

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marko Nikolić

**Vrijednost praćenja koncentracije
grelina i leptina u serumu u procjeni
učinkovitosti liječenja intragastričnim
balonom i barijatrijskim zahvatom**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju, Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Klinike za unutrašnje bolesti, Zavodu za abdominalnu kirurgiju - Odjelu za gastroenterologiju i hepatobilijarnu-pankreatičnu kirurgiju, Klinike za kirurgiju, Endokrinološkom laboratoriju Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu, Biokemijskom laboratoriju Kliničkog zavoda za kemiju, te Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Neven Ljubičić

Ova doktorska disertacija rađena je pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Nevena Ljubičića, koji mi je svojom stručnošću i bogatim iskustvom pomagao korisnim savjetima, te bio stalna podrška i veliki poticaj u svim fazama tijekom planiranja i izrade ovoga rada.

Stoga mu dugujem veliku zahvalnost.

Posebno se zahvaljujem prof. dr. sc. Miroslavu Bekavcu Bešlinu, prim. Vladimiru Supancu, prof. dr. sc. Vanji Zjačić Rotkvić, mr. Ružici Krpan, mr. Ljubici Posavec i statističarki Marti Malinar na velikoj pomoći, strpljenju, podršci te prenesenoj pozitivnoj energiji koja mi je puno pomogla u izradi ovoga rada.

Hvala mojim suradnicima i svima onima koji su na bilo koji način pomogli u nastajanju ove disertacije.

Osobito sam zahvalan svojoj obitelji na velikoj podršci, strpljenju i razumijevanju zbog čega su mnogo puta bili uskraćivani.

Sadržaj

1. UVOD.....	5
1.1. Definicija debljine	5
1.2. Patofiziologija debljine	6
1.3. Leptin.....	9
1.4. Grelin	11
1.5. Liječenje debljine	14
1.6. Intragastrični baloni.....	17
1.7. Kirurške metode za liječenje pretilosti	29
1.7.1. Laparoskopska »sleeve« resekcija želuca	31
1.7.2. Laparoskopski podesiva želučana vrpca	33
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	35
2.1. Hipoteza	35
2.2. Ciljevi istraživanja	36
3. ISPITANICI I METODE.....	37
3.1. Ispitanici.....	37
3.2. Metode.....	38
3.2.1. Anamneza i klinički pregled	38
3.2.2. Gastroenterološka i dodatna internistička obrada	39
3.2.3. Psihološka obrada	39
3.2.4. Kirurška obrada	39
3.2.5. Laboratorijsko - biokemijska obrada	39
3.2.6. Endokrinološka obrada	41
3.3. Istraživački protokol studije	43
3.4. Osnovne demografske varijable bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama liječenja (želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca)	46
3.5. Komorbiditet bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama liječenja	50
3.6. Statistička obrada podataka.....	53
4. REZULTATI.....	54

4.1. Učinkovitost liječenja bolesnika intragastričnim balonom i kiruškim metodama liječenja prvih šest mjeseci studije	55
4.2. Podnošljivost i sigurnost liječenja bolesnika intragastričnim balonom i kiruškim metodama liječenja	68
4.3. Koncentracije hormona grelina u serumu bolesnika ovisno o metodi liječenja pretilosti: intragastričnim balonom i kiruškim metodama.....	70
4.4. Koncentracije hormona leptina u serumu bolesnika ovisno o metodi liječenja pretilosti: intragastričnim balonom i kiruškim metodama.....	76
4.5. Povezanost promjena koncentracija hormona grelina i leptina u serumu ovisno o metodi liječenja pretilosti: intragastrični balon i kiruške metode s gubitkom tjelesne težine	93
4.6. Povezanost serumskih koncentracija hormona grelina i leptina u serumu ovisno o metodi liječenja pretilosti: intragastrični balon i kiruške metode s obzirom na početni indeks tjelesne mase	101
4.7. Povezanost serumskih koncentracija regulatornih peptida za sitost (inzulin, C - peptid) i hormona leptina u serumu ovisno o metodi liječenja pretilosti: intragastrični balon i kiruške metode	102
4.8. Povezanost početnih visokih serumskih koncentracija hormona grelina s učinkovitošću, odnosno terapijskim odgovorom određene metode liječenja pretilosti.....	105
4.9. Učinkovitost liječenja bolesnika intragastričnim balonom i kiruškim metodama liječenja analizirana antropometrijskim varijablama po etapama kroz cijeli vremenski period studije	110
4.10. Učinkovitost liječenja bolesnika intragastričnim balonom i kiruškim metodama liječenja analizirana biokemijskim varijablama po etapama kroz cijeli vremenski period studije	115
4.11. Povezanost gastritisa s pridruženom <i>Helicobacter pylori</i> infekcijom, serumske koncentracije hormona grelina i stupnja pretilosti.....	126
4.12. Praćenje postojanosti učinka intragastričnog balona po njegovom vađenju	127
5. RASPRAVA.....	129
6. ZAKLJUČAK.....	144
7. SAŽETAK.....	147
8. SUMMARY	149
9. LITERATURA	151
10. POPIS KRATICA	164
11. ŽIVOTOPIS	169

1. UVOD

1. 1. Definicija debljine

Debljina je kronična bolest karakterizirana metaboličkim i endokrinološkim poremećajima (1). Nakon pušenja drugi je najčešći uzrok bolesti koji možemo prevenirati, iako većinu ljudi zabrinjava puno više zbog estetskih razloga (2).

Prema posljednjim obrađenim podacima, u Republici Hrvatskoj (RH) u prosjeku je 58,2% žena i 68,3% muškaraca prekomjerne tjelesne mase ($ITM > 25\text{kg/m}^2$), od toga 22,7% žena i 21,6% muškaraca je pretilo ($ITM > 30\text{kg/m}^2$). Još više zabrinjava činjenica da oko 11% školske djece u Hrvatskoj ima povećanu tjelesnu masu, a oko 5% djece je pretilo.

Debljina ili pretilost je pojava pretjeranog nagomilavanja masnog tkiva u organizmu koja nastaje zbog povećanja broja masnih stanica ili njihova povećanog volumena. Kvantificiramo je indeksom tjelesne mase (ITM) koji izračunavamo tako da se tjelesna težina izražena u kilogramima podijeli s visinom izraženom u metrima na kvadrat (kg/m^2).

Terminološki, važno je razlikovati »prekomjernu tjelesnu težinu«, koju karakterizira nagomilavanje masnog tkiva preko 10% od idealne tjelesne težine, od »pretilosti« koju predstavlja minimalno 20% viška masnog tkiva (3).

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije ITM 25 - 29,9 kg/m^2 definiramo kao prekomjernu tjelesnu težinu ili preuhranjenost, a $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ smatra se pretilošću i može se podijeliti u tri stupnja: 30 - 34,9 kg/m^2 pretilost prvog stupnja (»pretili«), 35 - 39,9 kg/m^2 drugog stupnja (»teško pretili«), a iznad 40 kg/m^2 trećeg stupnja (»morbidno pretili«). Oni s $ITM \geq 50 \text{ kg/m}^2$ predstavljaju (»super pretile«) (4).

Nizom epidemioloških studija u svijetu je dokazano da je debljina važan rizični čimbenik za smanjenu toleranciju glukoze i šećernu bolest tipa 2, s kojima udružena, ali također i kao nezavisni čimbenik, značajno doprinosi kardiovaskularnim bolestima, tj. povećava rizik za srčani infarkt i moždani udar 3 -4 puta.

Debljina doprinosi degenerativnim promjenama na lokomotornom sustavu, te je popraćena smanjenjem pokretljivosti pretilih osoba, invaliditetom i smanjenom radnom sposobnošću. Praćena je i značajno većom učestalošću malignih bolesti ovisnih o hormonima, kao i kolorektalnog karcinoma, što znači da i pobol i smrtnost rastu značajno s porastom tjelesne težine. Zbog svega toga problem pretilosti jedan je od najvećih javnozdravstvenih problema u svijetu, pa tako i u našoj zemlji. Razlozi su tome: pandemijski karakter bolesti, brojnost i težina komplikacija, povećana smrtnost, visoki direktni i indirektni troškovi liječenja (1).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) smatra pretilost globalnom epidemijom dvadeset prvog stoljeća, te ukoliko se ne poduzmu mjere u cilju prevencije i liječenja, predviđa se da će do 2025. godine 50% svjetske populacije biti pretilo. SZO je na Pedest sedmoj skupštini

održanoj u svibnju 2004. g. usvojila Globalnu strategiju o prehrani, tjelesnoj aktivnosti i zdravlju, a između ostalih zemalja prihvatila ju je i Republika Hrvatska (RH), te je izrađen Plan prevencije i smanjenja prekomjerne tjelesne težine s idejom smanjenja kroničnih bolesti koje uzrokuju debljina, a time i ogromne ekonomske troškove za zdravstvene fondove (5).

1. 2. Patofiziologija debljine

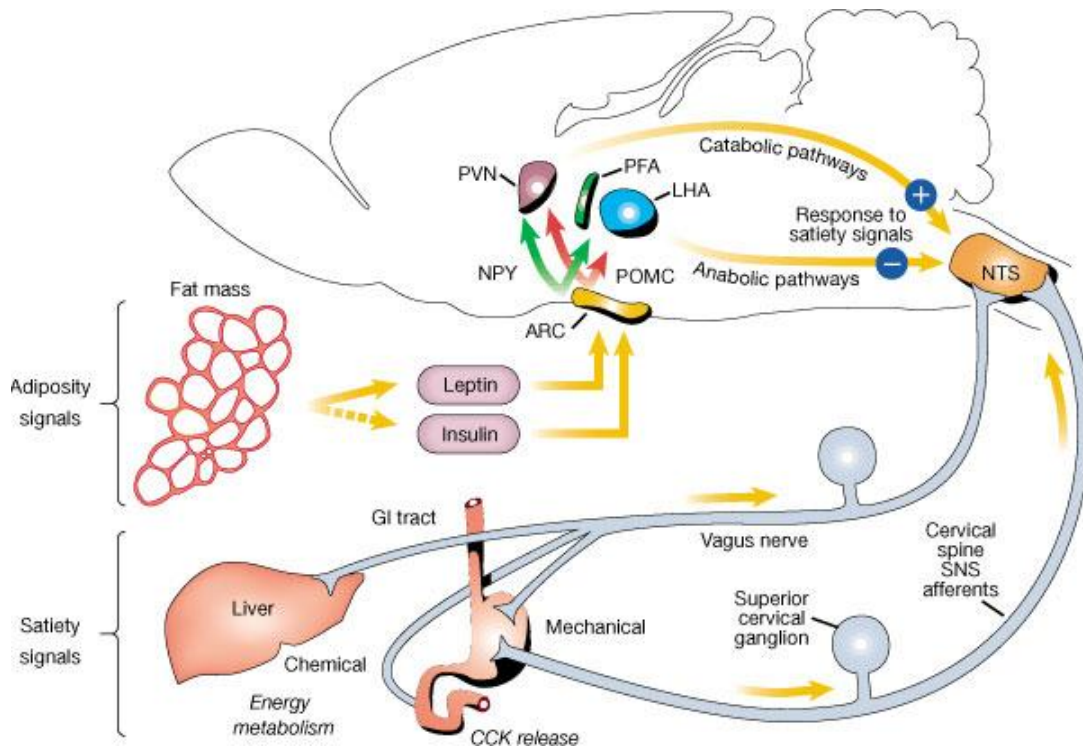
Debljina je rezultat kompleksne interakcije genetskih, hormonalnih i okolišnih čimbenika. Iako se smatra da je najveća uloga genetskih faktora, to s druge strane ne može objasniti epidemiju pretilosti unazad dva desetljeća. Postoji nekoliko razina dokaza koji su doveli do razvoja hipoteze da su tjelesna težina i energija pohranjena u tjelesnoj masnoći precizno regulirane (6). Prvo, u većini odraslih ljudi i životinja tjelesna mast ostaje relativno konstantna u duljem vremenskom periodu, unatoč kratkoročnim promjenama u energetske unosu. Premda se značajniji porast ili pad u tjelesnoj težini kod ljudi ili životinja može postići u uvjetima restrikcije prehrane, očekuje se povratak na preintervencijsku težinu kada je dozvoljena *ad libitum* prehrana.

Veliki interes zadnjih godina pobudile su nove spoznaje i sve bolje razumijevanje kompleksne fiziologije koja regulira tjelesnu težinu, odnosno hormoni i njihove interakcije, tj. uloga u homeostazi tjelesne težine i metaboličkim poremećajima (7).

Hipotalamus je glavni centar u središnjem živčanom sustavu (SŽS) uključen u regulaciji apetita. Druge moždane regije, uključujući »nucleus tractus solitarius« (NTS) i »area postrema« (AP) su također važni regulatorno prijenosni centri (8). U hipotalamusu se interpretiraju i integriraju razni signali brojnih nerotransmitora koji koordiniraju hranjenje i utrošak energije uzrokovan metaboličkim poremećajima (9).

Neuralni signali imaju ulogu u kratkotrajnoj regulaciji apetita i sitosti, dok dugotrajna regulacija ovisi o hormonima otpuštenima prema SŽS iz gastrointestinalnog trakta i masnog tkiva/adipocita (10).

Slika 1. Signali povezani s masnim tkivom/adipocitima integriraju se sa signalima iz gastrointestinalnog trakta u kontroli homeostaze energije (11).



Količina tjelesne masti određena je pretežno moždanom kontrolom unosa i potrošnje energije, a centri za regulaciju apetita i potrošnju energije nalaze se u nukleus arkuatusu i paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa. Glavni signali su inzulin i leptin, a razina im je proporcionalna količini masnog tkiva. Leptin luče adipociti, a inzulin gušterača te se prenose kroz krvno-moždanu barijeru u mozak do specifičnih receptora lociranih u hipotalamusu. Oba u hipotalamusu stimuliraju neuronske putove odgovorne za smanjenje apetita i kalorijskog unosa te za povećanje potrošnje energije, a istovremeno inhibiraju neuronske putove koji stimuliraju obrnute, tj. anaboličke procese u organizmu.

Morbidni oblici pretilosti kod ljudi ili životinja, povezani s mutacijama gena za leptin ili leptinskog receptora, otkrivaju da su uravnotežena proizvodnja i djelovanje leptina kritični za energetske homeostazu. Inzulin je glavni regulator proizvodnje leptina u masnim stanicama. Infuzija leptina dovodi do porasta leptina u cirkulaciji čovjeka. Plazmatske koncentracije leptina su značajno niže u glodavaca s dijabetesom i deficitom inzulina te time doprinose dijabetičnoj hiperfagiji (12, 13).

Promjene o inzulinu ovisnog metabolizma glukoze u adipocitima vjerojatno posreduju učinke na smanjenje leptina u situacijama restrikcije energije, odnosno povećanje prilikom ponovnog hranjenja. Promjene metabolizma glukoze mogu također objasniti opažanje da obroci bogati masti kod ljudi snižavaju 24h cirkulirajuću koncentraciju leptina u odnosu na prehranu bogatu ugljikohidratima, naglašavajući mogućnost da prehrana bogata masnoćama dovodi do povećanog unosa energije, dobivanja na tjelesnoj težini i debljanju. Leptin je, stoga, reguliran i sastavom makronutrijenata u obrocima do njihove sposobnosti na stimulaciju sekrecije inzulina (14).

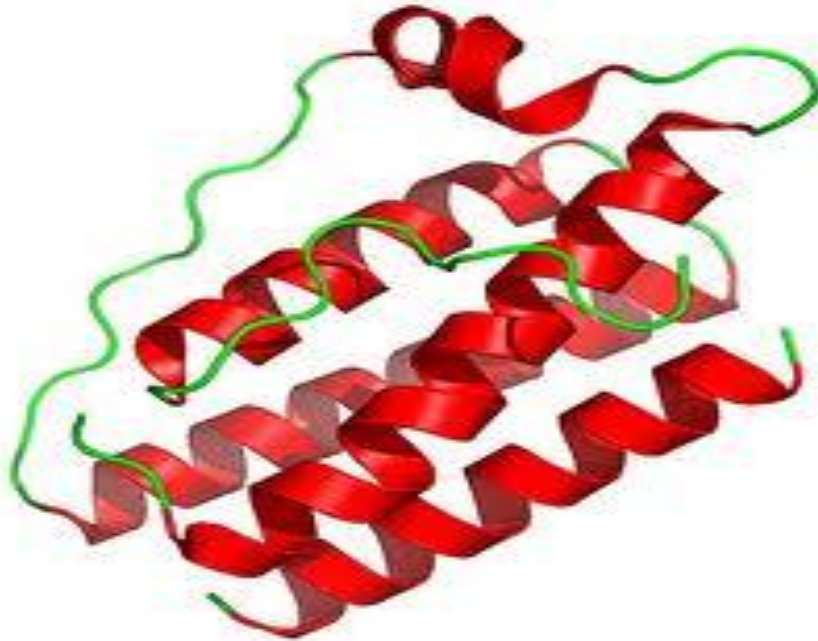
Niže koncentracije leptina u cirkulaciji nakon restrikcije energije povezane su s intenzivnijim osjećajem za glad u istraživanjima na ljudima. Stoga, pad leptina u restriktivnim programima gubitka kilograma dijelom i pridonosi sklonosti ponovnom dobivanju težine (15).

1. 3. Leptin

U nizu istraživanja Colemana i suradnika (16, 17) otkriveno je da u genetski pretilom modelu glodavca **ob/ob** mišu («**obesity mice**») nema proizvodnje zadovoljavajuće količine humoralnog čimbenika koji inhibira unos hrane, dok drugi model pretilog miša **db/db** («**diabetic mice**») proizvodi dovoljne količine, no bez zadovoljavajućeg odgovora na isti. Kada se nepretili štakori prisile dodatno hraniti, dolazi do smanjenog voljnog unosa hrane u kontrolnog para (18), ponovo naglašavajući ulogu humoralnog čimbenika u regulaciji hranjenja. No, tek je nedavno identificiran humoralni signal o tjelesnoj zalihi masti i energetskeg statusa postao vidljiv.

Prvi pokušaj da se identificira čimbenik u masnom tkivu pretjerano uhranjenih primata macaques (*Macaque nemestrina*), koji regulira unos hrane, imali su Wilson i sur. 1990. god. (19). Odgovorni protein nisu uspjeli izolirati s pomoću suptrakcijske strategije kloniranja cDNA. Zhang i sur. 1994. god. (20) objavljuju članak o kloniranju gena, u kojem navode da defekt gena dovodi do fenotipske pretilosti opažene kod **ob/ob** miša. Leptin, produkt **ob** gena, je hormon jednostrukog lanca koji kodira protein od 16 - kilodaltona (Slika 2).

Slika 2. Struktura leptina



Naziv je dobio od grčke riječi «leptos» što znači mršav.

1995. godine objavljeno je istraživanje u časopisu «Science» u kojem je pokazano da uz primjenu rekombinatnog leptina kod ob/ob miša dolazi do smanjenja unosa hrane i pada tjelesne težine kod ob/ob ili divljeg tipa miša, ali ne i u db/db miša (21 - 23) za koji je kasnije potvrđen defekt leptinskog receptora (24).

Leptin «peptid sitosti» najvećim dijelom sintetiziraju različite masne stanice, iako se manjim dijelom proizvodi i u drugim tkivima: fundusu želuca, poprečno-prugastim mišićima, jetri i placenti (25), predstavljajući periferni signal za središnji živčani sustav (SŽS) o količini pohranjenih masti. Sekretija leptina proporcionalna je masi abdominalnog masnog tkiva, cirkulira krvlju i sudjeluje u kontroli tjelesne masti vežući se za specifične receptore u mozgu uzrokujući osjećaj sitosti i stimulirajući potrošnju energije (26). Leptinski receptori izraženi su u nekoliko regija SŽS-a, uključujući hipotalamus (27) uz brojne u perifernim tkivima (bubreg, jetra, masno tkivo, jajnik, probavni trakt), (28,29) pokazujući da uloga leptina nije do sada potpuno razjašnjena (30).

