koristili alternativnu mjeru za procjenu IR uz pomoć modela homeostaze (HOMA) izvedene iz koncentracija glukoze i inzulina u plazmi natašte (75).

Pratili smo promjene koncentracije inzulina ovisno o gubitku tjelesne mase pri čemu smo utvrdili značajnu razliku koncentracija inzulina između sve četiri skupine (Slika 19). Ispitanici u BIB skupini su imali veće koncentracije inzulina u odnosu na LAGB i RYGB skupinu. LSG skupina je imala značajno veću koncentraciju inzulina u odnosu na RYGB, a najznačajniji je pad koncentracije inzulina zabilježen u razdoblju između 3. i 6. mjeseca, te između početka liječenja i 6. mjeseca.

U BIB skupini zabilježen je značajan pad koncentracije inzulina tek u šestom mjesecu, ali i značajan porast koncentracije inzulina u 12. mjesecu. Samo ispitanici koji su postigli uspjeh nakon 6 i 12 mjeseci imali su niže koncentracije inzulina tijekom cjelokupnog praćenja (Slike 20 i 21).

U LAGB skupini nije došlo do značajnije promjene koncentracije inzulina, niti je bilo razlika u inzulinu ovisno o uspjehu liječenja. Također nije nađeno značajnih promjena koncentracije inzulina u LSG skupini niti razlika s obzirom na uspjeh.

Iako nisu zabilježene značajne promjene koncentracije inzulina u RYGB skupini, bolesnici s manjim koncentracijama inzulina imali su veći uspjeh liječenja (Slika 22).

Slična razlika je očekivano nađena i za HOMA-IR i za HOMA $\beta$ . Zna se da osjetljivost na inzulin pada s porastom tjelesne mase, te da je povezana s oštećenom tolerancijom glukoze, dislipidemijom i sistemskom hipertenzijom, a da smanjenje tjelesne mase povećava inzulinsku osjetljivost te time poboljšava i bolesti vezane uz debljinu i metabolički sindrom X (158,159).

Dixon JB. i sur. istraživali su učinak mršavljenja na inzulinsku osjetljivost i funkciju  $\beta$ -stanica u pretilih osoba s ITM  $> 35 \text{ kg/m}^2$  kojima je bila ugrađena podesiva želučana vrpca (LAGB), a koji su imali različito regulirane vrijednosti glikemije na samom početku liječenja. Ukupno je u ispitivanje bilo uključeno 254 bolesnika (209 žena, 45 muškaraca). Bolesnicima je određivan stupanj osjetljivosti na inzulin (HOMA-IR), te aktivnost  $\beta$ -stanica (HOMA $\beta$ ) na početku liječenja, te godinu dana nakon samog zahvata. Ispitanici su bili podijeljeni u tri skupine. Prva skupina bolesnika imala je uredne vrijednosti glukoze, druga oštećenu glukozu natašte, dok je treća skupina imala šećernu bolest tip 2.

Kao i u našem ispitivanju mjerene su vrijednosti C-peptida, glukoze natašte, inzulina i HbA1c-a. Početna srednja masa i ITM bili su 128 (26) kg, odnosno 46,2 (7,7)  $\text{kg/m}^2$ , a godinu

dana kasnije 101 (22) kg i 36,4 (6,7) kg/m<sup>2</sup>. Postotak gubitka tjelesne mase (% EWL) je bio 44,3 (14)%. HOMA-IR poboljšala se od 37,5 (16)% prije operacije do 62 (25)% (P < 0,001) nakon operacije kod sve tri skupine bolesnika, a % EWL bio je jedini prediktor poboljšanja HOMA-IR (r = 0,28, P < 0,001). Promjene funkcije β-stanica gušterače bile su različite u sve tri skupine. Ispitanici s urednim vrijednostima glukoze natašte, oštećenom glukozom natašte i ranim dijabetesom tipa 2 imali su porast HOMAβ. Poboljšanje HOMAβ u ispitanika s dijabetesom (n = 39) bilo je obrnuto povezano s trajanjem dijabetesa (r = -0,36, p = 0,02).

U bolesnika koji nisu imali dijabetes HOMA-IR i HOMAβ pozitivno su promijenjeni gubitkom tjelesne mase. Zaključak ovog kliničkog ispitivanja sličan je i našem jer su potvrđene korisne promjene vezane uz osjetljivost na inzulin i funkciju β-stanica gušterače s gubitkom mase kao i da barijatrijske kirurške metode imaju važnu ulogu u ranom liječenju dijabetesa tipa 2 kod pretilih ispitanika. Također je utvrđeno da ranije započinjanje liječenja pretilosti ima bolju prognozu u očuvanju β-stanica gušterače (165, 166,167).

I kod naših se ispitanika HOMA-IR mijenjao tijekom praćenja uz značajne razlike između pojedinih skupina. Pad vrijednosti HOMA-IR zabilježen je između početka liječenja i 6. mjeseca, te između 3. i 6. mjeseca. Ispitanici u BIB skupini su imali konstantno značajno veće vrijednosti HOMA-IR u odnosu na LAGB, dok je LSG skupina imala značajno veće vrijednosti u odnosu na RYGB (Slika 23).

U BIB skupini HOMA-IR smanjio se u šestom mjesecu, da bi potom porastao u 12. mjesecu. U bolesnika u kojih je postignut uspjeh liječenja balonom u 6. mjesecu, zabilježen je značajniji pad HOMA-IR, a slično je zabilježeno i kod ispitanika u kojih je postignut uspjeh nakon 12 mjeseci (slike 25 i 26). U LSG skupini zabilježen je značajni pad HOMA-IR u prvom mjesecu i 12 mjesecu u odnosu na početne vrijednosti.

Zbog činjenice da u LAGB skupini nije došlo do bitnije promjene HOMA-IR, niti je bilo razlika u HOMA-IR (slika 29) ovisno o uspjehu liječenja, ova metoda liječenja ne bi trebala biti metoda izbora kod adipoznih bolesnika sa šećernom bolešću tip 2 ili predijabetesom.

Iako nisu zabilježene značajne promjene HOMA indeksa u RYGB skupini, bolesnici s nižim HOMA-IR i HOMAβ su imali veći uspjeh liječenja (Slike 30 i 31).

HOMA $\beta$  indeks je značajno porastao tijekom praćenja, ali različito među skupinama. HOMA $\beta$  je bila veća u BIB skupini u odnosu na LABG i RYGB skupinu, a također je bila veća u LSG skupini u odnosu na RYGB (Slika 24).

Međutim u BIB skupini nije zabilježena značajnija promjena HOMA $\beta$  indeksa. No kada su ispitanici podijeljeni prema uspjehu liječenja, nađen je značajno niži indeks u ispitanika u kojih je postignut uspjeh nakon 6 mjeseci (Slika 27) i nakon 12 mjeseci (Slika 28).

Nije zabilježena značajnija promjena HOMA $\beta$  indeksa u LAGB skupini, no ispitanici koji su nakon 12 mjeseci zadovoljili kriterije za uspjeh, imali su značajnije niže vrijednosti HOMA $\beta$  (Slika 29).

Šećerna bolest tip 2 karakterizirana je progresivnim propadanjem  $\beta$ -stanica gušterače i hiperglikemijom, a njezin je nastanak čvrsto povezan s debljinom i nagomilavanjem abdominalnog masnog tkiva. Stoga, navodimo kliničko ispitivanje u kojem je bilo uključeno 16 adipoznih bolesnika s ITM od  $47 \pm 9 \text{ kg/m}^2$  i šećernom bolesti tip 2 s prosječnim trajanjem bolesti oko pet godina. Kod devet bolesnika učinjena je RYGB, a kod sedam bolesnika restriktivna operacija želuca (kod četiri bolesnika učinjen je LSG, a kod tri LAGB). Glikemija je kod 12 bolesnika bila regulirana oralnim hipoglikemicima, dvoje bolesnika liječeni su inzulinom, a dvoje su šećernu bolest regulirali dijabetičkom prehranom. Prije operacije glukoza natašte, HbA1c i ITM nisu se previše razlikovali između pojedinih skupina, međutim HOMA-IR bila je viša kod bolesnika kojima je bio predviđen zahvat RYGB. Gubitak tjelesne mase bio je sličan u sve tri skupine nakon tjedan dana (~7-8%), kao i nakon četiri tjedna (~10%). Vrijednost glukoze natašte nakon tjedan dana snižena je (~20%) u sve tri skupine, djelomično uslijed restrikcije i smanjenog unosa hrane, te gubitka tjelesne mase. Međutim nakon četiri tjedna, bolesnici kojima je učinjena restriktivno-malapsorpcijska operacija RYGB imali su još niže vrijednosti glikemije, dok kod restriktivnih zahvata nije uočeno daljnje sniženje glikemije. Ovo je prvo kliničko ispitivanje u kojem su se uspoređivale tri kirurške metode u regulaciji glikemije, smanjenju inzulinske rezistencije te poboljšanju osjetljivosti i funkcije  $\beta$ -stanica kod bolesnika sa šećernom bolešću tip 2, a kojima su potvrđena naša saznanja da restriktivno-malapsorpcijski zahvati značajno poboljšavaju funkciju  $\beta$ -stanica, a time i regulaciju glikemije (168).

Međutim, Carel W. i sur. (169) dokazali su da su vrijednosti glikemije znatno bolje regulirane i prije nego dođe do većeg gubitka tjelesne mase. Kod bolesnika kod kojih je učinjen RYGB, a

uspoređujući ih s kontrolnom skupinom pretilih bolesnika, došlo je do većeg postprandijalnog porasta GLP-1 i PYY koji uzrokuju osjećaj sitosti. Osim toga bolesnici s RYGB imaju rani i prekomjerni inzulinski odgovor, koji potom uzrokuje bolju kontrolu glikemije. Kod bolesnika kod kojih je učinjen LAGB nije bilo promjene u razini GLP-1, PYY, niti pojačanog inzulinskog odgovora. Razine leptina i grelina su kod obje skupine bolesnika bile slične. Rezultati ovog ispitivanja podudaraju se s našim rezultatima tj. da bolju regulaciju glikemije, smanjenje apetita i veći gubitak tjelesne mase imaju bolesnici kod kojih je učinjen RYGB, kao i bolesnici kojima je učinjeno jejuno-intestinalno premošćenje.

Stoga je RYGB jedan od najčešćih barijatrijskih zahvata koji se primjenjuje u liječenju debljine, ne samo zbog zadovoljavajućeg gubitka tjelesne mase, već i zbog poboljšanja uz debljinu vezanih komorbiditeta, pogotovo šećerne bolesti tip 2 (170, 171). Nekoliko mehanizama predloženo je kao objašnjenje bolje regulacije glikemije nakon RYGB operacije: restrikcija unosa kalorija, gubitak tjelesne mase, smanjenje inzulinske rezistencije, poboljšanje funkcija  $\beta$ -stanica gušterače, te promjene u raznim gastrointestinalnim hormonima i adipokinima. Hage P. M. i suradnici (170, 171) pokušali su kod bolesnika s RYGB objasniti na koji način dolazi do bolje regulacije glikemije. Jedna od hipoteza je da je bolja regulacija glikemije rezultat bržeg prijenosa nutrijenata do nižih dijelova tankog crijeva gdje stimuliraju L stanice da pojačano izlučuju gastrointestinalne hormone poput GLP-1, peptid YY i oxyntomodulina. Navedeni hormoni imaju anoreksigeno i inzulintropno djelovanje te poboljšavaju regulaciju glikemije. Druga hipoteza govori o, za sada neidentificiranim faktorima, anti-inkretinima koji bi trebali biti odgovorni za nastanak inzulinske rezistencije i loše regulacije glikemije, a izlučuju se u proksimalnom dijelu crijeva. Ovom kirurškom metodom zaobilazi se proksimalni dio tankog crijeva, čime se smanjuje inzulinska rezistencija i poboljšava regulacija glikemije (172).