Kod pretilih osoba nalazi se u povećanoj koncentraciji (31), te primjena leptina subkutano u svrhu redukcije tjelesne težine ima varijabilne, odnosno dugoročno limitirajuće rezultate (32).

Varijabilnost gubitka tjelesne težine naglašava da postoje neidentificirani faktori koji utječu na učinkovitost liječenja egzogenim leptinom. Visoke plazmatske koncentracije u najdebljih pojedinaca se tumače kao posljedica smanjene reaktivnosti leptinskih receptora u mozgu (hiperleptinemija i hipotalamička leptin rezistencija) (33 - 35). Koncentracije leptina u cirkulaciji više su kod žena, nego muškaraca, čak i kada se isključi veća učestalost pretilosti kod žena (36, 37).

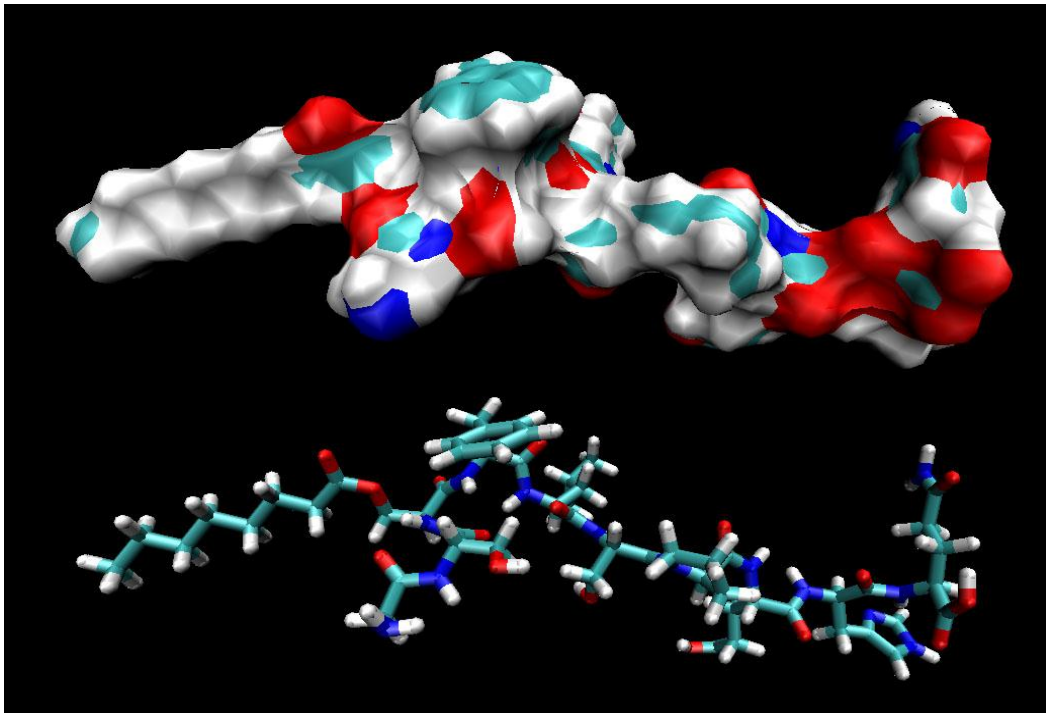
Uredna proizvodnja i djelovanje leptina su kritični za dugoročnu regulaciju energetske bilance kod životinja i kod ljudi. Značajnim gubitkom tjelesne težine kod pretilih bolesnika s energetske restriktivnim dijetama i vježbanjem dolazi do njegova pada, no uspješnost održavanja tjelesne težine je skromna. Prevencijom pada cirkulirajućeg leptina, uz leptinske agoniste ili leptinske sekretatoge, može se umanjiti pojačan osjećaj gladi i smanjenje tjelesne potrošnje energije kako bi se održao stalan gubitak kilograma.

1. 4. Ghrelin

Ghrelin je potentan »oreksogeni« - apetit stimulirajući peptid od 28 aminokiselina, odnosno »hormon gladi« koji su otkrili 1999 god. M. i sur. (38) u želucu štakora. Ghrelin se izlučuje većinom iz A-tipa endokrinih stanica želuca (39). Uklanjanjem većeg dijela želuca smanjuje se i koncentracija ghrelina za oko 65% (40-41). Infuzija ghrelina ili primarna hipergastrinemija inducirane inhibitorom protonske pumpe nisu imale učinke na plazmatske koncentracije ghrelina ili promjene glasničke RNA (mRNA) u parijetalnoj stanici (42). Kasnijim istraživanjima pronađeno je da *Helicobacter pylori* seropozitivni slučajevi ne pokazuju veće koncentracije ghrelina u usporedbi sa zdravima (43).

Protein je dobio naziv ghrelin od riječi »ghre« (44) , pradavnog indoeuropskog korijena riječi za »rasti« (Slika 3).

Slika 3. Struktura grelina



Druga grupa istraživača pronašla je grelinske stanice u nižim dijelovima gastrointestinalnog trakta (tanko crijevo, debelo crijevo, jetra, gušterača, bubrezi), s tim da je zatvoreni tip endokrinih stanica (bez kontakta sa žljezdanim lumenom), za razliku od otvorenog tipa, zastupljeniji prema distalnom dijelu probavne cijevi (45).

Takva široka distribucija grelina implicira višestruke fiziološke uloge. Cirkulirajuća koncentracija grelina povećava se prije jela (46) i smanjuje po obroku (47), što ukazuje na njegovu značajnu ulogu u započinjanju hranjenja (48). Njegova koncentracija je niža u pretlih osoba, u odnosu na normalno uhranjene (49,50), a značajno poraste u dijetom induciranom gubitkom tjelesne težine (40). Parenteralnim unosom grelina dolazi do stimulacije apetita i povećanog unosa hrane uz dobivanje tjelesne težine. On je endogeni ligand za receptore sekretagoga hormona rasta i funkcionira kao somatotropni signal iz želuca koji stimulira apetit. Ghrelin regulira sintezu i lučenje nekoliko neuropeptida u hipotalamusu (51) koji reguliraju hranjenje i ravnotežu energije, te djeluje kao antagonist leptinu. Ghrelin je također pronađen u nukleusu arkuatusu, regiji odgovornoj za kontrolu apetita. Neuronima, koji sadrže ghrelin, šalju eferentna vlakna prema neuronima koji sadrže neuropeptid Y te mogu stimulirati otpuštanje oreksigeničkih peptida koji stimuliraju apetit.

Koncentracija grelina natašte, ili pak promjena njegove koncentracije nakon jela, ima značajnu fiziološku ulogu u kratkotrajnoj i dugotrajnoj energetskej ravnoteži i regulaciji tjelesne mase (52).

Pri redukcijskoj dijeti koncentracija grelina se povećava sa smanjenjem tjelesne mase. S druge strane, English i sur. pronašli su da nema promjene koncentracije cirkulirajućeg grelina kod pretilih nakon gladovanja (53). Koncentracija grelina natašte značajno je manja kod pretilosti, negativno korelira s ITM-om, s postotkom tjelesne masti te razinom inzulina i leptina.

Grelin negativno korelira s razinom triglicerida i pozitivno s HDL-kolesterolom. Ima povoljne hemodinamske učinke, djelujući kao antagonist endotelina - 1 (54) koji je potentni i dugodjelujući vazokonstriktor, te ima potencijala za liječenje kardiovaskularnih bolesti, osobito kroničnog zatajenja srca. On je dobar pokazatelj uhranjenosti, povišen je kod anoreksije, odnosno u uvjetima negativne energijske bilance, te se vraća na normalnu razinu nakon povećanja tjelesne mase (55 - 57). Grelin i leptin otpuštaju se pulsatilno i za vrijeme gladovanja, i za vrijeme sitog stanja, te su im koncentracije obrnuto proporcionalne s kontraregulatornim ulogama u energetskej homeostazi (58).

Usprkos svim spoznajama, i dalje je pravi odnos grelina i leptina nerazjašnjen (59), kao i jasna uloga grelina u patofiziologiji debljine.

1.5. Liječenje debljine

Dosadašnji jednostavni i jednostrani pristupi liječenju debljine nisu dali zadovoljavajuće rezultate. Liječenje debljine samo preporukama o promjeni načina prehrane i pojačanoj tjelesnoj aktivnosti dugoročno daje slabe rezultate. Svega 5 - 10% bolesnika nakon 5 godina ima nižu tjelesnu težinu od početne, odnosno reducira kardiovaskularni rizik (60).

Kada se uz navedene preporuke u terapiju uključi i farmakoterapija, rezultati su značajno bolji. Za vrijeme dok se uzimaju lijekovi oko 35% bolesnika uspije reducirati tjelesnu težinu. U našoj zemlji registrirana su dva lijeka za liječenje pretilosti: orlistat i sibutramin. Orlistat blokira lipoproteinsku lipazu i na taj način onemogućava apsorpciju masti u crijevima uz nuspojavu proljeva u 15 - 30% bolesnika. Sibutramin ima centralno djelovanje blokiranjem ponovne pohrane serotonina i noradrenalina uz pojavnost 7 - 20% nuspojava u vidu povišenja sistemskih vrijednosti arterijskog tlaka, srčane frekvencije, te rjeđe nesanice, suhih usta i konstipacije. Orlistat i sibutramin, uz rimonabant (antagonist endokanaboidnih receptora) tri su najviše upotrebljavana farmakopreparata za liječenje debljine u svijetu. Rimonabant ima pojavnost nuspojava u oko 6% bolesnika u vidu psihijatrijskih manifestacija (depresije, anksioznosti, agresije...). Uz visoku cijenu, umjerenu učinkovitost, relativno mnogo nuspojava (do 30%) i zbog svega toga slabu suradnju bolesnika za uzimanje farmakoterapije kroz duži vremenski period, osnovna zamjerka je pomanjkanje dokaza za dugoročnu redukciju mortaliteta, poglavito kardiovaskularnog, a i morbiditeta bolesti kao posljedice pretilosti (61 - 63).

Ako sve poduzete mjere tijekom duljeg razdoblja ne daju zadovoljavajuće rezultate, u bolesnika s ITM-om ≥ 35 kg/m² uz komorbidet uzrokovan debljinom, u prvom redu metaboličkim sindromom X, odnosno u bolesnika s ITM-om ≥ 40 kg/m² koji su ugroženi komplikacijama debljine, preporučuje se razmotriti mogućnost endoskopskog liječenja s pomoću intragastričnih balona ili kirurškog liječenja debljine s obzirom na stupanj pretilosti, odnosno pridruženi komorbiditet (tablica 1).

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

Terapija	ITM 25-26,9 kg/m ²	ITM 27-29,9 kg/m ²	ITM 30-34,9 kg/m ²	ITM 35-39,9 kg/m ²	ITM ≥40 kg/m ²
dijeta, aktivnost, bihevioralna terapija	uz kardiovaskularni čimbenik rizika	uz kardiovaskularni čimbenik rizika	DA	DA	DA
farmakoterapija		uz komorbiditet pretilosti	DA	DA	DA
intragastrični balon (BIB)			uz komorbiditet pretilosti	DA	DA
kirurgija				uz komorbiditet pretilosti	DA

Liječenje debljine intragastričnim balonom se, dakle, primjenjuje nakon neuspjeha medikamentoznog, a prije invazivnog kirurškog. To su preporuke Hrvatskog društva za debljinu (HDD), a usvojene kao nacionalni konsenzus o dijagnostici i liječenju debljine na IV. hrvatskom kongresu o debljini održanom u Opatiji 2010. (1). Seminvazivne nekirurške metode u posljednje vrijeme imaju sve veću popularnost. Endoskopska ugradnja intragastričnog balona je relativno uspješan šestomjesečni tretman liječenja pretilosti, a kroz više studija je dokazan povoljan metabočki profil po tretmanu (64 - 68). Najučinkovitiji rezultati liječenja pretilosti postižu se primjenom barijatrijske kirurgije. Te procedure se najviše primjenjuju u morbidno pretilih (ITM ≥ 40 kg/m²), odnosno superpretilih (ITM > 50 kg/m²) (69,70). Pozitivni učinci na osnovne komorbiditete povezane s pretilosti bili su izraženi i nakon 10 godina od barijatrijske operacije u studijama s dugoročnim praćenjem (71, 72).

Zbog pandemijskog širenja pretilosti, a skromnog ukupnog učinka liječenja debljine svim metodama, poduzimaju se nova istraživanja. Potonja su uglavnom orijentirana na patofiziološke momente i genetsku osnovu uz istraživanje potencijalne kliničke primjene nekoliko desetaka farmakoloških pripravaka u raznim studijama kliničkih istraživanja. Najviše pozornosti izazvale su prekliničke studije na životinjama s antigrelinskim cjepivom započete 2006. godine (73, 74), a koja su dugoročno bila neuspješna zbog razvoja antitijela. Ispitivanja nisu rađena na ljudima budući da je grelin također zastupljen u središnjem živčanom sustavu

(SŽS) i srčanom mišiću, uz masno tkivo i ostale probavne organe izvan želuca, a ukupni dugoročni učinak i pleiotropni efekti antigrelinskog djelovanja nisu u potpunosti poznati. Leptin se otpušta iz masnog tkiva inhibirajući »apetit stimulirajuće«, odnosno potičući »apetit inhibirajuće« neurone u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Nažalost, neosjetljivost, tj. rezistencija leptinskih receptora, karakteristična je za većinu pretilih osoba, onemogućavajući primjenu egzogenog leptina u liječenju debljine (75).

Uzroci debljine su multifaktorijalni, te samim time uspješno liječenje debljine je kompleksno i izazovno.

1. 6. Intragastrični baloni

Liječenje morbidne pretilosti intragastričnim balonima, kao nekiruškom metodom očuvanja anatomskog integriteta probavne cijevi, probudilo je ponovno veliki interes zadnjih godina diljem svijeta, s obzirom da se nalazi između manje drastičnog medikamentoznog te invazivnog kirurškog (76).

U literaturi se prvi puta spominju 1982. god. uz ideju njihovog djelovanja da se koriste kao umjetni «bezoar» koji će inducirati osjećaj sitost smanjujući na taj način želučani kapacitet, te samim time reducirati unos hrane. Konzumiranjem manjih obroka hrane pretilo osobe pokušavaju usvojiti nove dijetalne navike (77). Naime, velike želučane mase stranog materijala, takozvani bezoari, često se toleriraju kroz duži vremenski period s minimalnim simptomima, osim gubitka tjelesne težine (78 - 80).

Prva generacija intragastričnih balona, kao privremene endoskopske mjere za redukciju tjelesne težine, bila je aktualna još osamdesetih godina prošlog stoljeća. Ti prvi baloni bili su ispunjeni zrakom Garren-Edwards Gastric Bubble (GEGB; USA, 1984) (81) i Ballobes (Denmark), za razliku od onih poslije (tablica 2).

Tablica 2. Osnovne karakteristike najvažnijih intragastričnih balona kroz povijest

	Garren-Edwards	Ballobes	Taylor	Wilson Cook	BioEnterics
oblik	cilindričan	ovalan	ovalan	ovalan	sferičan
materijal	elastomeričan	elastomeričan	silikon	elastomeričan	silikon
punjenje	zrak	zrak	tekućina	zrak	tekućina
volumen	250 ml	500 ml	500 ml	300 ml	500-600 ml
reference	Lindor, 1987.	Ramhamadany, 1989.	Marshall, 1990.	Mathus Vliegen, 1990.	Galloro, 1999.

GEGB su bili odobreni od FDA 1985. god. te ih je ugrađeno oko 25 000 u razdoblju od 1985. do 1988. god. Relativno su brzo povučeni s tržišta zbog neuvjerljivih rezultata efikasnosti, te čestih komplikacija (dekubitalni ulkusi (3 - 14%), erozije (26%), Mallory-Weiss (11%), te česte spontane deflacije balona (31%) (82).

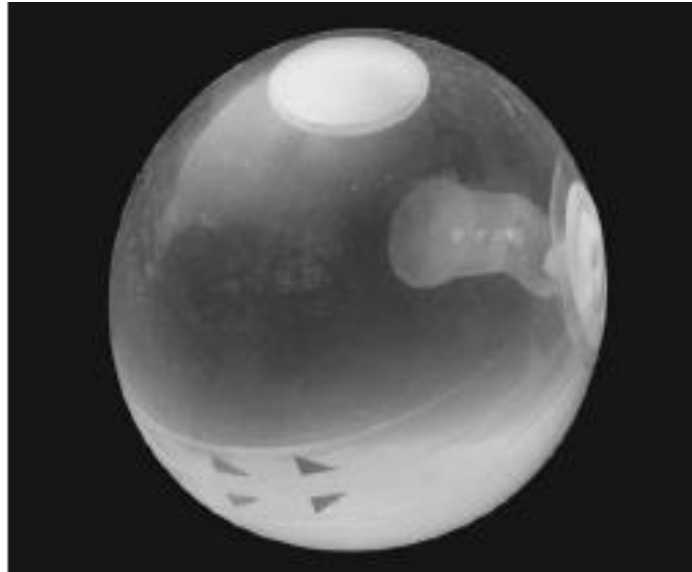
1987. god. na Floridi je održan znanstveni simpozij «Obesity and the gastric balloon» gdje je skupina internacionalnih stručnjaka različitih specijalnosti (gastroenterolozi, kirurzi, endokrinolozi, nutricionisti, psihijatri) zaključila da je metoda ipak obećavajuća ukoliko se uspiju proizvesti intragastrični baloni sljedećih karakteristika (83) (tablica 3).

Tablica 3. Preporuke o poželjnim karakteristikama intragastričnih balona za endoskopsko liječenje pretilosti s konferencije održane na Floridi 1987. god. (83)

Karakteristike intragastričnih balona
djelotvorni u promicanju gubitka težine
punjeni tekućinom, a ne plinovima
promjenjivog kapaciteta punjenja
glatke površine te niskog ulcerogenog djelovanja na sluznicu želuca
obilježeni radiolumiscentnim materijalom u slučaju potrebne rtg dijagnostike zbog komplikacija
konstrukcija od otpornih materijala koji ne propuštaju

Od 2000. godine ugrađuju se baloni nove generacije, BioEnterics Intragastric Balloon - BIB (BioEnterics Corp., Carpinteria, California, SAD) (slika 4) koji su nakon niza eksperimentalnih studija na životinjama udovoljili tim kriterijima (84).

Slika 4. BIB intragastrični balon (BIB, Inamed Health, Santa Barbara, CA, USA) (84)



BIB je sustav koji se sastoji od glatkog, sferičnog oblika, radiopaknog, acidorezistentnog, prilagodljivog volumena (400 – 800 ml) silikonskog ekspanzibilnog balona s niskim ulcerogenim i opstruktivnim potencijalom. Uz to ima kateter, koji je vezan s valvulom balona, a služi za postavljanje balona u želudac, te njegovo ispunjavanje tekućinom.

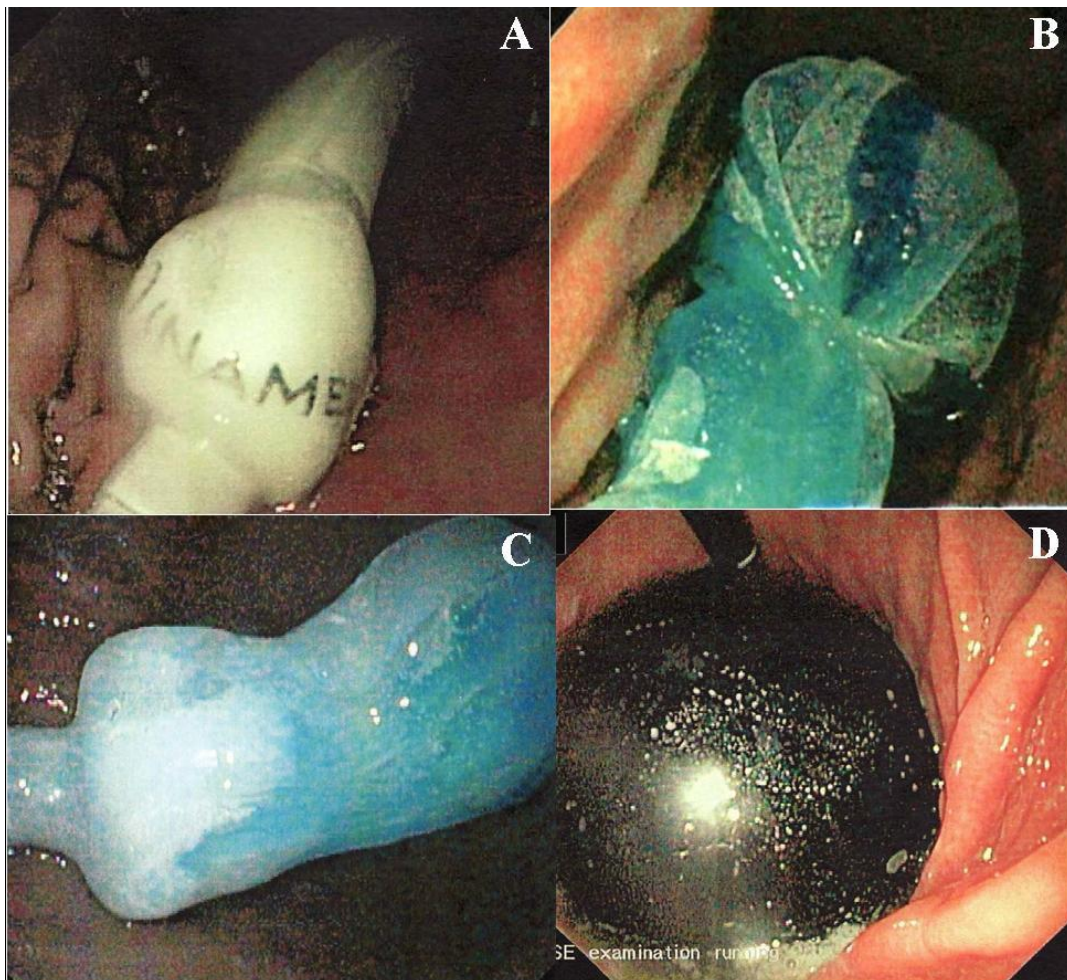
Indikacije i kontraindikacije (84) za ugradnju intragastričnog balona navedene su u Tablici 4.

Tablica 4. Indikacije i kontraindikacije za liječenje intragastričnim balonom (84)

Preporučene indikacije
ITM < 35 kg/m ² uz komorbiditet pretilosti i rezistenciju na konzervativne mjere liječenja
ITM > 35 kg/m ² rezistenciju na konzervativne mjere liječenja i odbijanje ili kontraindikaciju za kirurško liječenje
ITM > 50 kg/m ² super-pretili pojedinci uz visok rizik operativnog barijatrijskog zahvata
BIB test - evaluacija i selekcija bolesnika za restriktivne procedure smanjenje anesteziološkog rizika (opća kirurgija)
Apsolutne kontraindikacije
ranija operacija na želucu
hiatalna hernija > 5cm
poremećaji koagulacije
lezija gornjeg probavnog sustava rizična za eroziju ili krvarenje
trudnoća, planiranje trudnoće, dojenje
ovisnost o lijekovima, drogi
sekundarna pretilost (hormonalna, ijetrogena, genetska)
maligno oboljenje unazad 5 godina
uznapredovala bolest jetre
za vrijeme liječenja pretilosti farmakoterapijom
neka od kontraindikacija za endoskopiju
Relativne kontraindikacije
ranija abdominalna operacija
aktivni gastritis, H. pylori infekcija, duodenalni ulkusi
hiatalna hernia < 5 cm, blagi esophagitis
teški ezofagitis (razred III i IV)
krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava
nesteroidni antireumatici, antikoagulansi, antiagregatna terapija
Chronova bolest
psihijatrijska aktivna bolest
malformacije jednjaka ili grla
ostale upalne bolesti crijeva

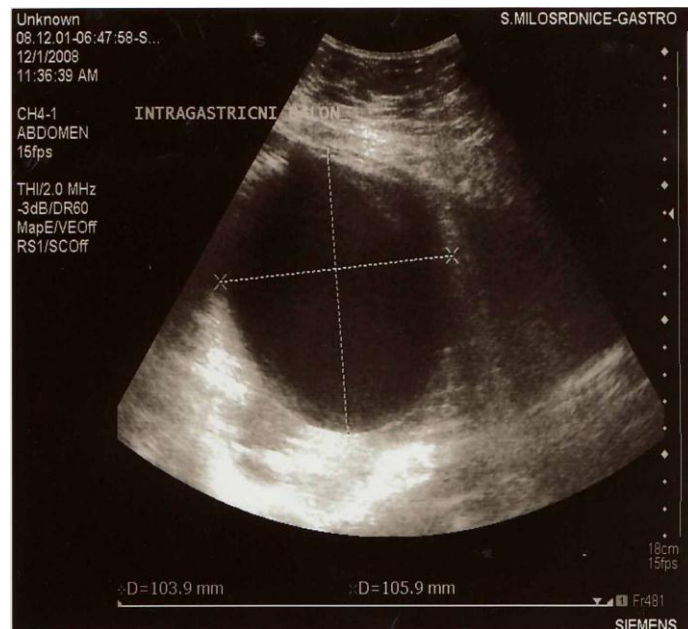
Nakon što se balon postavi u želudac, ispunjava se fiziološkom otopinom u volumenu od 400 do 800 ml, koja se dodatno oboji metilenskim modrilom. Nakon toga se iz balona na usta izvuče kateter, što dovodi do automatskog zatvaranja valvule. Balon ispunjen tekućinom ostaje u želucu i u njemu se može slobodno pomicati (slika 5).

Slika 5. Endoskopska slika intragastričnog balona (BIB) u raznim stadijima punjenja ugrađenog u Kliničkoj bolnici «Sestre milosrdnice»



Položaj balona može se jednostavno kontrolirati radiološki i/ili ultrazvukom (slika 6).

Slika 6. Kontrola pozicije i veličine intragastričnog balona transabdominalnim ultrazvukom ugrađenog u Kliničkoj bolnici «Sestre milosrdnice»



Čitav postupak ugradnje balona radi se uz blagu sedaciju bolesnika. Maksimalno, odnosno preporučljivo zadržavanje balona u želucu je šest mjeseci, i to uz upotrebu inhibitora protonske pumpe u standardnoj dozi radi smanjenja aciditeta želuca u smislu prevencije gastritisa, ezofagitisa, a i očuvanja integriteta balona. Ukoliko se želi ponovno postaviti balon, zadnje preporuke su da se to učini nakon što je pacijent bio bez balona najmanje mjesec dana (85, 86).

Balon se odstranjuje pomoću seta kojim se najprije probuši, a nakon toga se pomoću posebnih kliješta izvadi na usta pod kontrolom endoskopa.

Tijekom nekoliko prvih dana nakon postavljanja balona, pacijent osjeća povremenu nelagodu u abdomenu, tj. grčeve uz mučninu i povremeno povraćanje, no uskoro se ovi simptomi gube, te prestaju uz simptomatsku terapiju, odnosno bolesnik se navikava na prisutnost balona u želucu. Ove tegobe ima 70 - 90% bolesnika (66, 87).

Od ostalih komplikacija moguć je nastanak erozija (0,5% - 0,7%) ili ulceracija u želucu (0,2 - 0,8%), reflukсни ezofagitis (1,3 - 4,4%) što se pokušava prevenirati davanjem inhibitora protonske pumpe, mučnina/povraćanje (do 10%), dehidracija (akutno bubrežno zatajenje) (2,8%), intolerancija s ranim uklanjanjem balona (1,2 - 6,7%) (64, 65, 76, 88 - 91).

Od ozbiljnijih komplikacija, koje su se najčešće javile u pacijenata koji se nisu redovito javljali na kontrolne preglede ili vađenje balona, moguća je perforacija (0,2%), impakcija balona (0,6%), spontana deflacija (0,4 - 8,1%) i posljedični ileus (0,3%) s potrebitom kirurškom intervencijom (4,1%), problematično uklanjanje (0,64%), a bilo je i rijetkih smrtnih slučajeva ranijih godina u najvećoj »talijanskoj studiji« (0,1%) , dok se nije jasno pokazalo da prijašnja bilo kakva abdominalna operacija na želucu je apsolutna kontraindikacija za liječenje balonom (65).

Do sada objavljeni rezultati učinkovitosti, podnošljivosti i sigurnosti liječenja pretilosti intragastričnim balonom BIB-om su različiti (92 - 94). Raspon gubitka tjelesne težine (TT) (tablica 5) izražene u (kg), razlici (Δ) ITM-a, tj. razlici početne i konačne tjelesne težine izražene u kg/m^2 , gubitka »excesne« tjelesne težine (»excess weight loss« (EWL)), što predstavlja omjer izgubljene u odnosu na idealnu TT izraženo u postotku, varira ovisno o inicijalnoj pretilosti skupine bolesnika (nemorbidno pretili (ITM 30 - 40 kg/m^2); morbidno pretili (ITM \geq 40 kg/m^2), superpretili prije barijatrijskog zahvata (ITM \geq 50 kg/m^2), vremenskoj dužini tretmana (3, 4 ili 6 mjeseci), količini umetnute tekućine u balon (400 - 800 ml), rasi, odnosno različitoj intoleranciji, gastrointestinalnim komplikacijama, sigurnosti liječenja, te održavanju tjelesne težine po završetku liječenja intragastričnim balonom (tablica 6).

Tablica 5. Raspon gubitka TT u nerandomiziranim studijama nakon 4 - 6 mjeseci terapije intragastričnim balonom (76)

N (broj bolesnika)	dob (god.)	ITM početni 0mj. (kg/m ²)	Δ TT (kg)	Δ ITM (kg/m ²)	promjena % EWL
nemorbidna pretilost 5 studija (n= 665)	33-37.5	31-39	9.5-18.6	5.3-5.7	38.1-50.8
morbidna pretilost 5 studija (n= 573)	31-43	41-46.6	13-15	4.8-5.3	18.7-35.0
predoperativni gubitak težine 2 studije (n=58)	38.8-3.3	58.4-60.2	18.1-26.4	6.4-9.4	21-26.1
Genco i sur. (n= 2515)	38.9	44.4		4.9	33.9

Tablica 6. Praćenje održavanja reducirane tjelesne težine pretilih bolesnika nakon terapije intragastričnim balonom (64, 76, 95 - 100)

	n-start (broj bolesnika)	BIB gubitak kg	praćenje nakon BIB-a	n-kontrolni (broj bolesnika)	povratak težine
nemorbidna pretilost					
Sallet i sur.	323	48,3% EWL	6 mjeseci	85	+ 6,5 % EWL
Herve i sur.	100	12 kg	12 mjeseci	100	+ 3,4 kg; 56 održalo
morbidna pretilost					
Doldi i sur.	132	14,4 kg	6 mjeseci	38	14-7,8 kg; 17 + 8,4 kg; 7 održalo
Loffredo i sur.	64	14,3 kg	6 mjeseci	34	28 + 5,5 kg; 4 start; 2 održalo
Mathus -Vliegen	43	21,3 kg	12 mjeseci	43	+8,6 kg
	33	25,6 kg	12 mjeseci	33	+11 kg
Negrin Dastis i sur.	100 nemorbidno pretili 86% morbidno pretili 14%	12.6 +/- 8.3 kg	36 mjeseci	98	povratak od 4.2 +/- 6.8, (18mjeseci) povratak 2.3 +/- 6.0 kg (30 mjeseci) 24 % održalo s LTW>10% / 36 mjeseci
predoperativni gubitak težine					
Weiner i sur.	15	18,1 kg	1 mjesec	15	+2,4 kg
Busetto i sur.	43	26,4 kg	1 mjesec	43	+1,6 kg

Uočeni su slabiji rezultati u žutoj rasi zbog njihovih anatomske manjih proporcija želuca, te samim time manjoj količini insulirane tekućine u balonu (do 400 ml), te znatno češćoj intoleranciji i ranijem uklanjanju balona (20%, vs. 6.7%)(101).

Optimalno terapijsko područje BIB-a je u rasponu od u nemorbidno pretilih osoba (ITM 35 - 40 kg/m²) (66). Iako učinkovit i u morbidno pretilih (ITM ≥ 40 kg/m²) i superpretilih (ITM ≥ 50 kg/m²) zbog njihove inicijalne velike ekscerne tjelesne težine, uglavnom predstavlja kroz jedan tretman (6mj.) samo prolazni oblik liječenja prije kirurgije (102).

Od velikog su interesa istraživanja, a s kontradiktornim rezultatima točni mehanizmi djelovanja intragastričnih balona.

Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja su:

- a) odgođeno želučano pražnjenje,
- b) placebo («sham») efekt,
- c) hormonski,
- d) mehanička sitost,
- e) modifikacija prehrambenih navika,
- f) neuralni efekt.

Studija Miona i sur. (103) na nemorbidno pretilim osobama s ITM-om (30 – 40 kg/m²) pokazala je značajan pad serumske koncentracije hormona grelina nakon 6 mjeseci liječenja intragastričnim balonom, neposredno prije vađenja, a usprkos značajnom gubitku tjelesne težine. Takvi rezultati su tada prvi puta objavljeni, a bili su kontradiktorni s prijašnjim spoznajama da dolazi do porasta serumske koncentracije hormona grelina prilikom značajnijeg gubitka tjelesne težine, a kao dio kompenzatornog odgovora na manjak energije. Uz to, autori su utvrdili pozitivnu korelaciju između koncentracije delta (Δ) grelina (razlike grelina prije implantacije, te prije vađenja balona) i postotka gubitka ukupne težine (%LTW), uz očekivani pad koncentracije leptina i porast adiponektina. Iako ta korelacija ne mora značiti uzročnu povezanost, ona ipak može biti objašnjiva direktnim inhibitornim učinkom balona na želučanu sekreciju grelina. Uz distenziju fundusa želuca balonom, vrlo vjerojatno dolazi i do mehaničke kompresije i/ili ishemije žlijezda koje izlučuju grelin. Martinez-Broca i sur. na skupini morbidno pretilih osoba (ITM ≥ 40 kg/m²) nisu uspjeli potvrditi tu tezu (104). Zadnja objavljena studija Konopko-Zubrzycka i sur. (105) na također skupini morbidno pretilih osoba pokazala je značajan porast koncentracije grelina u samo prvih mjesec dana liječenja BIB-om, uz povratak njegovih vrijednosti 3 mjeseca po vađenju. S druge strane, serumska koncentracija leptina je značajno pala 6 mjeseci po ugradnji balona.

Neki autori su utvrdili da intragastrični baloni usporavaju želučano pražnjenje, dok drugi nisu utvrdili signifikantne razlike. Gubitak tjelesne težine u studiji Miona i sur. (102) nije značajno korelirao s početnim pražnjenjem želuca, niti je sam balon uzrokovao značajne promjene, te

je zaključeno da je gubitak tjelesne težine nezavisan o pražnjenju želuca. Dodatnu pomutnju su izazvali kontradiktorni rezultati radova Genco i sur. (106) koji nisu potvrdili primarno placebo/sham efekt intragastričnih balona i Mathus-Vliegen i sur. (107) koji nisu utvrdili značajnu razliku u gubitku tjelesne težine između pretilih pacijenata liječenih intragastričnim balonom, u odnosu na one liječene samo redukcijском dijetom. Jedan od nedvojbenih mehanizama djelovanja intragastričnih balona je mehanički osjećaj sitosti uz usvajanje novih dijetalnih navika.

1.7. Kirurške metode za liječenje pretilosti

Barijatrijske kirurške metode su se pokazale kao najučinkovitije i dugoročno rješenje za liječenje morbidne pretilosti (72, 108). Barijatrijska kirurgija je posebna grana abdominalne kirurgije koja se usko specijalizirala za kirurške metode u liječenju pretilosti, a počela se primjenjivati od 50-ih godina prošlog stoljeća u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (109). Termin dolazi od grčkih riječi BAROS što znači težina i IATREA što znači liječenje. Uvođenjem laparoskopske i minimalno invazivne kirurgije značajno se povećao broj takvih zahvata. O kolikoj se eksploziji zahvata radi, najbolje ilustrira sljedeći podatak: procjenjuje se da je 2009. god. učinjeno oko 344 000 barijatrijskih procedura širom svijeta (110).

To ne začuđuje, s obzirom da se uz takve procedure očekuje %LTW od 35 do 40%, odnosno %EWL od 50% kroz godinu dana uz značajno poboljšanje s debljinom povezanog komorbiditeta, a samim time poboljšanjem kvalitete života (111).

Intestinalna malapsorpcija i želučana restrikcija su dva temeljna mehanizma gubitka tjelesne težine nakon barijatrijskog zahvata, a vrsta zahvata se kategorizira ovisno o promjenama koje on inducira. Princip malapsorptivne procedure je da se veći dio tankoga crijeva premošćuje i na taj način izbacuju iz funkcije. Time hrana prolazi kroz probavni trakt neprobavljena uz smanjenu apsorpciju nutrijenata, prvenstveno masti. Gubitak tjelesne težine je impresivan, ali te operacije nose i najveći rizik uz dugoročne komplikacije (proteinsku malnutriciju, kroničnu dijareju, hipokalcemiju, metaboličku bolest kostiju, nefrolitijazu, deficijenciju vitamina B12, vitamina topljivih u masti, željeza...) (112 - 114). Te operacije su prvenstveno rezervirane za najteže oblike pretilosti, tj. super pretili bolesnike s ITM-om $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ koje mogu izvoditi samo vrlo iskusni kirurzi. Čisto restriktivnim zahvatima se ne mijenja digestivna, niti apsorpcijska funkcija probavnog trakta. Imamo ograničenje unosa hrane, te samim time smanjen unos kalorija. Pretežno restriktivnim zahvatima se većina gubitka težine postiže ograničenjem unosa hrane, a manjim se postiže smanjenje apsorpcije hranjivih tvari.

Restriksijske operacije su:

- » horizontal gastroplasty «,
- » silastic ring gastroplasty «,
- » vertical banded gastroplasty (VBG) «,
- » gastric banding adjustable/non-adjustable «,
- » sleeve resection «.

Pretežno restriktivna operacija je:

- » Roux-en Y gastric bypass «.

Malapsopijske operacije su:

- » jejunoileal bypass «,
- » biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS) « (115,116).

Indikacije za minimalno invazivnu barijatrijsku kirurgiju podesivom želučanom vrpcom imaju pacijenti od 18 do 60 godina, koji imaju ITM $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ s komorbiditeom kao posljedicom debljine i koji će se značajno poboljšati gubitkom tjelesne težine, s ITM-om $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ koja ih izlaže ozbiljnom medicinskom riziku u pretilih bolesnika koji ne uspijevaju izgubiti, odnosno održati reduciranu tjelesnu težinu konzervativnim liječenjem (69). U pretilih bolesnika s ITM-om $\geq 50\text{-}60 \text{ kg/m}^2$ prvenstveno treba razmotriti agresivnije kirurške zahvate smanjivanja želučanog kapaciteta (»laporoscopic sleeve gastric resection« (LSG)), odnosno kod ITM-a $\geq 60 \text{ kg/m}^2$ kombinaciju LSG s BPD-DS (117).