Da RYGB izuzetno poboljšava glikemiju u morbidno pretilih osoba sa šećernom bolešću tip 2 potvrdili su Dirksen i sur. (173) na temelju analize publiciranih kliničkih istraživanja koja su provedena zadnjih desetak godina.

Prevalencija šećerne bolesti tip 2 povećava se zajedno s pandemijom debljine iz dana u dan. Konvencionalna strategija liječenja šećerne bolesti tip 2 koja uključuje promjenu načina života i farmakoterapiju djelomično je uspješna u sprječavanju i odgađanju kardiovaskularnih bolesti i kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Da bi vrijednosti glikemije, arterijskog tlaka i

lipida bile zadovoljavajuće potrebne su redovite liječničke kontrole, iznimna suradljivost bolesnika, a često i doživotno uzimanje medikamentne terapije. Zadnjih desetak godina primijećena je dugotrajna zadovoljavajuća regulacija glikemije, bez potrebe za hipoglikemizatom terapijom, kod pretilih bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 kojima je učinjena restriktivno-malapsorpcijska operacija RYGB ili slični barijatrijski zahvati (174). Interesantno je još jednom napomenuti da poboljšanje glikemije uslijedi neposredno nakon samog operativnog zahvata, a prije značajnijeg gubitka na tjelesnoj masi, čak i kod bolesnika koji su bili umjereno pretili. Ispitivanjem su objašnjena vjerojatno dva patofiziološka mehanizma u regulaciji glikemije. Prvi se odnosi na poboljšanje (smanjenje) HOMA-IR, pogotovo hepatalne inzulinske osjetljivosti što dovodi do smanjenja proizvodnje glukoze iz jetre, a drugi patofiziološki mehanizam odnosi se na poboljšanje funkcije  $\beta$ -stanica uslijed pojačane sekrecije crijevnih inkretina (GLP-1). Naše je ispitivanje također potvrdilo smanjenje HOMA-IR i poboljšanje glikemije.

Schauer i sur. (175) objavili su rezultate kliničkog ispitivanja u kojem je bilo uključeno 60 bolesnika, u dobi od 30 do 60 godina s ITM  $> 35\text{kg/m}^2$ , a koji su bolovali najmanje pet godina od šećerne bolesti tip 2. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine. Jedna skupina liječena je konvencionalnom medikamentom terapijom za šećernu bolest tip 2, dok je druga skupina bolesnika bila podvrgnuta dvjema vrstama barijatrijskog zahvata LABG i RYGB. Nakon dvije godine praćenja potvrđeno je da je kirurško liječenje efikasnija metoda u liječenju šećerne bolesti tip 2 od medikamentne terapije. Istraživanje je potvrdilo da je postoperativni gubitak tjelesne mase kod bolesnika s LABG razlog bolje regulacije glikemije, međutim nije bilo pozitivne korelacije između glikemije natašte i gubitka tjelesne mase kod bolesnika kojima je učinjen RYGB. Kod bolesnika s učinjenom RYGB-om očito se radi o drugim mehanizmima regulacije glikemije.

Meta analiza kliničkih ispitivanja koja je analizirala rezultate različitih barijatrijskih zahvata potvrdila je da barijatrijsko liječenje debljine poboljšava glikemiju i reducira kardiovaskularni rizik. U 78% bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 kojima je postavljena LABG, te 80% bolesnika kojima je učinjen RYGB, a čak 95% bolesnika s učinjenom biliopankreatičnom „diverzijom“ došlo je do remisije šećerene bolesti tip 2 (176).

Hiperglikemija nestaje puno brže nakon barijatrijskih kirurških zahvata, ali točni mehanizmi kojima dolazi do smanjenja razine glikemije u plazmi još uvijek nisu dovoljno razjašnjeni.



U istraživanju koje je provedeno u razdoblju od 2005. do 2009. godine Lee i sur. (177) ustanovili su kod 205 (124 žene, 81 muškarac) adipoznih bolesnika, kod kojih je bio predviđen barijatrijski zahvat, povišene vrijednosti C-peptida. Također je uočena jaka povezanost C-peptida s različitim komponentama metaboličkog sindroma. Zbog te činjenice mjerene su vrijednosti C-peptida prije i nakon operacije kod 147 bolesnika kod kojih je učinjen RYGB, te kod 58 bolesnika kod kojih je učinjen restriktivni LSG zahvat ili LABG. Na temelju dobivenih rezultata autori zaključuju da je C-peptid vrijedan pokazatelj za klasifikaciju dijabetesa, a ujedno i za prognozu i uspješnost samog barijatrijskog zahvata. Kod bolesnika koji su imali vrijednosti C-peptida  $> 9$  ng/ml, remisija šećerne bolesti nakon RYGB bila je oko 94,8%, a kod bolesnika sa restriktivnim zahvatima 76,9%. Bolesnici koji su prije početka imali vrijednosti C-peptida  $< 3$  ng/ml uspješnost je bila znatno manja. Šećerna bolest je regredirala kod 78,2% bolesnika s želučanom premosnicom, a 33,3% kod bolesnika sa restriktivnim zahvatom. Iz ovog ispitivanja zaključuje se da bi u preoperativnoj obradi bolesnicima sa šećernom bolesti tip 2 trebalo odrediti razine C-peptida jer bi se na temelju tih vrijednosti mogla predvidjeti uspješnost zahvata i remisije šećerne bolesti.

U našem istraživanju također smo svim bolesnicima određivali razinu C-peptida prije operacije i u kontrolama. Međutim, mi nismo našli značajne promjene u koncentraciji C-peptida tijekom praćenja. Ispitanici liječeni BIB-om su imali značajno veće vrijednosti C-peptida u odnosu na ispitanike liječene RYGB. No u BIB skupini sveukupno gledano, nije došlo do značajne promjene koncentracije C-peptida. Iako su ispitanici u kojih je postignut uspjeh nakon 6 mjeseci imali značajno niže koncentracije C-peptida, povezanost nije nađena kada je uspjeh definiran nakon 12 mjeseci. U ispitanika u LABG skupini, nije nađeno značajnih promjena u koncentraciji C-peptida, niti je bilo razlika u C-peptidu prema uspjehu liječenja. Nije nađena značajna promjena C-peptida u LSG i RYGB skupini.

Unatoč izuzetno velikom broju kliničkih ispitivanja koja su proučavala vezu između gubitka tjelesne mase i promjene u razinama hormona, vrlo je malo onih koji su se bavili proučavanjem hormona rasta i gubitka tjelesne mase, pogotovo kod adipoznih bolesnika kod kojih je učinjen barijatrijski zahvat ili pak ugrađen intragastrični balon.

Naše kliničko ispitivanje, proučavajući dostupnu literaturu i znanstvene članke, jedno je od rijetkih istraživanja koje je pokušalo, barem djelomično, odgovoriti na pitanje što se događa s HR-a na dan operacije, mjesec dana, šest i 12 mjeseci nakon barijatrijske operacije i u kakvoj

je korelaciji s gubitkom tjelesne mase kod adipoznih bolesnika. Naša je pretpostavka bila da je HR u pozitivnoj korelaciji s gubitkom tjelesne mase, obzirom da su i neka istraživanja pokazala da nakon gubitka tjelesne mase bilo dijetom ili nakon operacijskog barijatrijskog zahvata dolazi do porasta njegove sekrecije (178). Međutim, bilo je i onih ispitivanja kod koji su se vrijednosti HR vrlo malo mijenjale (179).

Dosadašnja su istraživanja pokazala da je sekrecija HR u pretilih osoba oslabljena (180). Postoje klinička ispitivanja koja su potvrdila da je u pretilih osoba ukupna dnevna sekrecija HR čak četiri puta manja od ljudi koji nisu pretili. Jednako tako smanjen je i njegov poluživot (73). Nakon kombinirane primjene GHRH i GHRP-6 kod pretilih dolazi do značajnog porasta sekrecije HR-a, pa se smatra da kod adipoznih osoba somatotropne stanice hipofize nisu atrofične, nego se radi o funkcionalnom poremećaju. Također je poznato kako snižena produkcija HR u adipoznih ljudi može pridonijeti održavanju debljine.

U našem je istraživanju gubitkom tjelesne mase koncentracija HR značajno porasla tijekom praćenja i to podjednako u sve četiri skupine. Razina HR značajno je porasla u prvom, trećem, šestom i 12. mjesecu u odnosu na početak, no najveći porast zabilježen je u šestom mjesecu.

U BIB skupini zabilježen je značajan porast HR već u prvom i trećem mjesecu, no porast je bio najizraženiji u šestom mjesecu (Slika 34), potom je došlo do značajnog pada u 12. mjesecu. Ispitanici kod kojih je postignut uspjeh liječenja nakon šest mjeseci imali su značajniji porast HR, a isto je nađeno i za uspjeh nakon 12 mjeseci (Slika 35).

Ispitanici u LAGB skupini u kojih je postignut terapijski uspjeh imali su također veći porast HR, no nije dosegao statističku značajnost.

U LSG skupini zabilježen je značajni trajni porast koncentracije HR koji je bio najizraženiji u 12. mjesecu. Zanimljivo, ispitanici u kojih je postignut uspjeh liječenja nakon 12 mjeseci su imali značajno manji HR (Slika 37).

Porast HR bio je značajan i u RYGB skupini tijekom svakog posjeta, no najizraženiji je bio porast u šestom mjesecu. Suprotno LSG skupini, ispitanici s većim porastom HR su imali bolji uspjeh (Slika 38).

U ovom smo ispitivanju također uočili smanjenje razine inzulina, a prije samog porasta razine hormona rasta, što se uklapa u teoriju prema kojoj je pretilost kliničko stanje slično deficijenciji ili nedostatku HR. Očito je da hiperinzulinemija tj. inzulin, izravno djelujući na

hipofizu, smanjuje razinu HR (181). Naši rezultati pokazuju da smanjenje inzulinske rezistencije i razine inzulina imaju ključnu ulogu potičući lučenje HR, te uzrokujući promjene u metaboličkom profilu. Također smo zabilježili da se smanjenje inzulina i porast razine HR događa brže u morbidno pretilih bolesnika, što naglašava ulogu mase masnog tkiva u promjeni metaboličkih parametara (smanjenju glikemije i poboljšanju lipidnog statusa).

Kod svih bolesnika analizirali smo i promjene u koncentracijama leptina nakon pojedinog barijatrijskog zahvata. Poznato je da su leptin i inzulin hormoni koji sudjeluju u dugoročnoj regulaciji uzimanja hrane, te u kontroli energetske homeostaze. Inzulin stimulira produkciju leptina iz masnog tkiva, većinom preko ulaska glukoze u stanicu i njezina metabolizma (182, 183, 184, 185). Našim smo ispitivanjem potvrdili da se razina leptina i inzulina smanjuje gubitkom tjelesne mase, odnosno gubitkom masnog tkiva.

Leptin je protein koji nastaje u masnom tkivu i inhibira ektopično nakupljanje masti, čime se sprječava disfunkcija i apoptoza  $\beta$ -stanica uslijed djelovanja citokina i masnih kiselina. Dokazano je da na  $\beta$ -stanicama gušterače postoje receptori za leptin, te da aktivacija receptora izravno inhibira izlučivanje inzulina iz stanica. Mnoge studije pokušale su objasniti na koji način leptin djeluje na  $\beta$ -stanice, ali su rezultati bili kontroverzni. Dokazano je da leptin štiti  $\beta$ -stanice gušterače od lipotoksičnosti kod štakora, te suprimira ekspresiju gena (dugoročni učinak) i izlučivanje inzulina, kao i transport glukoze u  $\beta$ -stanice gušterače (186). Leptin djeluje centralnim i perifernim mehanizmima u regulaciji metabolizma glukoze, a također djeluje i na  $\beta$ -stanice gušterače vezujući se za svoje receptore. Leptin u sklopu raznolikosti signalnih puteva može utjecati na masu  $\beta$ -stanica utječući na proliferaciju, apoptozu ili veličinu stanica. Zbog ovakvog djelovanja leptin bi mogao doprinijeti smanjenoj funkciji  $\beta$ -stanica u pretilih bolesnika (186).