Praćenje operiranih morbidno pretilih bolesnika može se podijeliti u tri vremenska perioda:

- 1.) faza gubitka tjelesne težine (0 - 18 mjeseci, s time da je najveći gubitak unutar prvih godinu dana)
- 2.) faza povrata tjelesne težine (2 - 6 godina nakon zahvata), u kojem se 1/3 inicijalno izgubljene tjelesne težine povratu unutar 5 godina
- 3.) faza stabilizacije tjelesne težine (6 - 15 godina nakon zahvata) (118).

1.7.1. Laparoskopiska »sleeve« resekcija želuca

1993. god. »Laparoscopic Sleeve gastrectomy «(LSG) je prvi puta opisana kod Marceau i sur. (119) kao dodatak operaciji »biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS)«, iako je prvu izveo 1988. god. Hess (120). S obzirom da se LSG pokazala kao vrlo efikasna procedura s malo komplikacija, danas se izvodi kao samostalna operacija u morbidno pretilih (ITM \geq 40 - 50 kg/m²), odnosno kao prva operacija u visoko rizičnih pretilih osoba s ITM \geq 50 - 60 kg/m², a prije (BPD-DS) ili »laparoscopic Roux-en gastric bypass (LGBP)« (121).

»LSG« uključuje longitudinalnu resekciju želuca duž velike krivine, uključujući cijeli fundus, od antruma do Hisovog kuta, bez piloroplastike. Želudac se reducira, odnosno oblikuje u »usku cijev« koja se sastoji od male krivine širine »32 - 60 French bougie«, ovisno o kirurgu (122) (slika 7).

Slika 7. - »Sleeve« resekcija želuca (122)



Velike rane »kirurške« komplikacije po LSG-u možemo očekivati u oko 3% bolesnika, uključujući krvarenje uslijed ozljede trokarom ili dehiscijencije mjesta resekcije želuca, ishemijsku želuca, strukturu želuca koja zahtijeva endoskopsku dilataciju, curenje »leak« sadržaja želuca ili stvaranje enterokutane fistule (123).

U najčešće »nekirurške« komplikacije pripada i respiratorna insuficijencija, atelektaza, plućna embolija, renalna insuficijencija. Shi X i suradnici analizirali su komplikacije u 15 studija na 940 morbidno pretelih bolesnika. Mortalitet je bio od 0 do 3,3%, a medijan komplikacija 12,1% (122). Postotak komplikacija je povezan s inicijalnim ITM-om bolesnika, odnosno komorbiditetom, te se na većim serijama ($n > 100$) bolesnika kreće od 10 do 15% (124).

Od kasnijih komplikacija moguće je stvaranje žučnih kamenaca uslijed prebrzog gubitka tjelesne težine (125). 2009. god. Li i sur. su objavili dva rada vezanu uz tematiku stvaranja žučnih kamenaca po barijatrijskim procedurama. Učinjenom univarijantnom i multivarijantnom analizom analizirali su niz potencijalnih čimbenika koji bi mogli biti mogući etiološki faktor stvaranja žučnih kamenaca. Dokazali su da je jedino gubitak više od 25% od početne tjelesne težine unutar dvije godine od operacije bio nezavisni postoperativni čimbenik rizika za stvaranje žučnih kamenaca (125). U drugom radu analizirali su skupinu bolesnika operiranih »sleeve« resekcijom i »Roux-en- Y gastric bypassom« (RYGBP) gdje se po nekim studijama očekuje čak do 30% postbarijatrijskih žučnih kamenaca, a zbog ipak prisutne i malabsorptivne komponente te procedure (126).

Rezultat studije je bio: 8,7% bolesnika operiranih »RYGBP« i 3,8 % »sleeve« resekcijom želuca je dobilo žučne kamence, što nije bila značajna razlika (127).

Grelin, »hormon gladi« koji je 1999. god. otkrio Kojima M. i sur. (38), većinom se stvara u fundusu želuca, a značajno poraste u dijetom induciranom gubitku tjelesne težine (40). S obzirom da je grelin »ključan« u regulaciji apetita, učinak različitih barijatrijskih kirurških procedura na njegove postoperativne vrijednosti je u fokusu istraživanja. Do sada objavljeni rezultati donose inkonzistentne promjene grelina opisane s različitim barijatrijskim kirurškim procedurama (128).

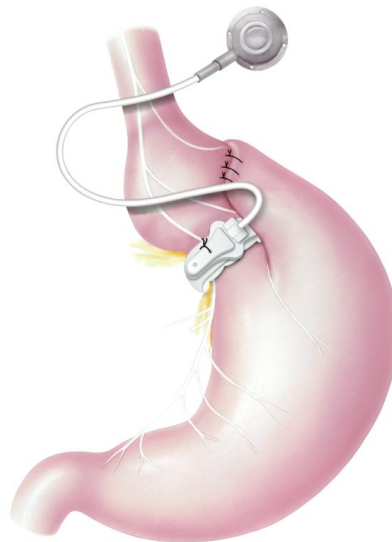
S obzirom da se LSG-om resekira želučani fundus, očekuje se znatan pad grelina nakon te operacije. S tom idejom učinak LSG-a trebao bi biti puno efikasniji i dugotrajniji od ostalih procedura, kao što je vrlo popularna i širom svijeta vrlo izvodljiva »lapbanding« procedura. Najnoviji radovi upravo ukazuju na navedenu pretpostavku (129 - 132).

1.7.2. Laparoskopski podesiva želučana vrpca

U 80-im godinama prošlog stoljeća intenzivno se tragalo za što jednostavnijom želučanom restriktivnom kirurškom procedurom s formiranjem malog želučanog tobolca (»poucha«), te na taj način limitiranja unosa hrane uz gubitak tjelesne težine.

1982. god. Mason (133) je uveo »vertical banded gastroplasty (VBG)« s vertikalnim tobolcem duž velike krivine želuca s izlaznim otvorom zaomčenim fiksnom vrpcom, bez mogućnosti širenja. Metoda se činila obećavajućom te se dalje unaprjeđivala. Molina u Houstonu (134), Kuzmak u New Jerseyu (135) te Szinicz (136) na animalnim modelima učinili su pionirske zahvate s podesivom želučanom vrpcom. Kuzmak (135) te 1993. god. Forsell i Hallberg u Švedskoj (137) odvojeno su razvili podesivu želučanu vrpcu s punjenjem fiziološkom otopinom, te na taj način regulaciju prolaza hrane i tekućine. Vrpca je povezana s potkožnim u trbušnoj stjenci smještenim sistemom (»portom«) za punjenje gdje se može iglom nadodavati određeni volumen tekućine (0 – 11 ml), ovisno o gubitku tjelesne težine (138) (slika 8).

Slika 8. - Švedska podesiva gastična vrpca (SAGB, Ethicon Endo Surgery, a Johnson - Johnson company)



»Laparoscopic adjustable gastric banding« (LAGB) danas je jedna od najčešće izvođenih barijatrijskih procedura širom svijeta zbog minimalne invazivnosti, jednostavnog kirurškog postavljanja, moguće reverzibilnosti, te efikasnosti (139). LAGB se izvodi postavljanjem podesive silikonske vrpce »pars flacida technique« oko kardije želuca, neposredno ispod gastroezofagelanog spoja (140). Gubitak tjelesne težine postiže se formiranjem malog spremnika u želucu, koji se napuni s malom količinom hrane koja daje osjećaj sitosti, a sporijom propulzijom taj osjećaj duže traje uz postepeni gubitak apetita.

Želudac ima oblik pješčanog sata. Laparoskopsko postavljanje vrpce danas je standard, s malom konverzijom u otvorenu proceduru (0 - 3%), s mortalitetom 0 - 1,1% (141). Rane, perioperativne komplikacije su rijetke, a kasnije su češće. Može se očekivati da će do 18% bolesnika trebati reviziju položaja ili vađenje vrpce zbog dilatacije spremnika (»poucha«) s prolapsom vrpce »slipping« (2 - 14%), s posljedičnom opstrukcijom želuca, dilatacijom jednjaka, erozijama stjenke na mjestu vrpce (0 - 2,8%), komplikacijama sa sistemom za punjenje »portom« (0.4 - 7%), te infekcijom (0.3 - 8.8%). Najnoviji radovi ukazuju da je povezanost erozija i »slippinga« bila značajno povezana s kirurškom perigastričnom tehnikom, a ne s »pars flaccida tehnikom« koja se primjenjivala u naših bolesnika (142). Gubitak tjelesne težine po LABG-u (143), te korelacije s koncentracijama grelina i leptina, intenzivno se istražuju (128 - 130).

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Hipoteza

Liječenjem debljine »sleeve« resekcijom želuca očekuje se pad serumske koncentracije hormona grelina i leptina koji je u pozitivnoj korelaciji s koncentracijama inzulina i C-peptida u serumu, zavisno o gubitku tjelesne težine. Nakon postavljanja intragastričnog balona do sada objavljeni rezultati serumske koncentracije grelina su kontradiktorni. Za vrijeme liječenja pretilosti intragastričnim balonom, uslijed mehaničke kompresije balona, s gubitkom tjelesne težine, očekuje se pad serumskih koncentracija hormona grelina i leptina koji su u pozitivnoj korelaciji s koncentracijama inzulina, C-peptida u serumu, zavisno o gubitku tjelesne težine. Liječenjem debljine želučanom vrpcom (LAGB) očekuje se porast serumskih koncentracija hormona grelina obrnuto proporcionalno gubitku tjelesne težine, uz pad serumskih koncentracija hormona leptina, inzulina i C-peptida, zavisno o gubitku tjelesne težine.

2.2. Ciljevi istraživanja

- 1.) Istražiti učinkovitost, podnošljivost i sigurnost liječenja pretilosti intragastričnim balonom i kirurškim metodama (laparoskopska »sleeve« resekcija i laparoskopski podesiva želučana vrpca);
- 2.) istražiti učinkovitost različitih metoda u liječenju pretilosti (intragastrični balon, laparoskopska »sleeve« resekcija i laparoskopski podesiva želučana vrpca), vezano uz gubitak tjelesne težine zavisno o stupnju pretilosti, inicijalnom indeksu tjelesne mase (ITM) (nemorbidno pretili bolesnici ITM 30 - 40 kg/m²; morbidno pretili ITM ≥ 40 kg/m²), te spolu i dobi;
- 3.) istražiti jesu li promjene u koncentraciji hormona grelina i leptina u serumu zavisne o metodi liječenja pretilosti intragastričnim balonom i kirurškim metodama (laparoskopska »sleeve« resekcija i laparoskopski podesiva želučana vrpca);
- 4.) istražiti postoji li povezanost promjena koncentracija hormona grelina i leptina u serumu, zavisno o gubitku tjelesne težine;
- 5.) istražiti postoje li promjene u koncentraciji hormona grelina i leptina u serumu prije i nakon određene metode u liječenju pretilosti (intragastrični balon, laparoskopska »sleeve« resekcija i laparoskopski podesiva želučana vrpca), zavisno o stupnju pretilosti (nemorbidno pretili bolesnici ITM 30 - 40 kg/m² ;morbidno pretili ITM ≥ 40 kg/m²);
- 6.) istražiti postoji li povezanost koncentracija u serumu regulatornih peptida za sitost (inzulin, C-peptid) i hormona leptina međusobno, te zavisno o redukciji tjelesne težine;
- 7.) istražiti jesu li početne visoke vrijednosti hormona grelina u serumu mogući pokazatelj slabijeg terapijskog odgovora s određenom metodom u liječenju pretilosti (intragastrični balon, laparoskopska »sleeve« resekcija i laparoskopski podesiva želučana vrpca);
- 8.) utvrditi koja je od terapijskih metoda u liječenju pretilosti (intragastrični balon, laparoskopska »sleeve« resekcija i laparoskopski podesiva želučana vrpca) najučinkovitija, te mijenja li se komorbiditet vezan uz kronične komplikacije pretilosti;
- 9.) istražiti moguću povezanost nazočnosti infekcije H. pylori, koncentracije hormona grelina u serumu i stupnja pretilosti;
- 10.) pratiti dugoročni učinak održavanja reducirane tjelesne mase nakon terapije pretilosti intragastričnim balonom s posebnim osvrtom na pojavu »yo-yo« fenomena, odnosno potrebu za kasnijim kirurškim, barijatrijskim procedurama.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U prospektivno nerandomizirano istraživanje kroz dvije godine, koje je provedeno na Klinici za unutarnje bolesti (Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju i Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma), Klinici za kirurgiju (Zavoda za abdominalnu kirurgiju), te Zavodu za psihološku medicinu Klinike za psihijatriju Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice» u Zagrebu, uključeno je sveukupno 80 bolesnika starosti od 18 do 61 godine s indeksom tjelesne mase (ITM $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) koji su bili podvrgnuti nekoj od metoda liječenja pretilosti: intragastričnim balonom (n = 44) ili kirurškim barijatrijskim metodama (n = 36): laparoskopski podesivom želučanom vrpcom («lapbanding» (LAGB)) (n = 21) i laparoskopskom »sleeve« resekcijom (n = 15) bolesnika.

U istraživanju su bolesnici bili podijeljeni u dvije skupine.

U prvoj skupini su bila 44 pretila bolesnika koji su zadovoljavali kriterije za liječenje pretilosti intragastričnim balonom. To su bili bolesnici s ITM-om $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ s već razvijenim komplikacijama debljine, koje ih izlažu ozbiljnom medicinskom riziku, a koje nisu uspjeli reducirati, odnosno održati reduciranu tjelesnu masu s dugotrajnim medicinskim vođenim programom (pojačana fizička aktivnost, redukcijaska dijeta, potom farmakoterapija), odnosno pretili bolesnici istih karakteristika s ITM-om $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ i ITM-om $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ koji su već bili potencijalni kandidati za barijatrijske procedure, ali bi operativni zahvat za njih bio prerizičan ili se trenutno nisu željeli podvrgnuti istom.

Drugu skupinu sačinjavali su bolesnici s ITM-om $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ s već razvijenim komplikacijama debljine koja ih izlaže ozbiljnom medicinskom riziku, s ITM-om $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ i ITM-om $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ koje su primarno motivirane za liječenje pretilosti kirurškim metodama («sleeve resekcijom» ili »lapbandingom») ili imaju neku od kontraindikacija (npr. velika hijatalna hernija) za liječenje pretilosti postavljanjem intragastričnog balona. Kirurške metode liječenja su se izvodile u pretilih bolesnika s ITM-om $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ s već razvijenim komplikacijama debljine, odnosno u pretilih s ITM-om $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ i ITM-om $\geq 50 \text{ kg/m}^2$.

U skupini od 44 bolesnika liječenih intragastričnim balonom bilo je 8 muškaraca (18,2%) i 36 žena (81,8%) prosječne dobi 35 godina (u dobi od 20 do 59 godina), a u skupini 36 kirurški liječenih bolesnika bilo je 9 muškaraca (25,0%) i 27 žena (75%) prosječne dobi 39 godina (u dobi od 21 do 61 godine). U kirurških bolesnika (n = 21) operiranih laparoskopski podesivom želučanom vrpcom bilo je 5 muškaraca (23,8%) i 16 žena (76,2%) prosječne dobi 36 godina (u dobi od 36 do 61 godine), a laparoskopskom »sleeve« resekcijom želuca (n = 15) operirano je 4 muškarca (26,7%) i 11 žena (73,3%) prosječne dobi 45 godina (u dobi od 25 do 60 godina).

Osnovni demografski (klinički i anamnestički) podaci prikazani su tabelarno: Tablice 8. - 11.

U istraživanju su poštivani etički principi određeni Helsinškim deklaracijama. Bolesnici su prije uključivanja u istraživanje informirani o mogućnostima liječenja pretilosti, protokolu studije i ciljevima liječenja. Objašnjena im je svrha i metodologija istraživanja te su bili zamoljeni potpisati pismeni pristanak sudjelovanja u istraživanju.

3.2. Metode

3.2.1. Anamneza i klinički pregled

Osobnom anamnezom bolesnika utvrdili smo njihovo zanimanje, bračni status, roditeljstvo, socioekonomski status, edukaciju, naviku pušenja, prethodna liječenja debljine redukcijском dijetom, farmakoterapijom (sibutraminom, orlistatom), alternativnim metodama (akupunkturoм), odnosno kombinirano s bilo kojom od navedenih metoda.

Obrada se sastojala od uzimanja detaljne anamneze i pretragama utvrđenim sastavnicama metaboličkog sindroma X, odnosno pridruženog komorbiditeta kao posljedice pretilosti (prisustvo arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, hiperlipidemije, masne jetre, nealkoholne masne upale jetre (NASH), žučnih kamenaca, hiperuricemije), zloćudnih tumora i kroničnih komplikacija debljine (degenerativnih promjena zglobova, respiratorne insuficijencije, policističnih jajnika, depresije).

Također je uzet u obzir i obiteljski hereditet u smislu kardiovaskularnih, malignih bolesti, odnosno debljine.

Kliničkim pregledom u svih bolesnika utvrđene su kliničke karakteristike (dob, spol, tjelesna težina, tjelesna visina, opseg struka i kukova s njihovim omjerom, arterijski tlak). Arterijski tlak izmjeren je živinom manometrom.

Izračunali smo indeks tjelesne mase (ITM), idealnu i ekscesivnu tjelesnu težinu, površinu tijela. Težina je izmjerena na digitalnoj vagi, a visina pomoću stadiometra. Kao u većini studija, idealni ITM uzet je 25 kg/m² (66, 129, 143), zatim ekscesna tjelesna težina, što predstavlja razliku između tjelesne težine prije liječenja i idealne tjelesne težine zadane prema visini, te površina tijela po DuBois formuli (144):

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0.20247 \times \text{visina(m)}^{0.725} \times \text{težina(kg)}^{0.425}$$

3.2.2. Gastroenteroška i dodatna internistička obrada

U svih bolesnika je sukladno prethodno određenoj metodi liječenja pretilosti učinjena ciljana gastroenterološka i endokrinološka obrada, psihološko testiranje te pregled barijatrijskog kirurga na indikaciju. Svim bolesnicima učinjen je pregled abdominalnih organa ultrazvukom s posebnim osvrtom na sekvele pretilosti (masna jetra, žučni kamenci) i gastroskopija s ciljem isključivanja eventualnih endoskopskih kontraindikacija za određenu metodu liječenja pretilosti. Tijekom gastroskopije, u slučaju prisutnosti gastritisa, bioptirana je sluznica želuca na tipičnim mjestima za pridružene infekcije s *Helicobacter pylori* ili je alternativno učinjen urea izdisajni test.

Svim bolesnicima učinjeno je ispitivanje plućne funkcije, rtg srca i pluća, elektrokardiogram (EKG), a po potrebi, ergometrija i ehokardiografija, polisomnografija, a onima s tegobama lokomotornog sustava ciljana radiološka obrada.

3.2.3. Psihološka obrada

Bolesnici su pregledani prije početka, te u tijeku liječenja i od psihologa radi procjene adekvatne suradnje, odnosno njihovih očekivanja i motivacije za podvrgavanju određenoj metodi liječenja pretilosti, a od psihijatra na indikaciju.

3.2.4. Kirurška obrada

Po učinjenoj kompletnoj internističkoj obradi, te pregledu psihologa, učinjen je kod kirurških kandidata pregled barijatrijskog kirurga.

3.2.5. Laboratorijsko-biokemijska obrada

Svim bolesnicima prije određene metode liječenja pretilosti učinjene su rutinske laboratorijske pretrage iz seruma (kalij (K), natrij (Na), klor (Cl) glukoza (GUK), urea, kreatinin, bilirubin (Bil), laktat-dehidrogenaza (LDH), aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), gama-glutamilttransferaza (GGT), mokraćna kiselina (urat), ukupni kolesterol, trigliceridi, HDL, LDL, glikirani Hb (HBA1c), C reaktivni protein (CRP), željezo serum (Fe), UIBC upotrebom originalnih reagensa (Beckman Coulter International S. A.) za sve parametre, osim za glikirani HB (HBA1c) (Pointe scientific, Kanada). Sve analize su izvođene putem analitičkog sustava na automatskom analizatoru AU 2700 (Beckman

Coulter International S. A.). Svakom je ispitaniku uzeta venska krv iz kubitalne vene natašte u jutarnjim satima (između 7:30 i 9h) i u standardnim uvjetima. Učinjene su rutinske hematološke pretrage: kompletna krvna slika (KKS) te analize zgrušavanja krvi (PV, APTV, fibrinogen, TV). Kvantitativna analiza stanica periferne krvi učinjena je na automatskom hematološkom brojaču (hematološki analizator Beckman Coulter HmX). Pretrage zgrušavanja: PV, APTV, TV, fibrinogen učinjene su na automatskom koagulometru Behring coagulation timer (BCT) koji kao metodu koristi koagulometriju.

Korištene su spektrofotometrijske metode (metode završne točke) na 37°C optimirane prema preporukama Internacionalne federacije za kliničku kemiju za sljedeće laboratorijske parametre: GUK, AST, ALT, GGT, Bil, LDH, kreatinin, urat, željezo (Fe), UIBC. Za kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol i LDL-kolesterol korištena je kombinacija imunoseparacijske i spektrofotometrijske metode, za C-reaktivni protein (CRP) imunoturbidimetrijska velike osjetljivosti, za Na, K, Cl indirektna potenciometrija, za glikirani Hb (HbA1c) imunoturbidimetrijska s predanalitičkom obradom krvi do hemolizata, optimirana prema preporukama National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). Elektroforeza serumskih proteina učinjena je kapilarnom elektroforezom velike osjetljivosti u visokonaponskom električnom polju na automatskom analizatoru Capillarysis (Sebia, Francuska) s originalnim reagensima iste tvrtke.

Sve korištene metode su preporučene analitičke metode Hrvatske komore medicinskih biokemičara.

Kao referentne vrijednosti uzete su:

kolesterol mmol/L (< 5,0);

HDL mmol/L (> 1,0);

LDL mmol/L (< 3,0);

trigliceridi mmol/L (< 1,7);

glukoza mmol/L (4,4 - 6,4) ;

HbA1c % (do 6); urat $\mu\text{mol/L}$ (134 - 337);

AST 37° C (8 - 30);

ALT 37° C (10 - 36);

GGT U/L 37° C (9 - 35);

željezo $\mu\text{mol/L}$ (8 - 30).

3.2.6. Endokrinološka obrada

Svim bolesnicima prije početka liječenja pretilosti određenom metodom učinjena je ciljana endokrinološka obrada radi isključenja patološkog endokrinološkog uzroka pretilosti. Svim bolesnicima određen je ritam kortizola, luteotropni hormon (LH), folikulstimulirajući hormon (FSH), estradiol (E2), prolaktin (PRL), ukupni testosteron, inzulin, C-peptid, T3, T4, TSH, anti TPO, grelin i leptin.

Metode određivanja hormona:

a) Leptin:

Kvantitativno mjerenje humanog leptina u serumu učinjeno je enzimoimunološkom metodom Leptin – EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) firme BIOSOURCE. Uzorak krvi uziman je natašte u posudu s ledom i centrifugiran na 4C°, te zamrzavan na -20 C° do izvođenja analize. Koncentracija leptina izražena je u ng/ml. Referentne vrijednosti su ovisne o indeksu tjelesne težine (ITM). Tabelarno su prikazane vrijednosti priložene od firme BIOSOURCE u uputstvu o proizvodu (BioSource Catalogue Nr: KAP2281), a gdje su oni dobili navedene rezultate na uzorku od 71 muškarca u dobi od 15 do 78 godina i 88 žena u dobi od 16 do 80 godina različitog ITM-a.

Tablica 7. Očekivani raspon vrijednosti serumske koncentracije hormona leptina (ng/ml) ovisno o ITM-u

žene	ITM (kg/m ²)	leptin (ng/ml)
	14 - 18	0,5 - 0,7
	18 - 24	0,5 - 7,9
	25 - 29	4,1 - 14,5
	30 - 56	5,5 - 40,4
muškarci		
	18 - 24	0,5 - 3,2
	25 - 29	0,5 - 14,6
	30 - 56	2,5 - 42,1

b) Ghrelin:

Kvantitativno mjerenje humanog grelina u serumu učinjeno je radioimunoesej (RIA) metodom (Ghrelin RIA, BIOSOURCE). Uzorak krvi uziman je natašte u posudu s ledom i centrifugiran na 4°C, te zamrzavan na -20°C do izvođenja analize. Koncentracija grelina u serumu izražena je u pg/ml. Očekivani raspon vrijednosti naveden od firme BIOSOURCE u uputstvu o proizvodu (BioSource Catalogue Nr: KIPMR90) može se očekivati od 300 do 4000 pg/ml, ali najviše testiranih uzoraka imalo je koncentracije 600 - 1400 pg/ml.

c) C-peptid, inzulin, tireotropin (TSH), tiroksin (T4), trijodtironin (T3):

Kvantitativno mjerenje hormona učinjeno je kemiluminescentnom metodom (CLIA-chemiluminescent immuno assay) na Imulite-1000 firme Siemens. Uzorak krvi uziman je natašte, nakon centrifugiranja se pohranjivao na -20°C do izvođenja analize. Serumske koncentracije C-peptida izražene se u nmol/L (0,4 - 1,5), koncentracije inzulina (5 - 25) i TSH (0,4 - 4,0) izražene su u mIJ/L, koncentracije T4 (60 - 165) i T3 (1,1 - 2,8) u nmol/L.

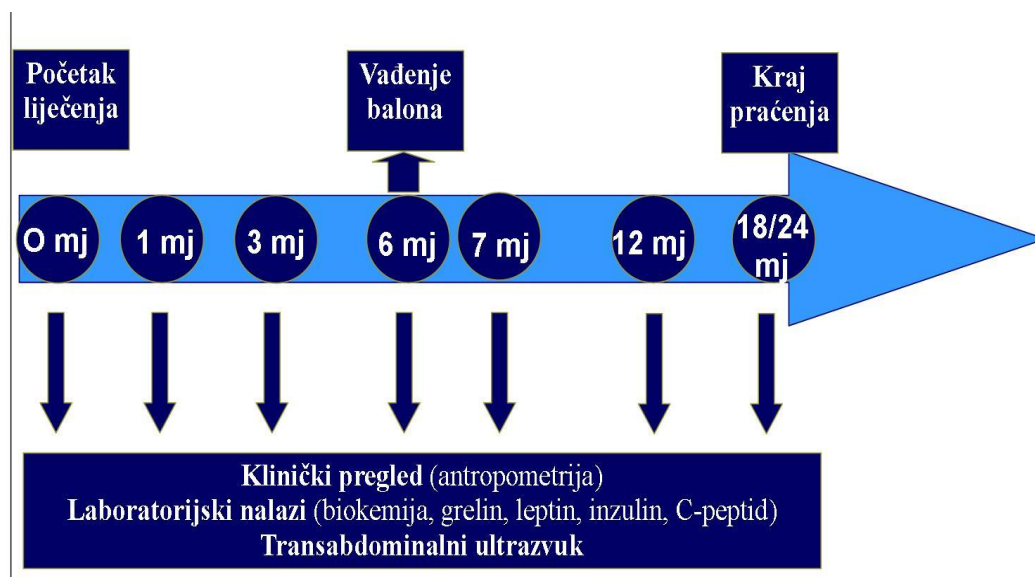
d) luteotropni hormon (LH), folikulostimulirajući hormon (FSH), ukupni testosteron (T), antitijela na peroksidazu štitnjače (antiTPO), kortizol (KORT):

Kvantitativno mjerenje LH, FSH, T, TPO, KORT učinjeno je elektrokemiluminescentnom metodom (ECLIA - electrochemiluminescent immuno assay) na autoanalizatoru Cobase 411 tvrtke Roche Diagnostics GmbH. Koncentracija LH i FSH se izražava u IJ/l, Testosterona u nmol/l, antiTPO u IJ/ml, a KORT u nmol/L. LH/Lutotropin: muškarci 1,5 - 5,0; žene: folikularna faza: 1,9 - 8,0; sredina ciklusa: 11,3 - 59,0; luteinska faza: 0,8 - 12,6; menopauza: 9,0 - 75,0; FSH/Folitropin: muškarci 1,0 - 10,5; žene: folikularna faza: 2,4 - 9,3; sredina ciklusa: 3,9 - 13,3; luteinska faza: 0,6 - 8,0; menopauza 31-134; Testosteron: žene: 0,7 - 2,5, muškarci: 10,5 - 49,0, antiTPO: do 50 KORT: 8h (138 - 800) 17h (80 - 488). Estradiol (E2), Prolaktin (PRL): kvantitativno mjerenje E2 učinjeno fluorescentnom metodom DELFIA tvrtke PerkinElmer. Koncentracija E2 je izražena u pmol/l, a PRL u yg/L. ESTRAD/Estradiol: muškarci: do 130, a žene: folikularna faza: 92 - 367; sredina ciklusa: 550 - 1650; luteinska faza: 389 - 984; postmenopauza PRL: žene: 2,0 - 30,0, a muškarci: 2,0 - 20,0.

3.3. Istraživački protokol studije

Studija je bila dizajnirana na način da su se utvrdile antropometrijske i biokemijske varijable bitne za procjenu uspješnosti liječenja bilo kojom metodom (intragastrični balon; »lapbanding«; »sleeve« resekcija želuca) na početku (0 mjesec), te na svakoj zadanoj kontroli po zadanom istraživačkom protokolu (nakon 1. mjeseca; 3. mjeseca; 6. mjeseca; 7. mjeseca; 12. mjeseca i 18./24. mjeseca) (slika 9).

Slika 9. Shematski prikaz istraživačkog protokola studije



Uspjeh liječenja procjenjivan je antropometrijskim varijablama na svakoj kontroli: opsegu struka i bokova s njihovim omjerom, mjerenjem tjelesne težine: u apsolutnom broju, razlici (Δ) tjelesne težine (apsolutnom gubitku težine (AWR) što je broj izgubljenih kilograma težine nakon liječenja, predstavljajući razliku prije i nakon liječenja). Dobiveni podaci su korišteni za izračunavanje indeksa tjelesne težine (ITM), površine tijela (BSA), ekscesne tjelesne težine (EBW).

Najvažnije varijable za procjenu uspješnosti liječenja predstavljaju (145):

a) % (postotni) gubitak ukupne težine (%LTW) što čini postotak izgubljene početne tjelesne težine, te se računa kao gubitak težine nakon liječenja s inicijalnom tjelesnom težinom prije liječenja i množi sa 100.

b) promjena indeksa tjelesne težine (ITM) po formuli:

$$\text{Indeks tjelesne mase (ITM) = težina (kg) / visina (m)}^2$$

u apsolutnom broju, razlici (Δ) ITM-a;

c) promjena ekscesne tjelesne težine (EBW): u apsolutnom broju, razlici (Δ) kg;

d) % gubitak ekscesne težine (%EWL) što čini postotak smanjenja ekscesne tjelesne težine nakon liječenja u danom trenutku, a dobiva se kao kvocijent apsolutnog gubitka težine (AWR) i ekscesne tjelesne težine u danom trenutku pomnožen sa 100.

$$\% \text{ EWL} = \frac{\text{početna težina - trenutna težina}}{\text{početna težina - idealna težina}} \times 100$$

e) % izgubljenog ekscesnog indeksa tjelesne mase (%EBL) što predstavlja liječenjem uzrokovanu promjenu ITM-a, koja se računa kao razlika ITM-a prije liječenja i nakon liječenja, što se dijeli predoperativnim ITM-om - 25 i pomnoži sa 100 (145) .

$$\% \text{ EBL} = \frac{\text{početni ITM - trenutni ITM}}{\text{početni ITM} - 25} \times 100$$

S obzirom da indeks tjelesne mase (ITM) predstavlja najšire primjenjivani dijagnostički parametar za inicijalni probir i podjelu stupnjeva pretilosti, bolesnici su dodatno klasificirani kao nemorbidno pretili ($ITM < 40 \text{ kg/m}^2$) i morbidno pretili ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Biokemijske varijable, kojima je učinjena procjena uspješnosti liječenja, na svakoj zadanoj kontroli nekom metodom bile su serumske koncentracije: Aspartat - aminotransferaza (AST), Alanin - aminotransferaza (ALT), Gama - glutamiltransferaza (GGT), ukupni kolesterol, HDL kolesterol (HDL), LDL kolesterol (LDL), trigliceridi, glikemija (GUK), glikirani Hb (HbA1c), urat.

Dinamika praćenja laboratorijskih nalaza učinjena je u skladu s očekivanim promjenama regulatornih peptida odgovornih za glad i sitost, te promjenama u inzulinskoj rezistenciji. Sve tri ispitivane metode liječenja pretilosti su po primarnom mehanizmu djelovanja restriktivne metode: intragastrični balon semiinvazivna endoskopska, a resekcija želuca i ugradnja vrpce kirurške. Prema dosadašnjim istraživanjima očekivalo se da će kod bolesnika liječenih intragastričnim balonom najveći gubitak tjelesne mase biti već unutar prva 3 mjeseca, a u kirurških u prvih 6, odnosno 12 mjeseci. Zbog toga su učinjene ranije navedene rutinske laboratorijske analize uz određivanje koncentracije hormona (grelina, leptina, inzulina, C-peptida) u serumu na početku istraživanja (0 mj.) te nakon jednog mjeseca, tri, šest, sedam, dvanaest, te između osamnaest do dvadeset i četiri mjeseca po određenoj metodi liječenja pretilosti (intragastrični balon, laparoskopska »sleeve« resekcija i laparoskopski podesiva želučana vrpca). U svih bolesnika na svakoj kontroli po studijskom protokolu učinjen je i transabdominalni ultrazvuk (slika 9).

Studijskim protokolom također smo definirali da bolesnicima liječenim intragastričnim balonom oni budu punjeni s 600 ml fiziološke otopine jer smo to smatrali optimalnim, s obzirom na mogućnost punjenja (od 400 do 800 ml) (84).

S druge strane, svi bolesnici operirani »sleeve« resekcijom imali su širinu ostatnog želuca - »bougie« 36 «Frencha», kao i u većine publiciranih studija (146), a što je relativno uska širina s obzirom na širok raspon »French bougie« (od 32 do 60).

Svim bolesnicima operiranim »LAGB« ista je napunjena putem sistema za punjenje vrpce »porta« s 0 do 4 ml fiziološke otopine, ovisno o individualnom gubitku tjelesne težine, a također kao u većini studija (138).

Sve bolesnike laparoskopski je operirao jedan iskusni kirurg.

3.4. Osnovne demografske varijable bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama liječenja (želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca)

Zbog karakterizacije uzorka pretilih bolesnika prvo su prikazane njihove osnovne demografske varijable, odnosno karakteristike bolesnika (osnovni klinički i anamnestički podaci) s njihovim komorbiditetom u skupini liječenih intragastričnim balonom (n = 44), te kirurškim metodama (n = 36), a zatim odvojeno u sve tri skupine bolesnika.

U Tablici 8. prikazani su osnovni klinički i anamnestički podaci za skupinu bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama. Vidljivo je da su bolesnici liječeni kirurškim metodama, a u odnosu na one liječene intragastričnim balonom, imali statistički značajno veću početnu tjelesnu težinu (128, vs. 114 kg) (**p = 0,0045**), indeks tjelesne mase (ITM) (44,3, vs. 40,3 kg/m²) (**p = 0,0062**), opseg struka (124,5, vs. 117 cm) (**p = 0,0385**), ekscesivnu tjelesnu težinu (52,1, vs. 42,9 kg) (**p = 0,0062**).

Tablica 8. Osnovni klinički i anamnestički podaci za skupinu bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama

	BALON (n = 44)	KIRURGIJA (n = 36)	statistička značajnost razlike
dob (godine)	35 (20-59)	39 (21-61)	p = 0,1506
tjelesna težina (kg)	114 (90-197)	128,5 (109-180)	p = 0,0045
indeks tjelesne mase ITM (kg/m ²)	40,3 (32,6-60,8)	44,3 (36,2-58,7)	p = 0,0062
opseg struka (cm)	117 (96-180)	124,5 (103-165)	p = 0,0385
opseg bokova (cm)	129,5 (107-166)	132,5 (120-169)	p = 0,3122
ekscesivna tjelesna težina (ITM »25«) (kg)	42,9 (21,6-116)	52,1(35,3-103,4)	p = 0,0062
SPOL			
muškarci	8 (18,2%)	9 (25%)	p = 0,6405
žene	36 (81,8%)	27 (75%)	
BRAK			
neoženjeni	14 (31,8%)	9 (25%)	p = 0,7885
oženjeni	26 (59,1%)	23 (63,9%)	
rastavljeni	4 (9,1%)	4 (11,1%)	
ima djecu	27 (61,4%)	27 (75%)	p = 0,2912
visoka edukacija	12 (27,3%)	12 (33,3%)	p = 0,7313
dobar socio-ekonomski status	17 (38,6%)	15 (41,7%)	p = 0,9634
PUŠENJE			
aktivni pušač	12 (27,3%)	9 (25,7%)	p = 0,1440
nepušač	26 (59,1%)	15 (42,9%)	
bivši pušač	6 (13,6%)	11 (31,4%)	
PRETHODNO LIJEČENJE DEBLJINE			
sibutramin	25 (56,8%)	19 (52,8%)	p = 0,8922
orlistat	8 (18,2%)	14 (38,9%)	p = 0,0700
alternativne metode	12 (27,3%)	8 (22,2%)	p = 0,7952
lijekovima ili alternativom	31 (70,5%)	21 (58,3%)	p = 0,3707
OBITELJSKA ANAMNEZA			
kardiovaskularne bolesti	31 (70,5%)	30 (83,3%)	p = 0,2790
maligne bolesti	9 (20,5%)	12 (33,3%)	p = 0,2951
debljina	28 (65,1%)	28 (77,8%)	p = 0,3246

U Tablici 9. prikazani su isti demografski podaci, ali sada odvojeno za skupinu bolesnika liječenih intragastričnim balonom, te za različite kirurške metode: želučanu vrpcom i »sleeve« resekciju želuca.

Statistički je značajna razlika vidljiva je u sljedećem: kirurški bolesnici liječeni »sleeve« resekcijom imali su veću početnu tjelesnu težinu od onih liječenih želučanom vrpcom, odnosno intragastričnim balonom (135, vs. 120, vs. 114 kg) (**p = 0,0032**), indeksu tjelesne mase (ITM) (46,8, vs. 41,8, vs. 40,3 kg/m²) (**p = 0,0004**), opsegu struka (132, vs. 120 vs. 117 cm) (**p = 0,0068**), opsegu bokova (142, vs. 129, vs. 129,5 cm) (**p = 0,0463**) te ekscesivnoj tjelesnoj težini (67,6, vs. 50,2, vs. 42,9 kg) (**p = 0,0009**).

Zanimljivo je da su svi bolesnici liječeni kirurškom »sleeve« resekcijom želuca, a to su bolesnici s najvećom početnom tjelesnom težinom, u odnosu na one liječene želučanom vrpcom i intragastričnim balonom, imali statistički značajnu pozitivnu obiteljsku anamnezu za debljinu (100, vs. 62, vs. 65,1%) (**p = 0,0216**). Postoji i statistički značajna razlika u uzimanju farmakopreparata orlistata: bolesnici liječeni želučanom vrpcom uzimali su ih češće u odnosu na one liječene »sleeve« resekcijom i intragastričnim balonom (47,6, vs. 26,7, vs. 18,2%) (**p=0,0454**).