Geloneze B. i sur. (182) objavili su rezultate kliničkog ispitivanja u kojem su pokušali naći vezu između razine leptina, ITM-a i inzulina za vrijeme mršavljenja kod pretilih bolesnika s urednim vrijednostima glukoze, oštećenom tolerancijom i povišenim vrijednostima glukoze. U ispitivanje su uključili 43 morbidno pretila pacijenata (ITM 42-75 kg/m<sup>2</sup>) kojima je učinjen RYGB. Bolesnici su bili podijeljeni u 3 skupine: 21 bolesnik je imao uredne vrijednosti glikemije, 12 oštećenu toleranciju glukoze i 10 šećernu bolest tipa 2. Leptin, inzulin, glukoza, lipidi i mokraćna kiselina mjereni su na početku i 2, 4, 6, i 12 mjeseci nakon operacije. ITM se sa 54,1 ± 9,1 smanjio na 34,6 ± 6,3 kg/m<sup>2</sup> u svim skupinama na sličan način. Jednako kao i

u našem ispitivanju koncentracija leptina se smanjila. Leptin se smanjio s  $73,9 \pm 8,7$  na  $16,9 \pm 10,2$  ng/ml i bio je snažno povezan s ITM tijekom jedne godine praćenja ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ). Potvrđena je pozitivna korelaciju između leptina i glukoze, triglicerida, mokraćne kiseline i inzulina. Potvrđena je i jaka veza između leptina i ITM nakon operacije, a ITM je bila glavna odrednica smanjenja leptina. U bolesnika s normalnim vrijednostima glikemije i oštećenom tolerancijom glukoze razine inzulina i metaboličkih parametara bile su u korelaciji s promjenama razine leptina, a kod bolesnika sa šećernom bolešću tip 2 nije nađena korelacija s promjenama u razinama leptina. Pories W. J. i sur. (188) dokazali su da je RYGB učinkovitija metoda i od restriktivne „ventricular banding gastroplasty“ želuca pogotovo kod bolesnika koji su ovisnici o slatkoj hrani u regulaciji glikemije. RYGB bolesnici imaju značajno više vrijednosti inzulina 15 minuta nakon jela, što može djelomično objasniti i poboljšanje glikemije. Rano i povećano izlučivanje inzulina vjerojatno je posredovano direktnim djelovanjem hrane na jejunum i pojačanog izlučivanja GLP-1 (189, 190).

U našem su istraživanju nađene najveće razlike među skupinama i tijekom praćenja upravo u koncentracijama leptina (Slika 39), te je poput navedenog istraživanja Geloneze B. i sur. također potvrđena jaka veza između leptina i ITM-a. Jednako tako razina se leptina značajno smanjivala gubitkom tjelesne mase u svakom intervalu, a najveće smanjenje zabilježeno je u 12. mjesecu. BIB skupina je imala značajno veće vrijednosti leptina u odnosu na LAGB, LSG i RYGB skupinu. Koncentracija leptina se značajno smanjila u BIB skupini. Smanjenje je bilo zabilježeno prilikom svake kontrole u odnosu na početne vrijednosti, no najznačajnije je bilo u šestom mjesecu. Ispitanici u BIB skupini koji su postigli uspjeh nakon 6 mjeseci su imali niže koncentracije leptina (Slika 40), a koje su bile u skladu s padom ITM (Slika 41).

U ispitanika u LAGB skupini nije nađeno statistički značajnih promjena leptina, niti razlika s obzirom na uspjeh terapije.

U LSG skupini zabilježen je značajan pad koncentracije leptina prilikom svake kontrole, no najveći pad je zabilježen u 12. mjesecu. Ispitanici u kojih je postignut uspjeh su imali nešto niže koncentracije leptina (Slika 42).

U RYGB skupini zabilježen je konstantan pad koncentracije leptina za vrijeme svake kontrole u odnosu na početne vrijednosti, no najizraženiji pad bio je u 12. mjesecu, međutim nije bilo razlika s obzirom na uspjeh terapije.

I druga klinička ispitivanja, poput našeg, dokazala su da je razina leptina značajno niža nakon operacije i da je čvrsto povezana sa smanjenjem ITM-a, opsegom struka i postotkom gubitka ekscesne tjelesne mase (EWL). Dokazano je sniženje razine leptina kod bolesnika kod kojih je učinjen RYGB uspoređujući ih s bolesnicima prije operativnog zahvata, bolesnicima s normalnom tjelesnom masom, prekomjernom i morbidnom tjelesnom masom (191, 192).

Busetto L. i sur. (193) su između 113 pretilih bolesnika s LAGB analizirali 16 bolesnika s visokim početnim vrijednostima grelina koje su pratili kroz dvije godine, a kod kojih nije bilo razlike u gubitku tjelesne mase, u odnosu na bolesnike s urednim vrijednostima grelina. Iako su autori zaključili da visoke vrijednosti grelina na početku liječenja nemaju utjecaj na gubitak tjelesne mase, našim je istraživanjem potvrđena negativna korelacija između koncentracije grelina i tjelesne mase.

Grelina stimulira uzimanje hrane potičući izlučivanje oreksigenih neuropeptida u hipotalamusu i u arkuatnoj jezgri. Lonetti F. i sur. (194) u svom su kliničkom ispitivanju također uspoređivali razine grelina u plazmi i promjene kod bolesnika kojima je učinjen RYGB ili LAGB zahvat, te ih usporedili s kontrolnim skupinama pretilih bolesnika i bolesnika s urednom tjelesnom masom. Dokazali su da je razina plazmatskog grelina značajno niža kod bolesnika s RYGB u odnosu na bolesnike kojima je postavljena LAGB, ali ukupno gledajući kod obje kirurške metode razina grelina je niža, nego kod bolesnika s urednom tjelesnom masom i bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom. Slične smo rezultate dobili u našem istraživanju. U ovoj je studiji dokazano da je samo kod pretilih bolesnika nakon obroka nađena negativna korelacija između inzulina natašte i razine grelina, dok je razina inzulina kod operiranih bolesnika bila fiziološka, što znači da nije nađena korelacija između inzulina natašte i grelina.

Langer FB. i sur. (195) pronašli su značajno sniženje razine grelina kod bolesnika s učinjenom LSG, kojima je odstranjen dio sluznice želuca odgovoran za proizvodnju grelina. Razina grelina kod bolesnika s LAGB nije se mijenjala neposredno nakon operacije, Tek je nakon mjesec dana, te nakon šest mjeseci došlo do porasta razine plazmatskog grelina.

Analizirajući promjene razine grelina i leptina, gubitkom tjelesne mase, kod 30 žena s  $ITM > 40 \text{ kg/m}^2$  kod kojih je učinjena LSG ili RYGB Terra X i sur. (196) sukladna su našim saznanjima da leptin i grelin imaju značajnu ulogu u regulaciji metabolizma i apetita kod pretilih osoba. Razina leptina je bila niža u odnosu na vrijednosti prije operacije, dok su

razine grelina bile više 12 mjeseci nakon operacije gubitkom tjelesne mase. Glukoza natašte, inzulin i inzulinska rezistencija nakon operacije su također bile smanjenje. HDL-kolesterol je umjereno porastao, a trigliceridi su se snizili. Gubitak tjelesne mase bio je jednak u oba zahvata. Jedina značajna razlika bila je veće sniženje LDL-kolesterola kod bolesnika kod kojih je učinjen RYGB. Slični rezultati u promjenama koncentracije grelina, leptina i inzulina dobiveni su i u našem istraživanju.

Međutim, postoji i nekoliko ispitivanja u kojih su mjerene razine grelina nakon barijatrijskih zahvata, a koja su dala proturječne rezultate (197). Prethodna istraživanja su pokazala da se razina grelina smanjuje kada se mjeri odmah nakon barijatrijske restriktivne operacije ili kod bolesnika sa stabilnom tjelesnom masom. U operiranih bolesnika koji su u fazi aktivnog mršavljenja pronađene su povišene koncentracije grelina. Obzirom da grelin djeluje u dugotrajnoj regulaciji tjelesne mase za očekivati je da će njegova koncentracija rasti tijekom aktivnog gubitka mase, kao dio kompenzatornog mehanizma, te se u tom smislu može objasniti njegov porast (198, 199, 200).

Većina je kliničkih ispitivanja potvrdila da je dijetom izazvan gubitak tjelesne mase povezan s povišenjem razine grelina, a proporcionalan sa smanjenjem ITM-a (134, 203). Stoga ne iznenađuju rezultati našeg istraživanja u kojem je dokazan porast grelina samo u BIB i LABG skupini ispitanika kod kojih nije promijenjena veličina želučane sluznice i početnog dijela probavnog trakta.

Iako se zna da je barijatrijska kirurgija sveukupno uspješna metoda u dugoročno održivom gubitku mase (163), postoje određene individualne razlike u gubitku mase nakon zahvata. Primjerice, 15 - 20% bolesnika gotovo uopće ne izgubi na masi te je u tih bolesnika često potrebno ponavljati zahvat (204). Gubitak mase nakon 6-mjesečnog liječenja intragastričnim balonom je znatno manje impresivan. U otprilike 50% bolesnika se postigne zadovoljavajući gubitak na masi nakon 6 mjeseci, a nakon vađenja balona samo njih 25% i dalje zadovoljavajuće gubi na masi (205). Obzirom na navedeno korisno bi bilo prepoznati bolesnike kod kojih barijatrijska kirurgija neće polučiti zadovoljavajuće rezultate, kako bi se u navedenih bolesnika rano počele koristiti i druge metode mršavljenja poput redukcijske dijeta, medikamentozne terapije ili psihoterapije.

Stoga smo ovim istraživanjem pokušali pronaći prognostičke čimbenike pomoću kojih bi se moglo odrediti koja je barijatrijska metoda najoptimalnija za određenog pacijenta. Do sada

provedene studije otkrile su nekoliko prognostičkih čimbenika koji pozitivno koreliraju s dugoročnim gubitkom na masi: dob, preoperativni gubitak na masi, početni indeks tjelesne mase, prehrambene navike, postojanje depresije, želja za promjenom prehrambenih navika i intenziviranjem tjelesne aktivnosti (204 - 214). Zna se da gubitak mase nakon prvog mjeseca liječenja BIB-om i LAGB-om, te gubitak mase nakon trećeg mjeseca u bolesnika s učinjenim LSG pozitivno koreliraju s dugoročnim gubitkom na masi (215).

U našem istraživanju HOMA $\beta$  je u skupini BIB ispitanika u prvom mjesecu negativno korelirala s EWL u šestom mjesecu, dok je HOMA $\beta$  u trećem mjesecu negativno korelirala s uspjehom nakon 12 mjeseci. Iz toga se može zaključiti da bi HOMA $\beta$  mogla biti potvrđena kao prognostički čimbenik uspjeha liječenja BIB-om, i to uz osjetljivost 75,8% i specifičnost 100,0%.

HR je pozitivno korelirao s EWL, a leptin negativno u BIB skupini, međutim povezanost HR je nestala nakon korekcije za HOMA $\beta$ , a povezanost leptina je nestala nakon korekcije za EWL u prvom i trećem mjesecu. Istraživanjem smo zaključili da porast hormona rasta ovisi o padu inzulinske rezistencije, a pad leptina o gubitku na tjelesnoj masi.