Tablica 9. Osnovni klinički i anamnestički podaci posebno za skupinu bolesnika liječenih intragastričnim balonom, te kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca

	BALON (n = 44)	VRPCA (n = 21)	RESEKCIJA (n = 15)	statistička značajnost razlike
dob (godine)	35 (20-59)	36 (21-61)	45 (25-60)	p = 0,0536
tjelesna težina (kg)	114 (90-197)	120 (109-165)	135 (112-180)	p = 0,0032
indeks tjelesne mase (kg/m ²)	40,3 (32,6-60,8)	41,8 (36,2-50,0)	46,8 (40,8-58,8)	p = 0,0004
opseg struka (cm)	117 (96-180)	120 (103-147)	132 (114-165)	p = 0,0068
opseg bokova (cm)	129,5 (107-166)	129 (120-153)	142 (114-165)	p = 0,0463
ekscesivna tjelesna težina (ITM 25) (kg)	42,9 (21,6-116)	50,2 (35,3-77,6)	67,6 (47,2- 103,4)	p = 0,0009
SPOL				
muškarci	8 (18,2%)	5 (23,8%)	4 (26,7%)	p = 0,7440
žene	36 (81,8%)	16 (76,2%)	11 (73,3%)	
BRAK				
neoženjeni	14 (31,8%)	6 (28,6%)	3 (20%)	p = 0,8121
oženjeni	26 (59,1%)	12 (57,1%)	11 (73,3%)	
rastavljeni	4 (9,1%)	3 (14,3%)	1 (6,7%)	
ima djecu	27 (61,4%)	15 (71,4%)	12 (80%)	p = 0,3731
visoka edukacija	12 (27,3%)	7 (33,3%)	5 (33,3%)	p = 0,8410
dobar socioekonomski status	17 (38,6%)	9 (42,9%)	6 (40%)	p = 0,9486
PUŠENJE				
aktivni pušač	12 (27,3%)	7 (35%)	2 (13,3%)	p = 0,0824
nepušač	26 (59,1%)	9 (45%)	6 (40%)	
bivši pušač	6 (13,6%)	4 (20%)	7 (46,7%)	
PRETHODNO LIJEČENJE DEBLJINE				
sibutramin	25 (56,8%)	13 (61,9%)	6 (40,0%)	p = 0,4011
orlistat	8 (18,2%)	10 (47,6%)	4 (26,7%)	p = 0,0454
alternativne metode	12 (27,3%)	6 (28,6%)	2 (13,3%)	p = 0,5084
lijekovima ili alternativom	31 (70,5%)	15 (71,4%)	6 (40,0%)	p = 0,07896
OBITELJSKA ANAMNEZA				
kardiovaskularne bolesti	31 (70,5%)	17 (81%)	13 (86,7%)	p = 0,3732
maligne bolesti	9 (20,5%)	6 (28,6%)	6 (40%)	p = 0,3186
debljina	28 (65,1%)	13 (62%)	15 (100%)	p = 0,0216

3.5. Komorbiditet bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama liječenja

Tablica 10. Komorbiditet bolesnika za skupinu liječenu intragastričnim balonom i kirurškim metodama

	BALON (n = 44)	KIRURGIJA (n = 36)	statistička značajnost razlike
hipertenzija	22 (50,0%)	19 (52,8%)	p = 0,9821
šećerna bolest	1 (2,27%)	5 (13,9%)	p = 0,1246
hiperlipidemija	33 (75%)	24 (68,6%)	p = 0,7035
hiperuricemija	17 (38,6%)	14 (40%)	p = 0,9135
steatoza jetre	37 (84,1%)	28 (77,8%)	p = 0,6659
nealkoholni steatohepatitis (NASH)	21 (47,7%)	12 (34,3%)	p = 0,3302
žučni kamenci	9 (20,5%)	11 (30,6%)	p = 0,4363
degenerativne promjene	19 (43,2%)	27 (75%)	p = 0,0084
depresija	20 (45,5%)	12 (33,3%)	p = 0,3834
respiratorna insuficijencija	10 (22,7%)	12 (33,3%)	p = 0,4207
policistični ovariji (PCO)	6 (13,6%)	2 (5,6%)	p = 0,4100
gastritis s infekcijom Helicobacter pylori	15 (34,1%)	2 (5,6%)	p = 0,0094
bolest štitnjače	4 (9,1%)	9 (25%)	p = 0,1065

U Tablici 10. prikazan je komorbiditet bolesnika za skupinu liječenu intragastričnim balonom i kirurškim metodama.

Bolesnici liječeni kirurškim metodama imali su statistički značajno veću učestalost degenerativnih promjena lokomotornog sustava (75, vs. 43,2%) (**p = 0,0084**), što je bilo i za očekivati s obzirom da su u prosjeku bili nešto stariji i s većom početnom tjelesnom težinom (tablica 8).

S druge strane, bolesnici liječeni intragastričnim balonom imali su statistički značajno pojavnost gastritisa s pozitivnom infekcijom *Helicobacter pylori* (34,1, vs. 6,3%) (**p = 0,0094**). Teoretski se to može objasniti etiološkim čimbenikom manje početne tjelesne težine bolesnika liječenih intragastričnim balonom, iako su japanski istraživači našli za 55% manju koncentraciju grelina u *H. pylori* pozitivnih pretilih osoba koje bi trebale imati veću početnu tjelesnu težinu zbog obrnute korelacije tjelesne težine i koncentracije grelina (147, 148).

Tablica 11. Komorbiditet bolesnika za skupinu liječenu intragastričnim balonom, te posebno za skupine liječene kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca

	BALON (n = 44)	VRPCA (n = 21)	RESEKCIJA (n = 15)	statistička značajnost razlike
hipertenzija	22 (50,0%)	9 (42,9)	10 (66,7)	p = 0,3594
šećerna bolest	1 (2,3%)	1 (4,8%)	4 (26,7%)	p = 0,0071
hiperlipidemija	33 (75%)	14 (70%)	10 (66,7%)	p = 0,7992
hiperuricemija	17 (38,6%)	7 (35%)	7 (46,7%)	p = 0,7770
steatoza jetre	37 (84,1%)	15 (71,4%)	13 (86,7%)	p = 0,3962
nealkoholni steatohepatitis (NASH)	21 (47,7%)	4 (20%)	8 (53,3%)	p = 0,0685
žučni kamenci	9 (20,5%)	6 (28,6%)	5 (33,3%)	p = 0,5534
degenerativne promjene zglobova	19 (43,2%)	14 (66,7%)	13 (86,7%)	p = 0,0081
depresija	20 (45,6%)	10 (47,6%)	2 (13,3%)	p = 0,0640
respiratorna insuficijencija	10 (22,7%)	5 (23,8%)	7 (46,7%)	p = 0,1818
policistični jajnici (PCO)	6 (13,6%)	1 (4,8%)	1 (6,7%)	p = 0,4791
gastritis s infekcijom Helicobacter pylori	15 (34,1%)	2 (10%)	0	p = 0,0129
bolest štitnjače	4 (9,1%)	3 (14,3%)	6 (40%)	p = 0,0189

U Tablici 11. prikazani su podaci pojavnosti komorbiditeta za skupinu bolesnika liječenih intragastričnim balonom, te sada odvojeno za skupinu bolesnika liječenu različitim kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca. Bolesnici liječeni »sleeve« resekcijom želuca imali su statistički značajno veću učestalost degenerativnih promjena lokomotornog sustava u odnosu na one liječene želučanom vrpcom i intragastričnim balonom (86,7, vs. 66,7, vs. 43,2%) (**p = 0,0081**), kao i bolesti štitnjače kao mogući etiološki uzrok debljine (40, vs. 14,3, vs. 9,1%) (**p = 0,0189**). Gastritis s pridruženom infekcijom H. pylori bio je statistički značajno češća pojava u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, u odnosu na one liječene želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca (34,1, vs. 10, vs. 0%) (**p = 0,0129**). Teoretski se to može objasniti etiološkim čimbenikom manje početne tjelesne težine bolesnika liječenih intragastričnim balonom (149).

3.6. Statističke obrada podataka

Svi kvalitativni podaci su prikazani u apsolutnim brojevima i postocima, a kvantitativni medijanom i rasponom.

Razlike kvalitativnih parametara između skupina pacijenata testirani su hi-kvadrat testom uz korištenje Yatesove korekcije za tablice veličine 2 x 2.

Razlike kvantitativnih parametara između dviju skupina bolesnika testirane su Mann-Whitney U-testom, a između više skupina Kruskal-Wallis analizom varijance (neparametrijski testovi za nezavisne uzorke).

Razlike između vrijednosti pojedinih parametara, obzirom na vrijeme uzimanja uzoraka po studijskom protokolu, testirane su unutar svake skupine Wilcoxonovim testom parova između dva mjerenja, odnosno Friedman ANOVA-om između više mjerenja (neparametrijski testovi za zavisne uzorke).

Povezanost pojedinih parametara ispitivana je neparametrijskom Spearmanovom korelacijom.

Povezanost više parametara ispitivana je multivarijantnom korelacijom.

Za granicu statističke značajnosti uzeta je vrijednost $p = 0,05$. Statistička analiza podataka napravljena je uz programsku podršku STATISTICA, ver.6.0.

4. REZULTATI

Prvi važni cilj našeg istraživanja bio je istražiti učinkovitost, podnošljivost i sigurnost primarno restriktivnih metoda liječenja pretilosti: endoskopski ugrađenih intragastričnih balona i kirurških barijatrijskih metoda (laparoskopski podesiva želučana vrpca (LAGB) i laparoskopska »sleeve» resekcija želuca) .

Svi podaci su prvo prikazani u ukupnom uzorku ispitanika (n = 80) podijeljenog u dvije skupine. Prva skupina su pretili bolesnici liječeni intragastričnim balonom (n = 44), a druga bolesnici liječeni kirurškim barijatrijskim zahvatom (n = 36).

S obzirom da se radi o različitim kirurškim metodama, podaci su potom prikazani odvojeno za te dvije različite kirurške tehnike, odnosno pregledno za sve tri skupine bolesnika. Prva skupina bolesnika liječena je intragastričnim balonom (n = 44), druga laparoskopski podesivom želučanom vrpcom (LAGB) (n = 21), a treća laparoskopskom »sleeve» resekcijom želuca (n = 15).

Osnovne demografske varijable, odnosno karakteristike bolesnika (osnovni klinički i anamnestički podaci) s njihovim komorbiditetom u skupini liječenih intragastričnim balonom te kirurškim metodama, prikazani su tabelarno (8. – 11.) u odjeljku Ispitanici i metode.

4.1. Učinkovitost liječenja bolesnika intragastričnim balonom i kirurškim metodama liječenja prvih šest mjeseci studije

Važan cilj našeg istraživanja bio je istražiti učinkovitost, podnošljivost i sigurnost liječenja pretilosti intragastričnim balonom i kirurškim barijatrijskim metodama (laparoskopski podesiva želučana vrpca (LAGB) i laparoskopska »sleeve» resekcija želuca)

U Tablici 12. prikazana je učinkovitost intragastričnih balona i kirurških metoda liječenja pretilosti po antropometrijskim parametrima nakon šest mjeseci liječenja.

Statistički značajan (**p < 0,0001**) je: veći gubitak tjelesne težine (TT) bolesnika liječenih kirurškom metodom u odnosu na one intragastričnim balonom (26, vs. 14 kg), postotak (%) gubitka TT-a od početne (20,5, vs. 11,6%), razlika gubitka indeksa tjelesne težine (8,9, vs. 4,8 kg/m²), razlika smanjenja površine tijela (0,23, vs. 0,11 m²), % izgubljene ekscerne tjelesne težine (47, vs. 31,8 % EWL) i % izgubljenog ekscernog indeksa tjelesne težine (47, vs. 31,8 % EBL).

Tablica 12. Učinkovitost liječenja pretilosti po antropometrijskim parametrima nakon 6 mjeseci liječenja nekom metodom za cijelu skupinu ispitanika: bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama liječenja

	BALON (n = 44)	KIRURGIJA (n = 36)	statistička značajnost razlike
tjelesna visina (TV) (cm)	168 (154-194)	171 (158-187)	p = 0,1307
tjelesna težina (TT) na početku liječenja (kg)	114 (90-197)	128,5(109-180)	p = 0,0045
TT nakon 6 mjeseci (kg)	103 (72-163)	101,5 (84-134)	p = 0,8352
gubitak tjelesne težine (TT) (kg)	14 (4-37)	26 (8-57)	p < 0,0001
% gubitka TT od početne (%LTW)	11,6 (2,7-27,3)	20,5 (7,3-34,6)	p < 0,0001
ITM na početku liječenja	40,3 (32,6-60,8)	44,3(36,2-58,8)	p = 0,0062
ITM nakon 6 mjeseci	35,4 (26,8-56,1)	35,1(27,7-42,1)	p = 0,5108
razlika ITM-a	4,8 (1,3-13,1)	8,9 (2,8-18,6)	p < 0,0001
opseg struka (OS) na početku liječenja (cm)	117 (96-180)	124,5(103-165)	p = 0,0384
OS nakon 6 mjeseci (cm)	109 (80-150)	108 (87-130)	p = 0,9459
opseg bokova (OB) (cm)	129,5 (107-166)	132,5(120-169)	p = 0,3118
OB nakon 6 mjeseci (cm)	122 (102-160)	119 (107-132)	p = 0,1661
odnos OS/OB na početku liječenja	0,89 (0,78-1,11)	0,93(0,77-1,16)	p = 0,0574
odnos OS/OB nakon 6 mjeseci	0,88 (0,74-1,11)	0,89(0,74-1,14)	p = 0,0593
površina tijela na početku liječenja (m ²)	2,22 (1,87-2,93)	2,33(2,10-2,79)	p = 0,0089
površina tijela nakon 6 mjeseci liječenja (m ²)	2,09 (1,78-2,77)	2,33(2,10-2,79)	p = 0,4504
razlika površine tijela (m ²)	0,11 (0,03-0,30)	0,23(0,07-0,44)	p < 0,0001
ekscesna tjelesna težina na početku liječenja (kg)	42,9 (21,6-116,0)	52,1 (35,3-103,4)	p = 0,0062
ekscesna tjelesna težina nakon 6 mjeseci (kg)	30,6 (4,8-89,8)	28,1 (8,3-46,6)	p = 0,6150
% izgubljene ekscesne tjelesne težine nakon 6 mjeseci (%EWL)	31,8 (5,6-85,0)	47,0(20,8-78,4)	p < 0,0001
% izgubljenog ekscesnog ITM-a (% EBL)	31,8 (5,6-85,0)	47,0(20,8-78,4)	p < 0,0001

Kratice za Tablice 12. i 13.: % LTW - % izgubljene početne tjelesne težine; % EWL - % izgubljene ekscesne tjelesne težine; % EBL - % izgubljenog ekscesnog indeksa tjelesne mase (ITM).

Tablica 13. Učinkovitost liječenja pretilosti po antropometrijskim parametrima nakon 6 mjeseci liječenja nekom metodom, posebno za skupinu ispitanika liječenih intragastričnim balonom, te kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca

	BALON (n = 44)	VRPCA (n = 21)	RESEKCIJA (n = 15)	statistička značajnost razlike
tjelesna visina (TV) (cm)	168 (154-194)	172 (163-187)	170 (158-186)	p = 0,2120
tjelesna težina (TT) na početku (kg)	114 (90-197)	120 (109-165)	135 (112-180)	p = 0,0032
TT nakon 6 mjeseci liječenja (kg)	103 (72-163)	101 (84-134)	104 (88-130)	p = 0,8326
gubitak tjelesne težine (kg)	14 (4-37)	22 (8-41)	30 (21-57)	p < 0,0001
% gubitka tjelesne težine od početne (%LTW)	11,6 (2,7-27,3)	18,3 (7,3-32,0)	23,3 (17,2-34,6)	p < 0,0001
ITM na početku liječenja	40,3 (32,6-60,8)	41,8 (36,2-50,0)	46,8 (40,8-58,8)	p = 0,0004
ITM nakon 6 mjeseci	35,4 (26,8-56,1)	34,3 (27,7-40,5)	36,0 (32,7-42,0)	p = 0,2518
razlika ITM-a	4,8 (1,3-13,1)	7,9 (2,8-13,5)	10,9 (7,0-18,6)	p < 0,0001
opseg struka (OS) na početku (cm)	117 (96-180)	120 (103-147)	132 (114-165)	p = 0,0068
OS nakon 6 mjeseci liječenje (cm)	109 (80-150)	105 (87-126)	111 (89-130)	p = 0,3983
opseg bokova (OB) na početku (cm)	129,5 (107-166)	129 (120-153)	142 (123-169)	p = 0,0463
OB nakon 6 mjeseci (cm)	122 (102-160)	118 (107-130)	120 (111-132)	p = 0,1715
odnos OS/OB na početku liječenja	0,89 (0,78-1,11)	0,91 (0,84-1,16)	0,97 (0,77-1,07)	p = 0,0450
odnos OS/OB nakon 6 mjeseci	0,88 (0,74-1,11)	0,88 (0,78-1,14)	0,94 (0,74-1,00)	p = 0,4265
površina tijela na početku liječenja (m ²)	2,22 (1,87-2,93)	2,27 (2,14-2,79)	2,38 (2,10-2,76)	p = 0,0210
površina tijela nakon 6 mjeseci (m ²)	2,09 (1,78-2,77)	2,11 (1,93-2,56)	2,11 (1,91-2,51)	p = 0,7253
razlika površine tijela (m ²)	0,11 (0,03-0,30)	0,19 (0,07-0,44)	0,26 (0,19-0,44)	p < 0,0001
ekscesna tjelesna težina na početku liječenja (kg)	42,9 (21,6-116,0)	50,2 (35,3-77,6)	67,6 (47,2-103,4)	p = 0,0009
ekscesna tjelesna težina nakon 6 mjeseci (kg)	30,6 (4,8-89,8)	27,8 (8,3-46,6)	30,0 (20,8-46,4)	p = 0,4238
% izgubljene ekscsne tjelesne težine nakon 6 mjeseci (%EWL)	31,8 (5,6-85,0)	43,8 (20,8-78,4)	50,8 (37,0-66,2)	p < 0,0001
% izgubljenog ekscsnog ITM-a (%EBL)	31,8 (5,6-85,0)	43,8 (20,8-78,4)	50,8 (37,0-66,2)	p < 0,0001

Iz Tablice 13. vidljiva je u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca, u odnosu na one želučanom vrpcom i intragastričnim balonom, statistički značajna razlika (**p < 0,0001**): u većem gubitku tjelesne težine (TT) (30, vs 22, vs. 14 kg), % gubitka TT-a od početne (23,3, vs. 18,3, vs. 11,6%), razlici gubitka indeksa tjelesne težine (10,9, vs. 7,9, vs. 4,8 kg/m²), razlici smanjenja površine tijela (0,26, vs.0,19, vs. 0,11 m²), % izgubljene ekscesne tjelesne težine (50,8, vs. 43,8, vs. 31,8% EWL) i % izgubljenog ekscesnog indeksa tjelesne težine (50,8, vs. 43,8, vs. 31,8% EBL).

Dodatno smo istražili (prikazano u tablici 14) učinkovitost liječenja ovisno o inicijalnom indeksu tjelesne težine: nemorbidno pretili (ITM < 40 kg/m²) vs. morbidno pretili bolesnici (ITM ≥ 40 kg/m²). Očekivano, bolesnici s većim inicijalnim ITM-om, morbidno pretili (ITM ≥ 40 kg/m²), statistički značajno (**p < 0,0001**) su imali veći % izgubljene ekscesne tjelesne težine nakon 6 mjeseci liječenja (48,1, vs. 27,6% EWL), te je također ista razlika prisutna bila samo u ženskog spola (50,6, vs.28,3% EWL).

S obzirom na veći broj žena liječenih kirurškim metodama u našem istraživanju (75%), kao i u svijetu, (73%) (150) to je bilo i za očekivati. S druge strane, važno je napomenuti da na temelju naših rezultata ne možemo zaključiti da su morbidno pretile žene (ITM ≥ 40 kg/m²) predisponirane za bolju učinkovitost kirurških metoda.