Istraživanjem smo pronašli da kod naših bolesnika s LAGB grelin nije neovisni prognostički čimbenik, već ovisi o gubitku na tjelesnoj masi tijekom prvog mjeseca. Međutim, smatramo da je najveći doprinos ovog istraživanja činjenica da smo u LSG skupini bolesnika našli snažnu pozitivnu korelaciju grelina prije početka liječenja i EWL nakon 6 mjeseci i 12 mjeseci liječenja, te da su bazalne vrijednosti grelina u biti neovisni prognostički čimbenik uspjeha u ispitanika liječenih LSG metodom uz osjetljivost 81,8% i specifičnost 100,0%. Prema našem iskustvu, bolesnici s koncentracijom grelina većom od 664 pg/ml trebali bi se liječiti LSG metodom, pošto će većina tih bolesnika postići uspjeh.

Ovim istraživanjem potvrdili smo činjenicu da bi endokrinolozi trebali imati jednu od glavnih uloga ne samo u dijagnosticiranju i odabiru, već i u kontroliranju bolesnika nakon samog barijatrijskog zahvata. I to ne zato da bi se izbjegle eventualne komplikacije, već zato što smo analizirajući razine i promjene leptina, grelina, HR, HOMA IR, HOMA $\beta$  i EWL-a, pronašli čimbenike koji bi nam mogli pomoći i u određivanju vrste barijatrijskog zahvata za svakog pojedinog bolesnika. Jednako tako pronašli smo prognostičke čimbenike uspjeha za barijatrijske zahvate BIB, LSG i LAGB, ali ne i značajnu povezanost metaboličkih hormona i uspjeha liječenja bolesnika s RYGB zahvatom. Stoga su svakako potrebna daljnja istraživanja

jer vrijeme i točne promjene, kao i utjecaj na poboljšanje metaboličkih parametara kod barijatrijskih zahvata još uvijek nisu dovoljno istraženi.



## **6. ZAKLJUČAK**

1. U istraživanju je kod svih ispitanika došlo do smanjenja koncentracije inzulina i smanjenja inzulinske rezistencije (HOMA IR), te do porasta tj. poboljšanja funkcije  $\beta$ -stanica gušterače (HOMA $\beta$ ).
2. HOMA IR i HOMA  $\beta$  u prvom i trećem mjesecu su neovisni prognostički čimbenici gubitka tjelesne mase u šestom i 12.om mjesecu u ispitanika liječenih BIB metodom.
3. HOMA  $\beta$  značajno je porasla u LSG skupini, stoga je LSG metoda koja se treba koristiti kao prvi izbor liječenja u adipoznih bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2.
4. Značajan porast HR zabilježen je u svim skupinama, no najveći porast koncentracije HR imali su ispitanici u RYGB skupini. HR u prvom mjesecu je pozitivno korelirao s EWL u BIB skupini, međutim ta je povezanost HR nestala nakon korekcije za HOMA $\beta$ . Porast HR ovisi o padu inzulinske rezistencije, te HR nije neovisni prognostički čimbenik gubitka na masi.
5. Koncentracija leptina se značajno smanjila u svim skupinama. Smanjenje leptina posljedica je gubitka tjelesne mase i nije prognostički čimbenik uspjeha liječenja.
6. Koncentracija grelina je značajno porasla u BIB i LAGB skupini gubitkom tjelesne mase, a nije nađeno promjene koncentracije grelina u LSG i RYGB skupinama.
7. Koncentracija grelina prije početka liječenja u ispitanika liječenih LSG metodom izvrstan je prognostički čimbenik uspjeha liječenja (osjetljivost 81.8% i specifičnost 100.0%).
8. Bolesnici s koncentracijom grelina većom od 664 pg/ml trebali bi se liječiti LSG metodom, pošto će kod svih bolesnika doći do uspjeha liječenja.

## **7. LITERATURA**

1. Jelčić J, Baretić M, Koršić M. 4. smjernice o dijagnostici i liječenju debljine. Liječ Vjesn 2010; 132: 269-71.
2. DW, James WP (2005). „Obesity“. Lancet 366 (9492); 1197–209.
3. Haslam D. Obesity: medical history. Obes Rev 2007; 8(1):31-6
4. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. International Medical Publishing, 1998. Inc. ISBN 1-58808-002-1. Dostupno na <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/0b-gdlns.pdf>
5. Bjuruful P. Atherosclerosis and body-build with special reference to size and number of subcutaneous fat cell. Acta Med Scand 1959; 166(349):1.
6. Hirsch J, Knittle JL, Salans LB. Cell lipid content and cell number in obese and nonobese human adipose tissue. J clin Invest 1996; 45:1023
7. Hirsch J, Knittle JL. Cellularity of obese and nonobese human adipose tissue. Fed Proc 1970;1516.
8. Bjontrop P, Sjostrom L. Number and size of adipose tissue fat cells in relation to metabolism in human obesity. Metabolism 1971; 20:703.
9. Malnick SDH, Knobler H. The medical complications of obesity. Q J Med 2006;99:565-79.
10. Redinger RN. Patophysiology of Obesity and its Clinical Manifestation. Gastroenterol Hepatol 2007;3(11):856-62
11. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. Arch Intern Med 2002;162(18):2074-9.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw I. Metabolic syndrome – new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006;23(5):469-80.
13. Stevens J, Cai J, Panuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. N Eng J Med 1998;338:1-7.
14. Berentzen TL, Jakobsen MU, Halkjaer J, Tjonneland A, Overvad K, Sorensen TI. Changes in waist circumference and mortality in middle-aged men and women. PloS One 2010;5(9):469-80.
15. World Health Organization. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization; 2002.

16. World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic. WHO Technical report Series, No.894. Geneva: World Health Organization; 2000.
17. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55.
18. Centers for Disease Control and Prevention. State-specific prevalence of obesity among adults - United States: 2005. *Morbidity and mortality weekly report* 2006;55:985-8.  
Dostupno na: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5536a1.html>.
19. Berghoefer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a prevalence from a prevalence from a prevalence from a prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:200,doi:10.10.1186/147-2458-8-200.
20. Musić Milanović S, Ivičević-Uhernik A, Fišter K. Health behavior factors associated with obesity in the adult population in Croatia: results from the Croatian Adult Health Survey. *Coll Antropol* 2009;33(Suppl 1):S67-73.
21. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352:11.
22. Kahn HS, Cheng YJ. Longitudinal changes in BMI and as an life expectancy estimating index among men and women in the United States. *Int J Obes (London)* 2008;32:136-43.
23. WHO. Obesity and overweight, 2009; 2.IDF. Diabetes Atlas 2<sup>nd</sup> Edition, 2003;3. NAASO. *Arch Intern Med* 2000;160:898-904.
24. Gall LV. Managing obesity and diabetes. London: Science Press Ltd.; 2003.
25. Rossner S. Obesity: the disease of the twenty first century. *Int J Obesity* 2002;26(Suppl 4):S2-4.
26. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical report Series, No.894. Geneva: World Health Organization; 2000.
27. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J et al. Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes* 2004; 28 (Suppl 3): S29-S36.
28. Wilding JPH. Pathophysiology and aethyology of obesity.U: Obesity. The Medicine Publishing Company; 2003:1-4.
29. Rosenheck R. Fast food consumption and increased caloric intake: a systematic review of a trajectory towards weight gain and obesity risk. *Obes Rev* 2008;9.

30. Flegal KM, Carrol MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288(14):1723-27.
31. Redinger RN. Pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol* 2007;3(11):856-62.
32. Pi-Sunyer FX. The obesity Epidemic: Pathophysiology and Cosequences of Obesity. *Obes Res* 2002;10:97-104.
33. Rosenheck R. Fast food consumption and increased caloric intake: a systematic review of a trajectory towards weight gain and obesity risk. *Obes Rev* 2008;9(6):535-47.
34. Vioque J, Torres A, Quiles J. Time spent watching television, sleep duration and obesity in adults living in Valencia, Spain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(12):1683-88.
35. WHO. Physical Inactivitiy: A Global Public Health Problem. Dostupno na: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_inactivity/en/index.html](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_inactivity/en/index.html).
36. Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev* 2007;29:49-61.
37. Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and patophysiology of human obesity. *Annu Rev Med* 2003;54:453-71.
38. Cahill GF jr.: Alterations in fat metabolism induced by steroids. U Mills LC, Moyer JH/eds/. *Inflammation and disease of connective tissue*. Philadelphia, Saunders. 1961; 381.
39. Rudman D, Di Girolamo M. : Effect of adrenal cortical steroids on lipid metabolism. U Christy NP /edd/. *The human adrenal cortex*, Harper-Row publishers NY, Evanston, San Franciso, London, 1971, 241
40. Vague J, Rubin P, Jubelin J, Lamvan G, Anbert F, Wasserman AM, Fondarai J. u *The regulation of adipose tissue mass*. EDs. Vague J, Boyer J. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1974; 312.
41. Zjačić-Rotkvić V: Vrijednosti plazmatskog imunoreaktivnog inzulina u poremećajima tolerancije ugljikohidrata, Magistarski rad, Zagreb, 1977.
42. Karam JH, Grodsky GM, Foraham PH. Excessive insulinresponse to glucose in obese subjects as mesasured by immunochemical method. *Diabetes* 1963;12:197.
43. Perley M, Kipnis DM: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and non diabetic subjects. *Diabetes* 1966;15:867.
44. Luft R, Cerasi E, Anderson B. Obesity as an additional factor in the pathogenesis of diabetes. *Acta Endocr. /Kbh./1968; 59:344.*

45. Sekso M, Zjačić Rotkvić V., Solter M, Čabrijan T. Dijagnostika i terapija organskog hiperinzulinizma. Anali KB "Dr. M. Stojanović" 1976;15:237.
46. Burman KD, Ousman YH, Devdhar MR. Endocrine function in obesity. 2009. Dostupno na: [www.endotext.org](http://www.endotext.org).
47. Bray GA, Gallagher TF jr. Manifestation of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:301-30.
48. Williams G, Fruehbeck G, ur. Obesity: Science to practise. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009.
49. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-9.
50. Williams G, Bing C, Cai XY et al. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav* 2001; 74: 683-701.
51. Greenfield JR, Campbell LV. Role of the autonomic nervous system and neuropeptides in the development of obesity in humans: target for therapy. *Curr Pharm Des* 2008;14(18):1815-20.
52. Bjorntorp P. Neuroendocrine factors in obesity. *J endocrinol* 1997;155:193-95.
53. Ahima RS, Flier JS: Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413.
54. Brennan AM, Mantzoro CS. Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology-emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(6):318-27.
55. Margetic S, Gazzola C, Peg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(11):1407-33.
56. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
57. Baratta M. Leptin - from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit.* 2002; 8: RA282-92.
58. Caro JF. Obesity pathophysiology. U: AccessScience, Mc Graw-Hill Companies, 2000.
59. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60
60. Murray CD, Kamm MA, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin for the gastroenterologist: history and potential. *Gastroenterology* 2003; 125: 1492-502.

61. Pi-Sunyer FX. The obesity Epidemic: Pathophysiology and Cosequences of Obesity. *Obes Res* 2002;10:97-104.
62. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M. Plasma ghrelin leveles in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 240-4
63. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145: 669-73.
64. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS . Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56: 203-6.
65. Bagnasco M, Kalra PS, Kalra SP. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted ats. *Endocrinology* 2002; 143: 726-9.
66. Di Marzo V. The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51(8):1356-67.
67. Ranabir S, Reetu K. „Stress and hormones“. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15 (1): 18–22.
68. „GH1 growth hormone 1 (Homo sapiens)-Gene“. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.
69. „GH2 growth hormone 2 (Homo sapiens)-Gene“.National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.
70. Binder G, Wittekindt N, Ranke MB (February 2007). „Noonan Syndrome: Genetics and Responsiveness to Growth Hormone Therapy“. *Horm Res* **67** (Suppl): 45–49.
71. King MW (2006). „Structure and Function of Hormones: Growth Hormone“. Indiana State University. Retrieved 2008-01-16.
72. Pasqualli R, Vicennat V, Cacciari M, Pagotto U. The hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activitiy in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2006;1083(1):111-28.
73. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes* 1999;23:260-71.
74. Cordido F, Penalva A, Dieguez C. Massive geowth hormone discharge in obese subjects after the combined administration of gH-releasing hormone and GHRP-6: evidence for marked somatotroph secretory capability in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;96:819.