Analiza učinkovitosti odvojeno za kirurške metode, ovisno o inicijalnom indeksu tjelesne težine: nemorbidno pretili (ITM < 40 kg/m²), vs. morbidno pretili bolesnici (ITM ≥ 40 kg/m²) nije rađena s obzirom da je 29/36 (80,6%) kirurških bolesnika bilo morbidno pretilo (ITM ≥ 40 kg/m²), te od toga svih 15/15 (100%) liječenih »sleeve« resekcijom želuca.

Tablica 14. Učinkovitost liječenja pretilosti prema % izgubljene ekscesne tjelesne težine (%EWL) nakon 6 mjeseci liječenja u cijeloj skupini ispitanika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama, a podijeljenih ovisno o ITM-u u nemorbidno pretilih (ITM < 40 kg/m²) i morbidno pretilih bolesnika (ITM ≥ 40 kg/m²)

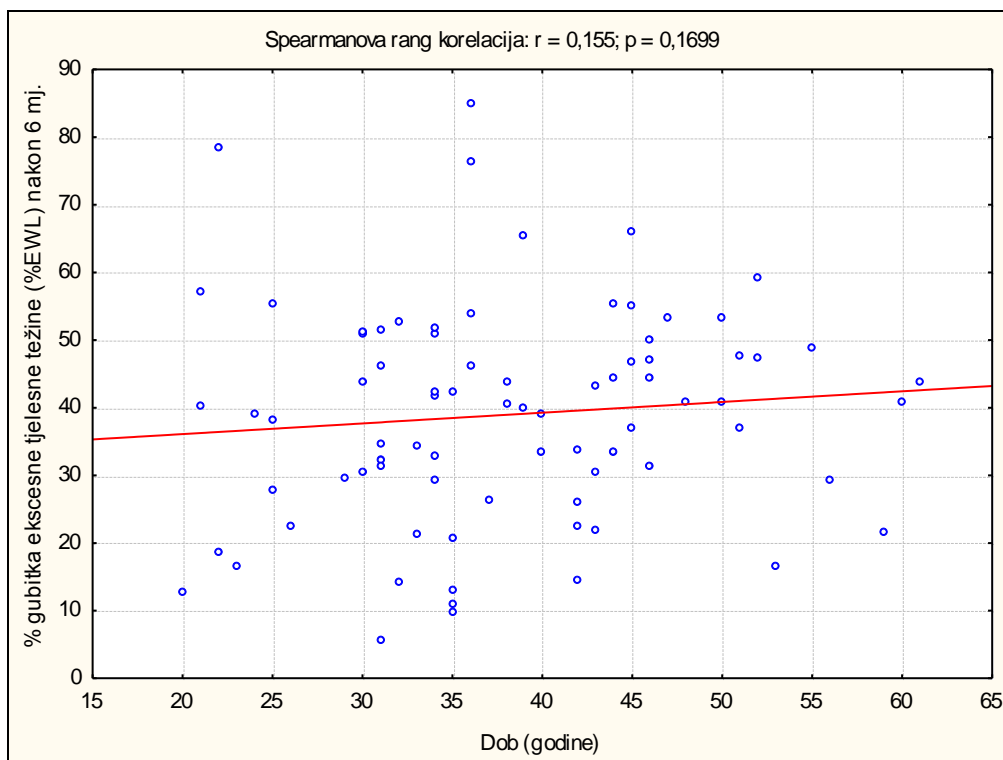
	BALON (n = 44)	KIRURGIJA (n = 36)	statistička značajnost razlike
%EWL (ITM < 40)	35,5 (13,0 – 85,0)	43,6 (20,8 – 76,5)	p = 0,2421
%EWL (ITM ≥ 40)	27,6 (5,6 – 53,8)	48,1 (26,3 – 78,4)	p < 0,0001
statistička značajnost razlike	p = 0,0771	p = 0,4025	

Kratice u Tablici 14. %EWL - % izgubljene ekscesne tjelesne težine

Dodatni cilj bio nam je istražiti moguću povezanost dobi bolesnika s različitim % izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL), odnosno učinkovitosti metode.

Na Grafikonu 1. vidljivo je da nije nađena statistički značajna ($p = 0,1699$) povezanost dobi bolesnika i % gubitka ekscerne tjelesne težine (%EWL) nakon šest mjeseci liječenja pretilosti. Postoji tek blaga tendencija većem postotku (%) izgubljene ekscerne tjelesne težine u starijih bolesnika u cijelom uzorku ispitanika ($n = 80$). To je bilo i za očekivati, s obzirom da su stariji bolesnici s već prisutnim komorbiditetom bili češće podvrgnuti radikalnijim («sleeve» resekciji želuca) metodama liječenja pretilosti.

Grafikon 1. Povezanost % izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) nakon 6 mjeseci liječenja u cijelom uzorku ispitanika ($n = 80$) liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama s dobi bolesnika



Učinkovitost različitih metoda liječenja pretilosti uz antropometrijske varijable analizirali smo dodatno i kroz dinamiku promjena metaboličkih parametara, i to prvo lipidnog profila.

Iz Tablice 15. vidljivo je: statistički značajna razlika postoji već u početnim serumskim koncentracijama HDL i triglicerida, kao i u njihovim promjenama nakon šest mjeseci liječenja.

Bolesnici liječeni intragastričnim balonom, a u odnosu na one liječene kirurškim metodama, imali su statistički značajno veće početne serumske koncentracije HDL-a (1,3, vs. 1,0 mmol/L) (**p = 0,0083**) i statistički značajno manje početne serumske koncentracije triglicerida (1,8, vs. 1,5 mmol/L) (**p = 0,0045**).

Za razliku od toga, bolesnici liječeni kirurškim metodama imali su statistički značajno veću dinamiku promjene vrijednosti HDL-a (0,1, vs. 0,0 mmol/L) (**p = 0,0369**) i triglicerida (-0,6, vs. -0,2 mmol/L) (**p = 0,0036**) u odnosu na one liječene intragastričnim balonom.

Tablica 15. Učinkovitost liječenja pretilosti po metaboličkim parametrima (lipidogram) nakon 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama liječenja

	BALON (n = 44)	KIRURGIJA (n = 36)	statistička značajnost razlike
kolesterol 0 mj. (mmol/L)	5,3 (2,8 - 7,4)	5,1 (3,2 - 7,9)	p = 0,6241
kolesterol 6 mj. (mmol/L)	5,0 (2,8 - 7,5)	5,2 (3,3 - 7,4)	p = 0,6277
Δ kolesterol (0 – 6 mj.) (mmol/L)	-0,3 (-1,5 - 1,1)	0,1 (-2,5 - 1,7)	p = 0,2816
HDL 0 mj. (mmol/L)	1,3 (0,8 - 2,1)	1,0 (0,7 - 2,0)	p = 0,0083
HDL 6 mj. (mmol/L)	1,3 (0,9 - 2,3)	1,3 (1,0 - 2,0)	p = 0,3868
Δ HDL (0 - 6mj.) (mmol/L)	0,0 (- 0,4 - 0,5)	0,1 (- 0,3 – 0,5)	p = 0,0369
LDL 0 mj. (mmol/L)	3,3 (1,4 - 5,0)	3,3 (1,7 - 5,2)	p = 0,7713
LDL 6 mj. (mmol/L)	3,0 (1,2 - 5,2)	3,2 (1,9 - 5,1)	p = 0,3405
Δ LDL (0 – 6 mj.) (mmol/L)	- 0,2 (- 1,4 - 1,0)	0,1 (-2,2 - 1,5)	p = 0,1139
trigliceridi 0 mj. (mmol/L)	1,5 (0,5 - 4,4)	1,8 (0,6 - 3,8)	p = 0,0045
trigliceridi 6 mj. (mmol/L)	1,2 (0,6 - 5,9)	1,2 (0,5 - 3,2)	p = 0,8554
Δ trigliceridi (0 – 6 mj.) (mmol/L)	- 0,2 (- 2,5 - 1,5)	- 0,6 (-2,2 – 0,3)	p = 0,0036

Ista analiza kao u Tablici 15. učinjena je i za druge metaboličke parametre (hepatogram, glikemija, urati).

Iz Tablice 16. vidljiva je: statistički značajna razlika u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, a u odnosu na one liječene kirurškim metodama nakon 6 mjeseci liječenja u većim serumskim koncentracijama ALT-a (23,5, vs. 16,5 IU/L) (**p = 0,0004**), većim koncentracijama urata (327,5, vs. 304,0 mmol/L) (**p = 0,0460**), većim koncentracijama HBA1c (4,6, vs. 4,3 %) (**p = 0,0061**), zatim dinamici promjena većeg pada koncentracija ALT-a u kirurških bolesnika (-7,5, vs. -5,6 IU/L) (**p=0,0797**), istoj dinamici promjena vrijednosti glikemije (GUK-a) (-0,8 vs. -0,2 mmol/L) (**p = 0,0005**) kao i glikiranog Hgb (HBA1c) (-0,8, vs. -0,1%) (**p = 0,0242**).

Razlika je prisutna i u većim početnim serumskim koncentracijama glikemije (GUK-a) (5,3, vs. 5,6 mmol/L) (**p = 0,0460**) i glikiranog Hb-a (HBA1c) (4,75, vs. 5,1 %) (**p = 0,1920**) u korist kirurških bolesnika.

Tablica 16. Učinkovitost liječenja pretilosti po metaboličkim parametrima (hepatogram/glikemija/urati) nakon 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama liječenja

	BALON (n = 44)	KIRURGIJA (n = 36)	statistička značajnost razlike
AST 0 mj. (IU/L 37°C)	21,5 (11,0 - 68,0)	21,0 (12,0 - 104,0)	p = 0,0587
AST 6 mj. (IU/L 37°C)	21,0 (13,0 - 45,0)	18,0 (12,0 - 34,0)	p = 0,0502
Δ AST (0 - 6 mj.) (IU/L 37°C)	- 1,0 (- 23 - 10,0)	-0,5 (-78,0 - 9,0)	p = 0,4482
ALT 0 mj. (IU/L 37°C)	28,5 (8,0 -101,0)	23,5 (10,0 - 119,0)	p = 0,2220
ALT 6 mj. (IU/L 37°C)	23,5 (4,0 -71,0)	16,5 (10,0 - 39,0)	p = 0,0004
Δ ALT (0 - 6 mj.) (IU/L 37°C)	- 5,6 (- 3,5 - (-) 34,0)	- 7,5 (-93,0 - 10,0)	p = 0,0797
GGT 0 mj. (IU/L 37°C)	27,5 (9,0 - 212,0)	27,5 (12,0 - 117,0)	p = 0,7726
GGT 6 mj. (IU/L 37°C)	18,5 (8,0 - 156,0)	19,0 (9,0 - 42,0)	p = 0,5163
Δ GGT (0 - 6 mj.) (IU/L 37°C)	- 6,0 (- 72,0 - 6,0)	- 7,5 (- 95,0 - 9,0)	p = 0,3941
GUK 0 mj. (mmol/L)	5,3 (4,1 - 7,3)	5,6 (4,1 - 11,0)	p = 0,0460
GUK 6 mj. (mmol/L)	4,9 (3,8 - 6,6)	4,8 (4,2 - 7,2)	p = 0,3894
Δ GUK (0 - 6 mj.) (mmol/L)	- 0,2 (0,2 - (-) 2,1)	- 0,8 (-5,7 - 0,2)	p = 0,0005
HBA1c 0 mj. (%)	4,75 (3,8 - 5,8)	5,1 (4,0 - 8,3)	p = 0,1920
HBA1c 6 mj. (%)	4,6 (3,8 - 5,9)	4,3 (3,8 - 5,3)	p = 0,0061
Δ HBA1c (0 - 6 mj.) (%)	- 0,1 (- 1,0 - 0,7)	- 0,8 (-3,2 - 0,4)	p = 0,0242
urat 0 mj. (μmol/L)	329,0 (156,0 - 583,0)	336,0 (250,0 - 587,0)	p = 0,2648
urat 6 mj. (μmol/L)	327,5 (189,0 - 542,0)	304,0 (224,0 - 603,0)	p = 0,0460
Δ urat (0 - 6mj.) (μmol/L)	18,0 (- 83,0 - 156,0)	- 38,0 (- 130,0 - 78,0)	p = 0,0823

* Kratice u tablici 16 i 18: Aspartat- aminotransferaza (AST) (IU/L 37°C); Alanin - aminotransferaza (ALT); Gama - Glutamiltransferaza (GGT); Glukoza (GUK); Hemoglobin A1c - glikirani Hb (HBA1c): 0 mj. - na početku liječenja određenom metodom; 6 mj. - nakon 6 mjeseci liječenja

Promjene, koje su prikazane u Tablici 16., potvrđene su dodatnom podjelom, odnosno analizom metaboličkih varijabli u kirurških bolesnika: posebno bolesnika operiranih želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca.

Iz Tablice 17. vidljivo je: statistički značajna razlika postoji već u početnim serumskim koncentracijama HDL-a i triglicerida, kao i u njihovim promjenama nakon šest mjeseci liječenja. Bolesnici liječeni intragastričnim balonom, a u odnosu na one operirane želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca, imali su statistički značajno veće serumske koncentracije HDL-a (1,3, vs. 1,2, vs. 1,0 mmol/L) (**p = 0,0091**), statistički značajno manje početne serumske koncentracije triglicerida (1,5, vs. 1,7, vs. 2,0 mmol/L) (**p = 0,0307**).

Za razliku od toga, bolesnici liječeni »sleeve« resekcijom želuca i želučanom vrpcom imali su statistički značajno veću dinamiku promjena koncentracija HDL-a (0,2, vs. 0,1, vs. 0,0 mmol/L) (**p = 0,0434**) i triglicerida (-0,7, vs. -0,5, vs. -0,2 mmol/L) (**p = 0,0094**), u odnosu na one liječene intragastričnim balonom.

Tablica 17. Učinkovitost liječenja pretilosti po metaboličkim parametrima (lipidogram) nakon 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, te kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca

	BALON (n = 44)	VRPCA (n = 21)	RESEKCIJA (n = 15)	statistička značajnost razlike
kolesterol 0 mj. (mmol/L)	5,3 (2,8 - 7,4)	5,1 (3,2 – 7,0)	5,1 (3,3 - 7,9)	p = 0,8734
kolesterol 6 mj. (mmol/L)	5,0 (2,8 - 7,5)	5,1 (3,3 – 7,3)	5,3 (3,8 - 7,4)	p = 0,8890
Δ kolesterol (0 – 6 mj.) (mmol/L)	- 0,3 (-1,5 - 1,1)	0,1 (- 2,2 - 1,7)	- 0,1 (- 2,5 – 1,6)	p = 0,5555
HDL 0 mj. (mmol/L)	1,3 (0,8 - 2,1)	1,2 (0,9 – 2,0)	1,0 (0,7 - 1,5)	p = 0,0091
HDL 6 mj.(mmol/L)	1,3 (0,9 - 2,3)	1,3 (1,0 – 2,0)	1,2 (1,0 - 1,6)	p = 0,4996
Δ HDL (0 – 6 mj.) (mmol/L)	0,0 (- 0,4 - 0,5)	0,1 (- 0,3 – 0,49)	0,2 (- 0,2 – 0,4)	p = 0,0434
LDL 0 mj. (mmol/L)	3,3 (1,4 - 5,0)	2,9 (1,7 – 5,2)	3,5 (1,7 - 5,0)	p = 0,6829
LDL 6 mj. (mmol/L)	3,0 (1,2 - 5,2)	3,3 (1,9 – 5,0)	3,2 (2,3 - 5,1)	p = 0,6204
Δ LDL (0 – 6 mj.) (mmol/L)	- 0,2 (- 1,4 - 1,0)	0,2 (-1,4 – 1,5)	0,1 (- 2,2 – 1,3)	p = 0,2790
trigliceridi 0 mj. (mmol/L)	1,5 (0,5 - 4,4)	1,7 (0,6 – 3,8)	2,0 (1,3-3,8)	p = 0,0307
trigliceridi 6 mj. (mmol/L)	1,2 (0,6 - 5,9)	1,1 (0,5 – 3,0)	1,3 (0,7 - 3,2)	p = 0,9797
Δ trigliceridi (0 – 6 mj.) (mmol/L)	- 0,2 (- 2,5 - 1,5)	- 0,5 (- 2,2 – 0,3)	- 0,7 (-2,0-0,3)	p = 0,0094

Dodatnom analizom učinkovitosti metoda liječenja pretilosti nakon 6 mjeseci metaboličkim parametrima (hepatogram, glikemija, urati) dobili smo statistički značajne promjene prikazane u Tablici 18. : bolesnici liječeni »sleeve« resekcijom želuca, a u odnosu na one liječene želučanom vrpcom i intragastričnim balonom, imaju veću dinamiku pada serumskih koncentracija AST-a (-5,5, vs. -0,5, vs. -1 IU/L) (**p = 0,0350**), ALT-a (-18,0, vs. -4,0, vs. -5,6 IU/L) (**p = 0,0064**), GGT-a (-18,5, vs. -3,0, vs. -6,0 IU/L) (**p = 0,0025**), glikemije (GUK-a) (-1,7, vs. -0,7, vs. -0,1 mmol/L) (**p = 0,0013**), glikiranog Hb-a (HBA1c) (-1,2, vs. -0,5, vs. -0,1 %) (**p = 0,0260**). Razlika je prisutna i u većim serumskim koncentracijama ALT-a u istih bolesnika (38, vs. 22, vs. 28,5 IU/L) (**p = 0,0167**), glikemije (GUK-a) (6,3, vs. 5,3, vs. 5,3 mmol/L) (**p = 0,0195**), glikiranog Hb-a (HBA1c) (5,5, vs. 4,8, vs. 4,75 %) (**p = 0,0331**), kao i manjim koncentracijama nakon šest mjeseci liječenja: ALT-a (18,0, vs. 16,0, vs. 23,5 mmol/L) (**p=0,0016**) i glikiranog Hb-a (HBA1c) (4,3, vs. 4,3, vs. 4,6 %) (**p = 0,0207**).