75. Mlinar B, Marc J, Janež A, Pfeiffer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chem* 2007;375(1-2):20-35.
76. Ozata M, Dieguez C, Casanueva FF. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels; a study in human leptin deficiency patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:312-6.
77. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:174-8.
78. Cordido F, Fernandez T, Martinez T, Penalva A, Peino R, Casanueva FF. Effect of acute pharmacological reduction of plasma free fatty acids on growth hormone (GH) releasing hormone-induced GH secretion in obese adults with and without hypopituitarism. *J Clin Endocrinol, Metab* 1998;83:4350-4.
79. Insulin Basics. Dostupno na <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/medication/insulin/insulin-basics.htm>
80. Amy Hess-Fischi. What is insulin?  
Dostupno na: <http://www.endocrineweb.com/conditions/type-1-diabetes/what-insulin>
81. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
82. Mcauley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temle LA i sur. Diagnosing Insulin Resistance in General Population. *Diabetes care* 2001;24:460-4.
83. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
84. Granberry MC, Fonseca VA. Insulin resistance syndrome: options for treatment. *South Med J* 1999;92:2-15.
85. Greenfield JR, Campbell LV. Insulin resistance and obesity. *Clin Dermatol* 2004;22:289-95.
86. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
87. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
88. Ktosis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010;33(5):386-93.

89. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-35
90. Cicuttini FM, Spector TD. Obesity, arthritis and gout. U:Bray GA, Bouchard C, James WPT, ur. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker Inc. 1998;741-52.
91. Vainio H, Bianchini F. International agency for cancer handbook of cancer prevention. Vol 6. Weight control and physical activity. Lyon:IARC,2002.
92. James WPT, Jackson-Leach R, Ni Hhurchu C at al. Overweight and obesity (high BMI). U: Ezzati M, Lopes Ad, Rodgers A, Murray CJD, ur. *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*, Vol 1. Geneva: WHO 2004:497-596.
93. World Health Organisation:2006. Fact sheet No 311- Obesity and overweight. Dostupno na <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
94. World Health Organisation. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases: report of joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical report series. Geneva: WHO; 2002.
95. 2013 Edition. International Federation. Dostupno na: [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf). Pristupljeno siječanj 17, 2014
96. Watkins J.P et al. *Diabetes and its Management*, Ed. 6. Blackwell Publishing, 2003
97. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
98. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985;103:983-8.
99. King P, Peacock I, Donnelly R. I sur. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Nov; 48(5): 643–648.
100. Benjamin E, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham heart study. *JAMA* 1994;271:840-4.
101. World Health Organization. Fact sheet No 311 – Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization: 2006. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
102. Dwyer JT, Melanson KJ, MS US, Cross P, Wilson M. Dietary Treatment of Obesity. Editors In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A,

- Weickert MO. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Feb 28.
103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278991/#diet-treatment-obes.toc-2-rationale-for-dietary-treatment>
104. Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(1):1-10.
105. Heitmann BL, Lissner L. Dietary underreporting by obese individuals--is it specific or non-specific? *BMJ* 1995 Oct 14;311(7011):986-9.
106. Friedman MA<sup>1</sup>, Brownell KD. Psychological correlates of obesity: moving to the next research generation. *Psychol Bull* 1995 Jan;117(1):3-20.
107. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999 Mar;69(3):373-80.
108. Cognitive-Behavioral Treatment of Obesity: A Clinician's Guide. Zafra Cooper Z., Fairburn CG, Hawker DM.
109. Murphy, Rebecca; Straebler, Suzanne; Cooper, Zafra; Fairburn, Christopher G. (2010). „Cognitive Behavioral Therapy for Eating Disorders“. *Psychiatric Clinics of North America* 33(3):611–27.
110. Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etminan M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes(Lond)* 2007; 31:1567-70.
111. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.
112. „FDA approves weight-management drug Contrave“ (Press release). FDA. 10 September 2014.
113. Plodkowski, Raymond A.; Nguyen, Quang; Sundaram, Umasankari; Nguyen, Loida; Chau, Diane L.; St. Jeor, Sachiko (2009). “Bupropion and naltrexone: a review of their use individually and in combination for the treatment of obesity“. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 10 (6): 1069–1081.
114. Sallet JA, Marchesini JB, Paiva DS, Komoto K, Pizani CE, Ribeiro ML, et al. Brazilian multicenter study of intragastric balloon. *Obes Surg*. 2004; 14:991-8.
115. Genco A, Bruni T, Doldi SB, Forestieri P, Marino M, Busetto L, et al. Bioenterics Intragastric Ballon: The Italian Experience with 2515 Patients. *Obes Surg* 2005; 15: 1161-4.

116. Forlano R, Ippolito AM, Iacobellis A, Merla A, Valvano MR, Niro G, et al. Effect of the BioEnterics intragastric balloon on weight, insulin resistance, and liver steatosis in obese patients. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71:927-33.
117. Donadio F, Sburlati LF, Masserini B, Lunati EM, Lattuada E, Zappa MA, et al. Metabolic parameters after BioEnterics Intragastric Balloon placement in obese patients. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:165-8.
118. Coskun H, Bostanci O, Dilege E, Bozbora A. BioEnterics intragastric balloon: clinical outcomes of the first 100 patients—a Turkish experience. *Obes Surg.* 2008; 18:1154-6.
119. Gostout CJ, Rajan E. Endoscopic treatments for obesity: past, present and future. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34: 143-50.
120. Favretti F, Mazrizio DL, Segato G, Busetto L, Bortolozzi E, Magon A., et al. The Bioenterics intragastric balloon for the nonsurgical treatment of obesity and morbid obesity. In: Schauer PR, Schirmer BD, Brethauer SA, eds. *Minimally Invasive Bariatric Surgery.* New York, Springer 2007: 389-94.
121. Genco A, Cipriano M, Bacci V, Maselli R, Paone E, Lorenzo M, et al. Intragastric balloon followed by diet vs intragastric balloon followed by another balloon: a prospective study on 100 patients. *Obes Surg.* 2010; 20: 1496-500.
122. Lopez-Nava G, Rubio MA, Prados S, Pastor G, Cruz MR, Companioni E, et al. BioEnterics(R) Intragastric Balloon (BIB(R)). Single Ambulatory Center Spanish Experience with 714 Consecutive Patients Treated with One or Two Consecutive Balloons. *Obes Surg* 2010. Mar 20.
123. Saber AA, Elgamal MH, McLeod MK. Bariatric surgery: the past, present, and future. *Obes Surg.* 2008;18:121-8.
124. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2683-93
125. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA* 2002; 288: 2793-96.
126. Mun Ec, Blackburn GL, Matthews JB. Current status of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology* 2001; 120:669-81.
127. Bult J F M, Thijs van Dalen, Muller FA. Surgical treatment of obesity. *European Journal of Endocrinology* (2008) 158 135–145
128. Car Peterko A, Mazul B, Mirošević G, Bekavac Bešlin M. Kombinacija sleeve gastrektomije i mini-gastričnog bypassa u novom Barijatrijskom zahvatu: mini-gastric bypass i proksimalna sleeve gastrektomija. *Acta Clin Croat* 2013 Vol.52 No3.316-320.

129. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: Mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:2608-15.
130. Anthone GJ, Lord RV, DeMeester TR, Crookes PF. The duodenal switch operation for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 2003 ; 238: 618-27.
131. Dixon AF, Dixon JB, O'Brien PE. Laparoscopic adjustable gastric banding induces prolonged satiety: a randomised blind crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 813-9.
132. Deitel M. A synopsis of the development of bariatric operations. *Obes Surg* 2007; 17: 707-10.
133. Dixon AF, Dixon JB, O'Brien PE. Laparoscopic adjustable gastric banding induces prolonged satiety: a randomised blind crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 813-9.
134. Cunneen SA. Review of meta-analytic comparisons of bariatric surgery with a focus on laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2008; 4: S47-55.
135. Shi X, Karmali S, Sharma AM, Birch DW. A review of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2010; 20: 1171-7.
136. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-30.
137. Wang Y, Liu J. Plasma ghrelin modulation in gastric band operation and sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2009; 19: 357-62.
138. Frezza EE, Chiriva-Internati M, Wachtel MS. Analysis of the results of sleeve gastrectomy for morbid obesity and the role of ghrelin. *Surg Today* 2008; 38:481-83.
139. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-years results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg*. 2010; 20: 535-40.
140. Mason EE. Vertical banded gastroplasty. *Arch Surg* 1982; 117: 701-6.
141. Jacobs M, Bisland W, Gomez E, Plasencia G, Mederos R, Celaya C. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a retrospective review of 1- and 2-year results. *Surg Endosc*. 2010; 24: 781-5.
142. Li VK, Pulido N, Fajnwaks O, Szomstein S, Rosenthal R, Martinez-Duarte P. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk

- factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy). *Surg Endosc.* 2009;23:1640-4.
143. Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. *Journal of the American Medical Association.* 2005 1909-1917.
144. L.C.Do Rego Furtado, "Procedure and outcomes of Roux-en-Y gastric bypass", *British Journal of Nursing.* 2010; (19):307-313.
145. Schneider BE, Mun EC. Surgical management of morbid obesity. *Diabetes Care.*2005;28,475-480.
146. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5: 469-75.
147. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J et al. Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes* 2004; 28 (Suppl 3): S29-S36.
148. Waseem T, Mogensen KM, Lautz DB, Robinson MK. Pathophysiology of Obesity: Why surgery remains the most effective treatment. *Obes Surg* 2007; 17: 1389-98.
149. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.
150. Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etminan M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes(Lond)* 2007;31:1567-70.
151. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, et al . Interdisciplinary European Guidelines for Surgery for Severe (Morbid) Obesity. *Obes Surg* 2007;17: 260-270.
152. Dastis NS, François E, Deviere J, Hittelet A, Ilah Mehdi A, Barea M, et al. Intra-gastric balloon for weight loss: results in 100 individuals followed for at least 2.5 years. *Endoscopy* 2009;41:575-80.
153. MacDonald KG Jr. The role of open bariatric surgery. 2004 ABS Consensus Conference. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1:301-3.
154. O' Brien PE. Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1358-65.

155. Savastano S, Di Somma C, Pironello R, Tarantino G at al., Endocrine changes (beyond diabetes) after bariatric surgery in adult life. *Hormon Metab Res* 201 Jan;46(1):59-64
156. Herve J, Wahlen CH, Schaeken A, Dallemagne B, Dewandre JM, Markiewicz S. What becomes of patients one year after the intragastric balloon has been removed? *Obes Surg.* 2005; 15:864-70.
157. Melissas J, Mouzas J, Filis D, Daskalakis M, Matrella E, Papadakis JA, et al. The intragastric balloon - smoothing the path to bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006; 16: 897-902.
158. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
159. Laws A, Reaven GM. Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1993;7:1063-78.
160. Sims EA, Danforth E, Horton ES. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 1973;29:457-96.
161. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Intragastric balloon for treatment resistant obesity: safety, tolerance, and efficacy of 1-year balloon treatment followed by a 1-year balloon-free follow-up. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005;61:19–27.
162. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugeran HJ, Livingston EH, Nguyen NT, Li Z, Mojica WA, Hilton L, Rhodes S, Morton SC & Shekelle PG. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine* 2005;142:547–559.
163. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K & Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2004;292:1724–1737.
164. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lonroth H, Naslund I, Olbers T, Stenlof K, Torgerson J, Agren G & Carlsson LM. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *New England Journal of Medicine* 2007 357 741–752.
165. Dixon JB, Dixon AF, OBrien PE, Improvements in insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. 2003 *Diabetes UK. Diabetic medicine*, 20, 127-134

166. MacDonald KG Jr, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL at al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-depended diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* 1997;1:213-220
167. Dixon JB, Obrien PE. Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1-year after laparoscopic adjustable gastric banding. *Diabetes Care* 2002; 25:358-362
168. Kashyap SR, Daud S, Gastaldelli A, Win H, Brethauer S, at al. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on  $\beta$ -cell function and insulinotropic hormones in severaly obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes(Lond)*. Author manuscript; available in PMC 2010 March 16
169. Carel W. Le Roux, Aylwin JB S, Batterham L. R, at al. Gut hormone profiles following bariatric surgery an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Annals of Surgery*, Volume 243, Num.1, jan.2006.
170. Hage PM, Safadi B, Salti I, Nasraallah M. Role of gut-related and other hormones in the amelioration of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *ISRN Endocrinology* 2012, Article ID 504756, 13 pages
171. L.C.Do Rego Furtado, „Procedure and outcomes of Roux-en-Y gastric bypass“, *British Journal of Nursing*, vol.19, no.5,pp.307-313,2010
172. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surger reveals a role of the proksimal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006; 244:741-9.
173. Dirksen C., Jorgensen NB, Bojsen-Moller KN, Jacobsen SH, at al., Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* (2012) 55:1890-1901.
174. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65
175. Schauer at al. Bariatric surgery vs. intensive medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012,26.March
176. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: sistematic review and metanalysis. *Am J Med* 2009; 122(3):248.e5-256.e5.
177. Lee W-J, Chong K-H, Ser K, Chen J-C, Lee Y-C at al. C-peptide predict the remission of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Sur* 2012; 22:293-298
178. Rigamonti AE, Agosti F, Patrizi A et al., GH responsiveness before and after a 3-week multidisciplinary body weight reduction program associated with an



- incremental respiratory muscle endurance training in obese adolescents. *Hormon Metabol Res* 2014; 46(1):59-64.
179. Clasey JL, Weltman A, Patrie J, Weltman JY, Pezzoli S, Bouchard C. Abdominal visceral fat and fasting insulin are important predictors of 24-hours GH release independent of age, gender and other physiological factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3845-52.
180. Alvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandon-Sanda I, Cordido F. Endocrine function in obesity. *Endocrinol Nutr* 2011;58:422-432.
181. Mirošević G, Nikolić M, Kruljac I, Ljubičić N, Bekavac-Beškin M, Milošević M, Pezo Nikolić B, Supanc V, Budimir I, Vrkljan M. Decrease in insulin resistance has a key role in improvement of metabolic profile during intragastric balloon treatment. *Endocrine (Basingstoke)*. 45 (2014) 2; 331-334.
182. Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA, Pereira SG. Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Obes Surg* 11,693-698.
183. Escobar L, Freire JM, Girón JA, Vázquez JM, Pajares M, Ortego J, et al. Plasma levels of insulin and leptin in patients with morbid obesity and anorexia nervosa after weight loss or gain, respectively. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19: 199-206.
184. Nijhuis J, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. Ghrelin, leptin and insulin levels after restrictive surgery: a 2-year follow-up study. *Obes Surg* 2004; 14: 783-7.
185. Gumbs AA, Modlin IM, Ballantyne GH. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes Surg* 2005; 15: 462-73.
186. Lee Y, Magkos F, Mantzoros, Kang, ES. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic  $\beta$ -cell function. *Metabolism clinical and experimental* 60 (2011)1664-1672.
187. Marroqui L, Gonzalez A, Neco P, Caballero-Garrido E, et al. Role of leptin in the pancreatic  $\beta$ -cell: effects and signaling pathways. *Journal of Molecular Endocrinology* 2012;49,9-17.
188. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995;222:339-350.
189. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238:467-484

190. Clements RH, Gonzales QH, Long CI, et al. Hormonal changes after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus, *Am. Surg.* 2004;70:1-4.
191. Olivan B, Teixeira J, Bose M, et.al. Effect of weight loss by diet or gastric bypass surgery on peptide YY3-36 levels. *World J Surg.* 2011;35:2022-30
192. Brethauer S, Heneghan H, Eldar S, et. al. Early effects of gastric bypass on endothelial function, inflammation and cardiovascular risk in obese patients. *Surg Endosc.* 2011;25:2650-9.
193. Busetto L, Sergi G, Enzi G, Segato G, De Marchi F, Foletto M, et al. Short-term effects of weight loss on the cardiovascular risk factors in morbidly obese patients. *Obes Res* 2004; 12: 1256-63.
194. Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003; 88(9):4227-4231
195. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: Effects on plasma Ghrelin levels. *Obes Surg.* 2005; 15,1024-1029.
196. Terra X, Auguet T, Guiu-Juradon E, Berlanga A, Orellana-Gavalda JM, Hernandez M, et. al. Long-term changes in leptin, chemerin and ghrelin levels following different bariatric surgery procedures: Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2013; 23:1790-1798.
197. Peterli R, Steinert R, Woelnerhanssen B, et. al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg.* 2012; 22(5):740-8
198. Fruhbeck G, Rotellar F, Hernandez-Lizoain JL, et. al. Fasting plasma ghrelin concentrations 6 months after gastric bypass are not determined by weight loss or changes in insulinemia. *Obes Surg.* 2004; 14(9):1208-15.
199. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, et. al. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003;88(4):1594-602.
200. Stratis C, Alexandris T, Vagenas K, et. al. Ghrelin and peptide YY levels after a variant of biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass versus after colectomy: a prospective comparative study. *Obes Surg.* 2006; 16(6):752-8.
201. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrval M et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3177-83.

202. Wang s, Li P, Sun XF, Ye NY, Xu ZK, Wang D. Comparison between laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity: a meta-analysis. *Obes Surg.*2013;23:980-6.
203. Kotzampassi K, Grosomanidis V, Papakostas P, Penna S, Eleftheriadis E. 500 intragastric balloons: what happens 5 years thereafter? *Obes Surg.* 2012;22:896-903.
204. Chevallier JM, Paita M, Rodde-Dunet MH, Marty M, Nogues F, Slim K, Basdevant A. Predictive factors of outcome after gastric banding: a nationwide survey on the role of center activity and patients' behavior. *Ann Surg.* 2007; 246:1034-9.
205. Scozzari G, Passera R, Benvenga R, Toppino M, Morino M. Age as a long-term prognostic factor in bariatric surgery. *Ann Surg.* 2012; 256:724-8; discussion 728-9.
206. Sallet PC, Sallet JA, Dixon JB, Collis E, Pisani CE, Levy A, Bonaldi FL, Cordás TA. Eating behavior as a prognostic factor for weight loss after gastric bypass. *Obes Surg.* 2007; 17:445-51.
207. Averbukh Y, Heshka S, El-Shoreya H, Flancbaum L, Geliebter A, Kamel S, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Depression score predicts weight loss following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2003; 13:833-6.
208. Guajardo-Salinas GE, Hilmy A, Martinez-Ugarte M . Predictors of weight loss and effectiveness of Roux-en-Y gastric bypass in the morbidly obese Hispano-American population. *Obes Surg.* 2008; 18:1369-75.
209. Alami RS, Morton JM, Schuster R, Lie J, Sanchez BR, Peters A, Curet MJ. Is there a benefit to preoperative weight loss in gastric bypass patients? A prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2007; 3:141-5; discussion 145-6.
210. Alger-Mayer S, Polimeni JM, Malone M. Preoperative weight loss as a predictor of long-term success following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2008; 18:772-5.
211. Beth Spitznagel M, Alosco M, Strain G, Devlin M, Cohen R, Paul R, Crosby RD, Mitchell JE, John Gunstad PD. Cognitive function predicts 24-month weight loss success after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9:765-70.
212. Israel A, Sebbag G, Fraser D, Levy I. Nutritional behavior as a predictor of early success after vertical gastropasty. *Obes Surg.* 2005; 15:88-94.
213. Nikolić M, Kruljac I, Mirošević G, Ljubičić N, Supanc V, Pezo Nikolić B, Duvnjak M, Budimir I, Bišćanin A, Vrkljan M, Bekavac Bešlin M, Milošević m. Weight loss after first month of treatment with bariatric surgery and intragastric

baloon:can it predict long-term weight maintainence? Asian Pacific Digestive Week 2013, Shangai. Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol.28, 2013, suppl. 3.



Gorana Mirošević, specijalist interne medicine, subspecijalist endokrinologije i dijabetologije  
Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“  
KBC“Sestre milosrdnice“

Gorana Mirošević rođena je 25.10.1972. u Splitu, udata, majka jednog djeteta. Zaposlena u Zavodu “Mladen Sekso”, KBC”Sestre milosrdnice”. Osnovnu školu završila je u Veloj Luci, a srednju matematičku gimnaziju “MIOC” i Medicinski fakultet u Zagrebu. 2001.g. odradila je pripravnički staž u Domu zdravlja Vela luka. Od 2002.g. do 2006.g. bila je zaposlena kao znanstveni novak u Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Interne klinike u KBC “Sestre milosrdnice”. U periodu od 2006. do 2010. godine specijalizira internu medicinu u KBC ”Sestre milosrdnice”. Od 2010.g. radi kao specijalist interne medicine u Zavodu “Mladen Sekso”, a 2014.g. postaje subspecijalist iz endokrinologije i dijabetologije. 2012.g. upisuje znanstveni doktorski studij “Dentalna medicina” na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. 01.07.2014. obranila je temu doktorata „Prognostički čimbenici uspjeha različitih barijatrijskih zahvata“. Istraživač je i bila je koistraživač u više kliničkih studija koje se bave liječenjem šećerne bolesti i njezinih komplikacija. Član je bolničkog tima za liječenje debljine. Do sada je objavila značajan broj, što znanstvenih što stručnih, radova iz područja endokrinologije, dijabetologije, endokrinološke onkologije i debljine. U više navrata bila je pozvani predavač na domaćim i međunarodnim kongresima. Član je Zbora liječnika Hrvatske, Hrvatskog dijabetološkog društva, Hrvatskog endokrinološkog društva, Hrvatskog društva za liječenje debljine i Hrvatskog društva za endokrinološku onkologiju.

## **9. POPIS RADOVA**

**RADOVI OBJAVLJENI U ČASOPISIMA INDEKSIRANIM U BAZAMA CURRENT CONTENTS I SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED:**

1. Nikolić M, Kruljac I, Kirigin L, **Mirošević G.**, Ljubičić N, Nikolić Pezo B, Bekavac-Bešlin M, Budimir I, Vrkljan M. **Initial weight loss after restrictive bariatric procedures may predict mid-term weight maintenance: Results from a 12-month pilot trial.** *Bariatric Surgical Practice and Patient Care.* Volume 10, Number 2, 2015
2. Nikolić M, Sabol M, Kruljac I, Supanc V, Ljubičić N, Nikolić BP, Bekavac-Bešlin M, **Mirošević G.**, Vrkljan M, Nikolac I.  
**A first case of endoscopic removal of an eroded adjustable gastric band in Croatia.** *Coll. Antropol.* 38 (2014)1:345-348
3. **Mirošević G.**, Nikolić M, Kruljac I, Ljubičić N, Bekavac-Bešlin M, Milošević M, Nikolić BP, Supanc V, Budimir I, Vrkljan M. **Decrease in insulin resistance has a key role in improvement of metabolic profile during intragastric balloon treatment.** *Endocrine.* 2013 Oct 17.
4. Peterko AC, Mazul-Sunko B, **Mirošević G.**, Bekavac-Bešlin M. **Combined sleeve gastrectomy and mini-gastric bypass in a new bariatric procedure of mini-gastric bypass and proximal sleeve gastrectomy,** *Acta Clin Croat.* 2013 Sep;52(3):316-20
5. **Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. ORIGIN Trial** Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):319-28.
6. **n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. ORIGIN Trial** Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, Maggioni AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):309-18.
7. Kruljac I, Pavic I, Matesa N, **Mirošević G.**, Maric A, Becejac B, Ivkic M, Zadravec D, Katinic K, Vrkljan M. **Intrathyroid parathyroid carcinoma with intrathyroidal metastasis to the contralateral lobe: source of diagnostic and treatment pitfalls.** *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2011 Sep;41(9):1142-6.
8. **Position of intragastric balloons in global initiative for obesity treatment.** Nikolić M, Boban M, Ljubičić N, Supanc V, **Mirošević G.**, Nikolić BP, Zjacić-Rotkvić V, Gaćina P, Mirković M, Bekavac-Bešlin M. *Coll Antropol.* 2011 Dec;35(4):1353-62.



9. **Morbidly obese are ghrelin and leptin hyporesponders with lesser intragastric balloon treatment efficiency : ghrelin and leptin changes in relation to obesity treatment.** Nikolic M, Boban M, Ljubicic N, Supanc V, **Mirosevic G**, Pezo Nikolic B, Krpan R, Posavec L, Zjacic-Rotkvic V, Bekavac-Beslin M, Gacina P. *Obes Surg.* 2011 Oct;21(10):1597-604.
10. **Obesity treatment using a Bioenterics intragastric balloon (BIB)-preliminary Croatian results.** Nikolic M, **Mirosevic G**, Ljubicic N, Boban M, Supanc V, Nikolic BP, Zjacic-Rotkvic V, Bekavac-Beslin M, Gacina P. *Obes Surg.* 2011 Aug;21(8):1305-10.
11. **Recurrent hyperparathyroidism: case report.** Bečejac B., Misjak M., Altabas V., Berković M., **Mirošević G.**, Vrkljan M. *Acta Clin. Croat.* 2006, Vol. 45No2 pp.102-108

**SAŽECI OBJAVLJENI U ČASOPISIMA INDEKSIRANIMA U BAZAMA CURRENT CONTENTS I SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED:**

12. Nikolić M, Kruljac I, **Mirošević G**, Ljubičić N, Supanc V, Pezo Nikolić B, Duvnjak M, Budimir I, Bišćanin A, Vrkljan M, Bekavac Bešlin M, Milošević M. **Weight loss after first month of treatment with bariatric surgery and intragastric baloon:can it predict long-term weight maintainence?** *Asian Pacific Digestive Week 2013, Shangai. Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol.28, 2013, suppl. 3.
13. **Mirošević G.**, Kruljac I., Nikolić M., Butorac D., Ljubičić N., Vrkljan M. **Bariatric surgery treatment for type 2 diabetes.** 2 nd EFCC-UEMS European Joint Congress/7th Congress of the croatian Society of Medical Biochemists, Dubrovnik, Croatia, 10-13.10.2012
14. Posavec L., Krpan R., Nikolić M., **Mirošević G.**, Bukovec Megle Ž., Stančić V. **Determing the concentration of the hormone leptin and ghrelin in the treatment of obese people.** 2 nd EFCC-UEMS European Joint Congress/7th Congress of the croatian Society of Medical Biochemists, Dubrovnik, Croatia, 10-13.10.2012
15. Nikolić M., Kruljac I., **Mirošević G.**, Supanc V, Ljubičić N., Pezo Nikolić B., Duvnjak M, Budimir I, Sabol M., Vrkljan M., Bekavac-Bešlin M., Milošević M. **Metabolic parameters, liver function and hepatic steatosis improvement after**

- intagastric balloon treatment.** 20th *United European gastroenterology week, Amsterdam, 2012. Gut* 2012, vol.61, suppl. 3.
16. **Mirošević G.,** Butorac D., Kruljac I., Vrkljan M. **Erythrocytosis and thrombocytosis secondary to hypertestosteronemia caused by ovarian leydig cell tumor.** *14th European Congress of Endocrinology, Florence.* Endocrine Abstracts (2012) 29 P977
17. Nikolić M., **Mirošević G.,** Kruljac I., Vrkljan M., Supanc V., Ljubičić N., Duvnjak M., Budimir I., Pezo Nikolić B., Sabol M., Nikolac I., Bekavac-Bešlin M. **Different metabolic response to intagastric balloon treatment between non-morbid and morbid type of obesity.** *14th European Congress of Endocrinology, Florence.* Endocrine Abstracts (2012) 29
18. Kruljac I, **Mirošević G,** Ljubičić N, Vrkljan M. **Gastric neuroendocrine tumor type 1 associated with autoimmune polyglandular syndrome type 3b: a case report** *9th Annual Eurpean Neuroendocrine tumorSociety Conference, Copenhagen,2012. Neuroendocrinology*
19. Kruljac I., Sulentic P., Berkovic Cigrovski M., Herman Mahecic D., **Mirošević G.,** Ivkic M., Vrkljan M. **A unique case of multifocal intrathyroid parathyroid carcinoma.** *13th European Congress of Endocrinology, Rotterdam. Endocrine Abstracts* (2011) 26 P595
20. Kruljac I., Maric A., Sulentic P., Berkovic Cigrovski M, Herman Mahecic D., **Mirošević G.,** Kastelan D., Vrkljan M. **Multimodal treatment and minimally invasive surgery for 117 pituitary adenomas: a Croatian Pituitary Centre experience.** *13th European Congress of Endocrinology, Rotterdam. Endocrine Abstracts* (2011) 26 P214
21. Pavlović D, Tešija Kuna A, Pavlović N, **Mirošević G.** **Biochemical markers of bone turnover in hemodialysis patients treated with paricalcitol** // Abstracts of the 28th Annual Conference on Peritoneal Dialysis, 14th International Symposium on Hemodialysis, and 19th Annual Symposium on Pediatric Dialysis u: Hemodialysis International 12(2008) (1) / Nissenson, Allen R. (ur.). Columbia: Blackwell Publishing, 2008. 143-144.
22. Katalinić D, **Mirošević G.,** Zjačić Rotkvić V. Octreotide as alternative to surgically adrenalectomy. *8th European Congres of Endocrinology SECC Glasgow 1-5 April 2006*

23. Altabas V., Misjak M., Berković M., **Mirošević G.**, Vrkić N. Effect of thiamazol on bone metabolism in hyperthyreotic premenopausal women. *Bone* 36, S229-S229 supl. 1 Jun 2005

**SAŽECI OBJAVLJENI U KNJIGAMA SAŽETAKA :**

24. **Mirošević G. Patterns of diabetes type 2 in Croatia.** *5th Slovenian Congress of endocrinology with international participation, Maribor, 2014.*
25. Čokolić M., **Mirošević G.**, Graur M., Lefterov I. **Patterns of diabetes care in Slovenia, Croatia, Serbia, Bulgaria and Romania.** *5th Slovenian Congress of endocrinology with international participation, Maribor, 2014.*
26. Butorac D., Kuna K., Eljuga D., Lepušić D., Grdić Rajković M., **Mirošević G.**, Grubišić G., Roguljić A. **A sixteen years of Large loop excision of the transformation zone ( LLETZ ) in University hospital center “Sisters of Charity” Zagreb, Croatia.** *6th European federation for colposcopy and cervical pathology 5-7 th spetmebar 2013, Prague*
27. **Mirošević G.**, Nikolić M., Kruljac I., Ljubičić N., Bekavac-Bešlin M., Milošević M., Pezo Nikolić B., Supanc V., Budimir I., Vrkljan M.. **Dynamics of improvement of metabolic profile and hepatic steatosis during intagastric balloon treatment.** *6th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Poreč, 2013.*
28. Marinković J., Kruljac I, **Mirošević G.**, Čerina V, Stipić D., Pažanin L., Pećina HI., Bečejac B., Cigrovski Berković M., Altabas V., Herman Mahečić D., Šulentić P., Vrkljan M. **Ischemic pituitary apoplexy, hypopituitarism and diabetes insipidus: a triad unique to necrotizing hypophysitis.** *6th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Poreč, 2013.*
29. Kruljac I., Rinčić G., Imashuku S., **Mirošević G.**, Bečejac B., Berković Cigrovski M., Balenović A., Pažanin L., Čaržavec D., Gaćina P., Vrkljan M. **Langerhans cell histiocytosis in adulthood: presentation, diagnostics and treatment.** *6th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Poreč, 2013.*
30. Kruljac I, **Mirošević G.**, Bečejac B., Cigrovski Berković M., Altabas V., Herman Mahečić D., Šulentić P., Stipić D., Čerina V., Vrkljan M. **Increase of T4 and decrease of TSH and T3 occurs immediately after pituitary surgery.** *6th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Poreč, 2013.*

31. Čerina V., Kruljac I., Marinković J., **Mirošević G.**, Pećina H., Stipić D., Vrkljan M. **Prognostic factors of adrenal insufficiency development after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery.** *6th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Poreč, 2013.*
32. Šundalić S., Kruljac I., **Mirošević G.**, Bečejac B., Cigrovski Berković M., Altabas V., Herman Mahečić D., Šulentić P., Vrkljan M. **Metabolic effects of prolactin.** *6th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Poreč, 2013.*
33. Kruljac I., **Mirošević G.**, Dabelić N., Marić Brozić J., Kust D., Ulamec M., Filipović Čugura J., Nikolić M., Ljubičić N., Babić N., Zovak M., Kovačić K., Vrkljan M. **Screening for autoimmune polyglandular syndrome in a patient with gastric neuroendocrine tumor type 1.** *6th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Poreč, 2013.*
34. Perić B., Kruljac I., **Mirošević G.**, Bečejac B., Cigrovski Berković M., Altabas V., Herman Mahečić D., Šulentić P., Vrkljan M. **Severe anemia in a patient with autoimmune polyglandular syndrome.** *6th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Poreč, 2013.*
35. Kruljac I., **Mirošević G.**, Dabelić N., Marić Brozić J., Kust D., Ulamec M., Filipović Čugura J., Nikolić M., Babić N., Zovak M., Kovačić K., Balenović A., Vrkljan M. **Malignant insulinoma with multiple diffuse liver metastases: a case report.** *6th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Poreč, 2013.*
36. Marinković J., Kruljac I., **Mirošević G.**, Bečejac B., Cigrovski Berković M., Altabas V., Herman Mahečić D., Šulentić P., Vrkljan M. **The influence of hyperprolactinemia on hematopoiesis.** *6th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Poreč, 2013.*
37. Altabas V., Marinković J., Kruljac I., **Mirošević G.**, Berković Cigrovski M., Herman Mahečić D., Šulentić P., Goldoni V., Vrkljan M., Ružman L., Strinović M. **Power of diabetological out-patient clinic in treatment of diabetes mellitus.** *6th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Poreč, 2013.*
38. Altabas V., Manola Š., Nikolić Heitzler V., Berković Cigrovski M., **Mirošević G.**, Herman Mahečić G., Šulentić P., Kruljac I., Goldoni V. i Vrkljan M. **Metabolic syndrome influencing infarct size and heart failure in patients with acute**

**coronary syndrome.** 72. *Days of Diabetology, Pula, 2013.*

39. Nikolić M., Kruljac I., **Mirošević G.**, Supanc V., Ljubičić N., Duvnjak M., Budimir I., Biščanin A., Sabol M., Pezo Nikolić B., Vrkljan M., Bekavac Bešlin M., Milošević M. **Non-morbidly obese patients have more pronounced increase of growth hormone levels and insulin sensitivity after intragastric balloon placement.** 6. *Croatian Gastroenterology Congress, 2012, Zagreb*
40. Kruljac I., Čerina V., Pećina Hl., **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Šulentić P., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Vrkljan M. **Focal pituitary enlargement in a patient with central resistance to thyroid hormone: a first case report.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
41. Kruljac I., Čerina V., Pećina Hl., **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Šulentić P., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Vrkljan M. **Giant functioning corticotroph adenoma in a patient with secondary hypothyroidism: a first case report.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
42. Kruljac I., Čerina V., Pećina Hl., **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Šulentić P., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Pažanin L., Vrkljan M. **Hypopituitarism due to pituitary metastasis of supraglottic laryngeal carcinoma: a case report.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
43. Kruljac I., **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Šulentić P., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Pavić I., Ivkić M., Vrkljan M. **Intrathyroid parathyroid carcinoma with intrathyroidal metastasis to the contralateral lobe: a first case report.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
44. Kruljac I., Čerina V., Pećina Hl., **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Šulentić P., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Spajić B., Vrkljan M. **Nelson's syndrome in a patient with corticotroph adenoma arising from nonfunctioning pituitary adenoma: a first case report.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
45. Kruljac I., Čerina V., Pećina Hl., **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Šulentić P., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Pažanin L., Vrkljan M. **Pituitary metastasis presenting with adrenal crisis, rhabdomyolysis and pituitary apoplexy following heparin-induced thrombocytopenia.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*

46. Kruljac I, **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Šulentić P., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Doko M., Vrkljan M. **Super obesity due to insulinoma within multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: a case report.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
47. Cigrovski Berković M., Herman Mahečić D., Zjačić-Rotkvić V., Kruljac I., **Mirošević G.**, Šulentić P., Bečejac B., Altabas V., Vrkljan M. **TNF-alpha new potential tumor marker of gastrointestinal neuroendocrine tumors?** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
48. Marić A., Kruljac I. , **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Šulentić P., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Vrkljan M. **Growth hormone replacement therapy in patients operated for cushing's diseases.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
49. Marić A., Kruljac I., **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Šulentić P., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Vrkljan M. **Depressive disorder as a risk factor of osteoporosis.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
50. **Mirošević G.**, Goldoni V., Bekavac Bešlin M., Nikolić M., Kruljac I., Berković Cigrovski M., Herman Mahečić D., Šulentić P., Altabas V., Bečejac B., Ljubičić N., Vrkljan M. **Bariatric surgery as a treatment for type-2 diabetes.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
51. **Mirošević G.**, Goldoni V., Nikolić M., Butorac D., Kruljac I., Berković Cigrovski M., Herman Mahečić D., Šulentić P., Altabas V., Bečejac B., Ljubičić N., Vrkljan M. **Hormonal status in patients treated with intragastric ballon.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
52. **Mirošević G.**, Butorac D., Kruljac I., Berković Cigrovski M., Herman Mahečić D., Šulentić P., Babić N., Altabas V., Bečejac B., Kuna K., Vrkljan M. **Secondary erythrocytosis caused by leydig cell tumour: a case report.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
53. Šulentić P., Kruljac I., **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Vinter O., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Vrkljan M. **An extreme example of gout arthritis.**

*5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*

54. Šulentić P., **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Kruljac I., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Spajić B., Vrkljan M. **Bilateral giant myelolipoma of adrenal glands: a case report and review of the literature.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
55. Šulentić P., Čerina V., Pečina H., **Mirošević G.**, Cigrovski Berković M., Kruljac I., Bečejac B., Herman Mahečić D., Altabas V., Čupić H., Vrkljan M. **Xanthogranuloma of the sellar region in a patient with sarcoidosis.** *5th Croatian Congress of endocrinology with international participation, Pula, 2011.*
56. **Mirošević G.**, Nikolić M., Boban M., Supanc v., Butorac D., Krpan R., Posavec Lj., Goldoni V., Zjačić-Rotkvić V., Ljubičić N. **Hormonal status patient treated with intragastric balloon (BIB) (43 patients) IV.** *slovenski endokrinološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem, 08.-09.10.2010, Maribor*
57. **Mirošević G.**, Nikolić M., Boban M., Supanc V., Butorac B., Krpan R., Posavec Lj., Goldoni V., Zjačić-Rotkvić V., Ljubičić N. **Hormonalni status bolesnika liječenih intragastričnim balonom (BIB).** *IV kongres o debljini s međunarodnim sudjelovanjem, 15-18.04.2010. Umag*
58. **Mirošević G.**, Butorac D., Kruljac I., Leniček T., Babić N., Kuna K., Klarić P., Kraljević Z., Lepušić D., Vrkljan M. **Tumor Leydigovih stanica- prikaz slučaja.** *VIII hrvatski kongres o ginekološkoj endokrinološkoj, humanoj reprodukciji i menopauzi i VI hrvatsko slovenski simpozij o menopauzi 08-11.09.2009. Briuni*
59. Nikolić M., Ljubičić N., Supanc V., Duvnjak M., **Mirošević G.**, Zjačić-Rotkvić V., Boban M., Mirković M., Krpan R., Posavec Lj. Bukovec Megla Ž. **Obesity treatment with the Bioenteric intragastric balloon (BIB) - Preliminary Results V.** *Kongres hrvatskog gastroenterološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, 03-05.04.2009, Dubrovnik*
60. **Mirošević G.**, Nikolić M., Zjačić-Rotkvić V., Ljubičić N., Supanc V., Boban M., Posavec Lj., Krpan Ž., Bukovec Megla Ž., Mirković M. **Hormonalni status bolesnika liječenih intragastričnim balonom (BIB) V.** *Kongres hrvatskog gastroenterološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, 03-05.04.2009, Dubrovnik*

61. Berković M., Altabas V., Herman D., **Mirošević G.**, Goldoni V., Zjačić-Rotkvić v., Vizner B. **Neuroendokrini tumori probavnog sustava i gušterače (GEP-NET)-vlastita naša iskustva, IV. hrvatski endokrinološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem 02-06.05.2007, Rovinj, Crveni otok.**
62. Altabas V., Berković M., **Mirošević G.**, Radeljić V., Bulj N., Manola Š., Zjačić-Rotkvić V., Heitzler nikolić V. **Is diabetes alimiting factor in therapy of acute myocardial inarction today?** Kardiološki kongres, *Cavtat 2006*
63. Altabas V., Zjačić-Rotkvić V., Nikolić-Heitzler V., Manola Š., Berković M., **Mirošević G. Akutni infarkt miokarda u dijabetičara ima lošiju prognozu nego u normoglikemičnih pacijenata. III. hrvatski endokrinološki kongres 01.-04. lipnja 2003, Plitvička jezera, str. 117**
64. Vizner B., Gnjidić Ž., Rešetić j., Vrkljan M., **Mirošević G.**, Rotkvić l., Rumboldt Z. **Kriteriji izlječenja akromegalije. III. Hrvatski endokrinološki kongres 01-04. lipnja 2003, Plitvička jezera**
65. Berković M., Zjačić-Rotkvić V., **Mirošević G.**, Goldoni V., Krpan R., Orlić-Čunović D. **Povoljan učinak oktreetida na dijabetičku retinopatiju u pacijenata s neuroendokrinim tumorom III. Hrvatski endokrinološki kongres 01-04. lipnja 2003, Plitvička jezera**

## OBJAVLJENI RADOVI U KNJIGAMA I UDŽBENICIMA

1. **Regulatorni peptidi probavnog trakta.** V. Zjačić-Rotkvić, M. Sharma, **G. Mirošević.** U knjizi: Znanstveni pristup hipoglikemijama, urednici prof.dr. T. Čabrijan, V. Zjačić-Rotkvić, ISBN 953-176-317-8 (Medicinska naklada), str.9-12.
2. **Neuroendokrini tumori gušterače.** V. Zjačić-Rotkvić, **G. Mirošević.** U knjizi: Znanstveni pristup hipoglikemijama, urednici prof.dr. T. Čabrijan, V. Zjačić-Rotkvić, ISBN 953-176-317-8 (Medicinska naklada), str.9-12.
3. **Terapija hipopituitarizma.** B. Vizner, **G. Mirošević,** L. Rotkvić. U knjizi: Nadomjesno liječenje u endokrinologiji, Solter M., Vrkljan M. I sur., ISBN 953-97018-2-1, Akademija



medicinskih znanosti Hrvatske i Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KB“Sestre milosrdnice“

4. **Dijabetičko stopalo.** V. Zjačić-Rotkvić, **G. Mirošević.** U knjizi **Kronične rane**, urednici M. Šitum i A. Soldo-Bjelić, Naklada Slap, ISBN 978-953-191-340-9, str. 39-46

***Stručni rad u medicinskom časopisu::***

1. **Koštana bolest i poremećaji mineralnog metabolizam u kroničnoj bubrežnoj bolesti.** Pavlović D., **Mirošević G.**, Pavlović N. Stručni članak, **MEDIX**, veljača 2008, broj 74, str. 100-102

***Pozvana znanstvena predavanja:***

1. **Praćenje bolesnika nakon barijatrijske operacije želuca.** **G. Mirošević,** 5. hrvatski kongres o debljini 19.-22.4.2012. Umag

2. **Je li šećerna bolest tip 2 autoimuna bolest?.** **G. Mirošević,** Znanstveni simpozij: Najvažniji rezultati i istraživanja iz alergologije i imunologije., 13. 4. 2012., Zagreb

3. **Dijabetes u hereditarnim bolestima.** **G. Mirošević.** 69. dani dijabetologa, 24.-26. 11. 2011., Sveti Martin na Muri

4. **Nutritivna terapija za hospitalizirane osobe sa šećernom bolešću.** **G. Mirošević,** 71. dani dijabetologa, 22.-24. 11. 2012., Tuhelj

5. **Rezultati Centra za bolesti hipofize.** **G. Mirošević,** Endokrinologija i dijabetologija on line 1. E-kongres 19. 5. 2013., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, KBC „Sestre milosrdnice“

6. **Hiperandrogenizam u menopauzi.** **G. Mirošević,** Endokrinologija i dijabetologija on line, 1. E-kongres 19. 5. 2013.

7. **Hormoni gladi.** **G. Mirošević.** Subkliničke bolesti u endokrinologiji i dijabetologiji 2. E-kongres 5. 4. 2013. Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, KBC „Sestre milosrdnice“

8. **Barijatrijska kirurgija u prevenciji dijabetesa tipa 2.** **G. Mirošević.** Subkliničke bolesti u endokrinologiji i dijabetologiji 2. E-kongres 5. 4. 2013. Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, KBC „Sestre milosrdnice“

9. **Poremećaj metabolizma glukoze u trudnica.** **G. Mirošević.** Subkliničke bolesti u endokrinologiji i dijabetologiji 2. E-kongres 5. 4. 2013. Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, KBC „Sestre milosrdnice“

**10. Možemo li priuštiti i prevenciju i liječenje dijabetesa? G. Mirošević.** 73. dani dijabetologa, 15.-17. 2013., Petrčani.

**11. Optimalna druga linija liječenja šećerne bolesti. G. Mirošević.** Novosti u endokrinologiji i dijabetologiji 3. E-kongres 18. 4. 2014. Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, KBC „Sestre milosrdnice“

**12. Liječenje šećerne bolesti tip 2 oralnim hipoglikemicima. G. Mirošević.** Novosti u endokrinologiji i dijabetologiji 3. E-kongres 18. 4. 2014. Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, KBC „Sestre milosrdnice“

***Rad u popularnom časopisu:***

1. **Hrvatska: Mala zemlja debelih.** Zjačić-Rotkvić V., **Mirošević G.** Glasilo Hrvatskog saveza dijabetičkih udruga **Slatki život br.2/2006**

2. **Akutne i kronične komplikacije šećerne bolesti. Mirošević G.** Bolesničke novine, 2012, KBC „Sestre Milosrdnice“.

3. **Oralni hipoglikemici. Mirošević G.** Bolesničke novine, 2012, KBC „Sestre milosrdnice“