Tablica 18. Učinkovitost liječenja pretilosti po metaboličkim parametrima (hepatogram/glikemija/urati) nakon 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, te kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca

	BALON (n = 44)	VRPCA (n = 21)	RESEKCIJA (n = 15)	statistička značajnost razlike
AST 0 mj. (IU/L 37°C)	21,5 (11,0 - 68,0)	19,0 (12,0 - 30,0)	25,0(13,0-104,0)	p= 0,0583
AST 6 mj. (IU/L 37°C)	21,0 (13,0 - 45,0)	18,0 (12,0 - 34,0)	21,0 (12,0 -26,0)	p = 0,0987
Δ AST (0 – 6 mj.) (IU/L 37°C)	- 1,0 (-23 - 10,0)	0,5 (- 9,0 – 4,0)	- 5,5(- 78,0 - 9,0)	p = 0,0350
ALT 0 mj. (IU/L 37°C)	28,5 (8,0 -101,0)	22,0 (10,0 -56,0)	38,0 (12,0-119,0)	p = 0,0167
ALT 6 mj. (IU/L 37°C)	23,5 (4,0 -71,0)	16,0 (11,0- 39,0)	18,0 (10,0-30,0)	p = 0,0016
Δ ALT (0 – 6 mj.) (IU/L 37°C)	- 5,6 (-3,5 – (-) 34,0)	- 4,0 (- 17,0 - 10,0)	- 18,0 (- 93,0 - 1,0)	p = 0,0064
GGT 0 mj. (IU/L 37°C)	27,5 (9,0 - 212,0)	20,0 (14,0-42,0)	41,5 (12,0-117,0)	p = 0,0195
GGT 6 mj. (IU/L 37°C)	18,5 (8,0 - 156,0)	15,0 (10,0-38,0)	20,0 (9,0-42,0)	p = 0,5065
Δ GGT (0 – 6 mj.) (IU/L 37°C)	- 6,0 (-72,0 – 6,0)	- 3,0 (-14,0 - 9,0)	- 18,5 (- 95,0-8,0)	p = 0,0025
GUK 0 mj. (mmol/L)	5,3 (4,1 - 7,3)	5,3 (4,1-11,0)	6,3 (4,7-10,0)	p = 0,0113
GUK 6 mj. (mmol/L)	4,9 (3,8 - 6,6)	4,9 (4,2-5,8)	4,8 (4,2-7,2)	p = 0,6901
Δ GUK (0 – 6 mj.) (mmol/L)	- 0,2 (0,2– (-) 2,1)	- 0,7 (-5,7 – 0,1)	- 1,7 (- 4,8 – 0,2)	p = 0,0013
HBA1c 0 mj. (%)	4,75 (3,8 - 5,8)	4,8 (4,0-8,3)	5,5 (4,5-7,4)	p = 0,0331
HBA1c 6 mj. (%)	4,6 (3,8 - 5,9)	4,3 (4,0-5,1)	4,3 (3,8-5,3)	p = 0,0207
Δ HBA1c (0 – 6 mj.) (%)	- 0,1 (- 1,0 – 0,7)	- 0,5 (- 3,2 – 0,2)	- 1,2 (- 2,4 – 0,4)	p = 0,0260
urat 0 mj. (μmol/L)	329,0 (156,0 - 583,0)	331,0 (250,0-587,0)	397,0 (309,0-460,0)	p = 0,2500
urat 6 mj. (μmol/L)	327,5 (189,0 - 542,0)	280,0 (224,0-603,0)	327,0 (238,0-500,0)	p = 0,5087
Δ urat (0 – 6 mj.) (μmol/L)	18,0 (- 83,0 – 156,0)	- 34,0 (- 130,0 – 78)	- 38,0 (- 88,0 – (-) 9,0)	p = 0,1817

4.2. Podnošljivost i sigurnost liječenja bolesnika intragastričnim balonom i kirurškim metodama liječenja

Uz učinkovitost određene metode vrlo važna je njezina podnošljivost, odnosno moguće nuspojave uz sigurnost liječenja u smislu mogućih komplikacija.

Kod bolesnika liječenih intragastričnim balonom imali smo pojavnost nuspojava prikazanih u Tablici 19.

Tablica 19. Podnošljivost i sigurnost liječenja pretilosti bolesnika liječenih intragastričnim balonom unutar 6 mjeseci

	n = 44	%
mučnina/povraćanje tijekom prvih 7 dana	29	65,9
povremena mučnina/povraćanje nakon 7 dana	5	11,4
abdominalni grčevi	21	47,7
refluksna upala jednjaka	2	4,5
akutno zatajenje bubrega	1	2,3
hipokalijemija	7	15,9
proljevi	2	4,5
spontana deflacija balona	1	2,3
impakcija balona u želucu	1	2,3
erozije sluznice	0	0
ileus	0	0
perforacije	0	0
kirurške intervencije	0	0
smrtni ishod	0	0

Ono što je vrijedno istaknuti u našoj studiji je sigurnost liječenja intragastričnim balonom.

Kod samo jedne bolesnice (2,3%) došlo je do impakcije balona u antralnom dijelu želuca unutar prvih sedam dana liječenja, te uslijed povraćanja i dehidracije do posljedičnog prerrenalnog akutnog zatajenja bubrega. Akutno zatajenje bubrega uspješno je riješeno konzervativnim mjerama, infuzijama kristaloidno/koloidnih otopina uz brzi oporavak bubrežne funkcije. Impakcija balona je također uspješno riješena endoskopskim putem, «repozicioniranjem» balona vrhom endoskopskog aparata. Bolesnica je uspješno provela preostali period liječenja pretilosti intragastričnim balonom kroz punih 6 mjeseci.

Također u samo jednog bolesnika (2,3%) došlo je do spontane deflacije balona potkraj liječenja intragastričnim balonom, a uslijed nediscipline, tj. prestanka uzimanja preporučenih inhibitora protonske pumpe (IPP-e). Zbog suvišne želučane kiseline, došlo je do oštećenja silikonske ovojnice balona, uz deflaciju balona. Balon je uspješno odstranjen endoskopski.

Nismo imali oštećenja sluznice, perforacije, ileus, smrtni ishod, odnosno potrebu za hitnom kirurškom intervencijom. Liječenje pretilosti intragastričnim balom ima visok sigurnosni profil uz dobru suradnju, odnosno nadzor bolesnika.

Tablica 20. Podnošljivost i sigurnost liječenja pretilosti bolesnika liječenih kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca unutar 24 mjeseca

	VRPCA (n = 21)	RESEKCIJA (n = 15)	statistička značajnost razlike
akutne komplikacije (dehiscijencija šavi, infekcija)	1 (4,8%)	0	---
opadanje kose po operaciji	0	2 (13,3%)	---
kolelitijaza/koledoholitijaza po operaciji	4 (19,1%)	3 (20,0%)	p = 0,7219
nisko serumsko željezo po operaciji (Fe serum)	3 (15,0%)	3 (20,0%)	p = 0,9483
razne postoperativne komplikacije po operaciji (npr. hernija, aritmija)	1 (4,7%)	2 (13,3%)	---
reoperacija	0	1 (6,7%)	---
smrtni ishod	0	0	---

U Tablici 20. prikazana je pojavnost nuspojava u kirurških bolesnika.

Nismo našli statistički značajne razlike ($p < 0,05$) u nuspojavama i komplikacijama naših bolesnika liječenih različitim kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca.

Kirurške barijatrijske metode liječenja pretilosti imaju dobar sigurnosni profil, odnosno vrlo mali prihvatljivi kirurški rizik. Naime, s obzirom na značajan pridruženi komorbiditet pretilih kirurških bolesnika (hiperlipidemija (68,6%); hipertenzija (52,8%); šećerna bolest (13,9%)...), odnosno pridruženi kardiovaskularni rizik barijatrijske operacije trebalo bi što više popularizirati kao odličnu dugoročnu mjeru liječenja pretilosti, odnosno ukupnu redukciju kardiovaskularnog rizika. Na ukupnom uzorku operiranih bolesnika (n = 36), sedam bolesnika (19,5%) je uslijed »prebrzog« gubitka tjelesne težine, odnosno mobilizacije masnog tkiva uz porast hiperlipidemije posljedično dobilo žučne kamence, a što je u skladu s literaturom (125, 127).

Od svih kirurških bolesnika, u samo jedne bolesnice (2,8%) došlo je do reoperacije unutar dvije godine od prvotnog zahvata, jer se prvotna barijatrijska procedura pokazala neuspješnom (132).

4.3. Koncentracije hormona grelina u serumu bolesnika ovisno o metodi liječenja pretilosti: intragastričnim balonom i kirurškim metodama

Glavni cilj naše studije bio je istražiti početne koncentracije hormona grelina u serumu bolesnika liječenih različitim metodama, te potom njihovu dinamiku promjena koncentracija po zadanom protokolu studije kroz 18/24 mjeseca praćenja bolesnika (slika 9).

Od posebna interesa nam je bilo istražiti njihove promjene koncentracija, ne samo s obzirom na metodu, nego i ovisno o gubitku tjelesne težine.

Tablica 21. Koncentracije hormona grelina u serumu kroz 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama

	BALON (n = 44)	KIRURGIJA (n = 36)	Mann-Whitney U-test
grelin na početku liječenja (pg/ml)	954 (587 - 1920)	777 (543 - 1478)	p = 0,0005
grelin nakon 1 mj. (pg/ml)	1132 (535 - 3140)	872 (350 - 2606)	p = 0,0012
grelin nakon 3 mj. (pg/ml)	1073 (442 - 3416)	809 (346 - 1838)	p = 0,0028
grelin nakon 6 mj. (pg/ml)	1047 (541 - 2964)	806 (504 - 2169)	p = 0,0118
Friedman ANOVA	p = 0,0015	p = 0,6046	

Iz Tablice 21. vidljivo je da su bolesnici liječeni intragastričnim balonom imali više početne koncentracije hormona grelina u serumu (medijan 954 pg/ml) u odnosu na kirurške bolesnike (medijan 777 pg/ml) što je statistički značajna (**p = 0,0005**) razlika, a što je bilo i za očekivati s obzirom na njihovu manju početnu tjelesnu težinu (114, vs. 128,5 kg) (Tablica 8).

Koncentracije hormona grelina u serumu kroz 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama statistički značajno se razlikuju:

- 1.) na početku liječenja (0 mj.) (**p = 0,0005**)
- 2.) nakon 1 mjeseca liječenja (**p = 0,0012**)
- 3.) nakon 3 mjeseci liječenja (**p = 0,0028**)
- 4.) nakon 6 mjeseci liječenja (**p = 0,0118**),

te i unutar same skupine bolesnika liječenih intragastričnim balonom (Friedman ANOVA (**p = 0,0015**)).

Tablica 22. Dinamika promjena koncentracija hormona grelina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom

	BALON (n = 44)	KIRURGIJA (n = 36)	Mann-Whitney U-test
Δ grelina (0 – 1 mj.) (pg/ml)	178 (- 510 do 1416)	61 (- 643 do 1128)	p = 0,1096
Δ grelina (0 – 3 mj.) (pg/ml)	94 (- 766 do 2454)	73 (- 554 do 1027)	p = 0,2499
Δ grelina (0 – 6 mj.) (pg/ml)	31 (- 579 do 1857)	60 (- 555 do 1358)	p = 0,8273
Δ grelina (0 – 7 mj.) (pg/ml)	- 104 (- 580 do 1240)	54 (-555 do 1358)	p = 0,7434
Δ grelina (0 – 12 mj.) (pg/ml)	- 68 (- 1061 do 457)	181 (- 515 do 801)	p = 0,0144
Δ grelina (0 – 18 mj.) (pg/ml)	- 268 (- 979 do 167)	78 (- 628 do 333)	p = 0,0568
Δ grelina (6 – 7 mj.) (pg/ml)	- 39 (- 1527 do 278)	0 (- 442 do 305)	p = 0,1348
Δ grelina (6 – 12 mj.) (pg/ml)	- 167 (- 1614 do 573)	135 (- 369 do 718)	p = 0,0007
Δ grelina (6 – 18 mj.) (pg/ml)	- 347 (- 2334 do 344)	- 72 (- 602 do 401)	p = 0,0180

U Tablici 22. prikazana je dinamika promjena koncentracija hormona grelina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama.

Statistički značajno se razlikuju:

- 1.) između početnih vrijednosti (0 mj.) i 12 mjeseci liječenja (**p = 0,0144**);
- 2.) između 6 i 12 mjeseci (**p = 0,0007**);
- 3.) između 6 i 18 mjeseci liječenja (**p = 0,0180**).

Dodatno, te odvojeno za obje metode analizirali smo dinamiku promjena koncentracija hormona grelina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama.

Dinamika promjena koncentracija hormona grelina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom (BIB) se statistički značajno razlikuje:

- 1.) između početnih vrijednosti (0 mj.) i 1 mjeseca liječenja (178 (-510 do -1416 pg/mL)) (**p=0,0002**)
- 2.) između 0 mj. i 3 mjeseca (93,7 (- 766 do 2554)) (**p = 0,0214**)
- 3.) između 0 mj. i 18 mjeseci (-267 (-979 do 167)) (**p = 0,0192**)
- 4.) između završetka liječenja BIB-om (6 mj.) i mjesec dana po vađenju BIB-a (7 mj.) (-38 (-1527 do 527)) (**p = 0,0014**)
- 5.) između završetka liječenja BIB-om (6 mj.) i šest mjeseci po vađenju BIB-a (12 mj.) (- 329 (-167 do -1614)) (**p = 0,0131**)
- 6.) između završetka liječenja BIB-om (6 mj.) i godinu dana po vađenju BIB-a (18 mj.) (-626 (-347 do 2334)) (**p = 0,0108**).

Dinamika promjena koncentracija hormona grelina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih kirurškim metodama se statistički značajno razlikuje:

- 1.) između početnih vrijednosti (0 mj.) i 12 mjeseci liječenja (181 (-515 do 801)) (**p = 0,0345**)
- 2.) između 6 mj. i 12 mjeseci liječenja (135 (-369 do 717)) (**p = 0,0246**).

Analiza koncentracija hormona grelina u serumu kroz 6 mjeseci liječenja u bolesnika liječenih intragastričnim balonom (tablica 23.), te odvojeno za svaku kiruršku metodu: želučanu vrpcu i »sleeve« resekciju želuca s njihovom dinamikom promjena kroz sve točke mjerenja (18/24 mj.) po studijskom protokolu prikazane su u Tablici 24.

Tablica 23. Serumske koncentracije hormona grelina kroz 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca

	BALON (n = 44)	VRPCA (n = 21)	RESEKCIJA (n = 15)	Kruskal- Wallis ANOVA
grelin na početku liječenja (pg/ml)	954 (587 - 1920)	777 (543-1478)	757(584-1303)	p = 0,0021
grelin nakon 1 mj. (pg/ml)	1132 (535 - 3140)	995 (677-2605)	704 (350-990)	p = 0,0001
grelin nakon 3 mj. (pg/ml)	1073 (442 - 3416)	909 (761-1838)	735 (346-999)	p = 0,0005
grelin nakon 6 mj. (pg/ml)	1047 (541 - 2964)	788 (504-2169)	828(590-1111)	p = 0,0379
Friedman ANOVA	p = 0,0015	p = 0,0218	p = 0,5934	

U Tablici 23. prikazane su serumske koncentracije hormona grelina kroz 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca što se statistički značajno razlikuju:

- 1.) na početku liječenja (0 mj.) (**p = 0,0021**)
- 2.) nakon 1 mjeseca liječenja (**p = 0,0001**)
- 3.) nakon 3 mjeseca liječenja (**p = 0,0005**)
- 4.) nakon 6 mjeseci liječenja (**p = 0,0379**)

te unutar skupina liječenih intragastričnim balonom (**p = 0,0015**) i želučanom vrpcom (**p = 0,0218**).

Tablica 24. Dinamika promjena koncentracije hormona grelina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca

	BALON (n = 44)	VRPCA (n = 21)	RESEKCIJA (n = 15)	Kruskal-Wallis ANOVA
Δ grelina (0 – 1 mj.) (pg/ml)	178 (- 510 - 1416)	171 (- 430 – 1128)	- 113 (- 643 – 385)	p = 0,0034
Δ grelina (0 – 3 mj.) (pg/ml)	94 (- 766 - 2454)	106 (- 525 – 1027)	- 46 (- 554 – 396)	p = 0,1167
Δ grelina (0 – 6 mj.) (pg/ml)	31 (- 579 – 1857)	78 (- 275 – 1358)	56 (- 555 – 405)	p = 0,7411
Δ grelina (0 – 7 mj.) (pg/ml)	- 104 (- 580 – 1240)	64 (- 302 - 1358)	51 (- 555 – 669)	p = 0,4615
Δ grelina (0 – 12 mj.) (pg/ml)	- 68 (- 1061 – 457)	208 (- 297 – 801)	- 2 (- 515 – 735)	p = 0,0091
Δ grelina (0 – 18 mj.) (pg/ml)	- 268 (- 979 – 167)	95 (- 534 – 296)	- 60 (- 628 – 333)	p = 0,1338
Δ grelina (6 – 7 mj.) (pg/ml)	- 39 (- 1527 – 278)	0 (- 442,0 – 227)	0 (- 320 – 305)	p = 0,2469
Δ grelina (6 – 12 mj.) (pg/ml)	- 167 (- 1614 – 573)	210 (- 237 – 718)	88 (- 369 – 371)	p = 0,0026
Δ grelina (6 – 18 mj.) (pg/ml)	- 347 (- 2334 – 344)	18 (- 455 – 401)	- 72 (- 602 – 338)	p = 0,0572

U Tablici 24. prikazana je dinamika promjena koncentracija hormona grelina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca što se statistički značajno razlikuje:

- 1.) između početnih vrijednosti (0 mj.) i nakon 1 mjeseca liječenja (**p = 0,0034**)
- 2.) između 0 mj. i 12 mjeseci liječenja (**p = 0,0091**)
- 3.) između koncentracije nakon 6 do 12 mjeseci liječenja (**p = 0,0026**)

Dinamika promjena serumskih koncentracija hormona grelina kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih želučanom vrpcom se statistički značajno razlikuje:

- 1.) između početnih vrijednosti (0 mj.) i 1 mjeseca liječenja (170,5 (- 430 do 1128))
(p = 0,0050)
- 2.) između (0 mj.) i 3 mjeseca liječenja (105,5 (-525 do 1027)) **(p = 0,0268)**
- 3.) između (0 mj.) i 12 mjeseci liječenja (208 (-297 do 801)) **(p = 0,0090)**
- 4.) između koncentracija nakon 6 do 12 mjeseci liječenja (210 (-237 do 718)) **(p = 0,0468)**

Dinamika promjena serumskih vrijednosti hormona grelina kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca nije statistički značajna ($p > 0,05$) niti u jednoj točki mjerenja po studijskom protokolu.

4.4. Koncentracije hormona leptina u serumu bolesnika ovisno o metodi liječenja pretilosti: intragastričnim balonom i kirurškim metodama

Uz serumske koncentracije hormona grelina, odnosno dinamiku njihovih promjena kroz studijsko vrijeme, glavni cilj naše studije bio je istražiti i početne koncentracije hormona leptina u serumu bolesnika liječenih različitim metodama, te njihove koncentracije s dinamikom promjena po protokolu studije kroz 18/24 mjeseca praćenja bolesnika s obzirom na metodu, te ovisno o gubitku tjelesne težine.

Tablica 25. Koncentracije hormona leptina u serumu kroz 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama

	BALON (n = 44)	KIRURGIJA (n = 36)	Mann-Whitney U-test
leptin na početku liječenja (ng/ml)	26,9 (10,0 – 61,2)	15,2 (1,9 – 35,0)	p < 0,0001
leptin nakon 1 mj. (ng/ml)	17,4 (3,9 – 50,8)	9,7 (0,9 – 39,6)	p = 0,0132
leptin nakon 3 mj. (ng/ml)	15,2 (2,9 – 52,6)	8,8 (0,7 - 24,9)	p = 0,0010
leptin nakon 6 mj. (ng/ml)	16,2 (2,3 – 47,8)	8,1 (0,8 - 21,6)	p = 0,0010
Friedman ANOVA	p < 0,0001	p < 0,0001	

Bolesnici liječeni intragastričnim balonom imali su više početne serumske koncentracije hormona leptina (medijan 26,9 ng/ml) u odnosu na kirurške bolesnike (medijan 15,2 ng/ml) što je statistički značajna (**p < 0,0001**) razlika, a što nas je malo iznenadilo s obzirom na njihovu manju početnu tjelesnu težinu (114, vs. 128,5 kg) (tablica 8).

Dodatno analizirajući skupinu kirurških bolesnika, ustanovili smo da su svi kirurški bolesnici prije zahvata recentno bili izvrgnuti opetovanim »rigoroznim« hipokalorijskim redukcijskim dijetama, farmakoterapiji ili intragastričnom balonu s gubitkom tjelesne težine, a samim time i smanjenju koncentracije hormona leptina u serumu, što nije bio slučaj u bolesnika liječenih intragastričnim balonom.

U Tablici 25. prikazane su serumske koncentracije hormona leptina kroz 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama što se statistički značajno razlikuju:

1.) na početku liječenja (0 mj.) (**p < 0,0001**)

2.) nakon 1 mjeseca liječenja (**p = 0,0132**)

3.) nakon 3 mjeseca liječenja (**p = 0,0010**)

4.) nakon 6 mjeseci liječenja (**p = 0,0010**)

te unutar skupina liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama (**p < 0,0001**).

Tablica 26. Dinamika promjena koncentracija hormona leptina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama

	BALON (n = 44)	KIRURGIJA (n = 36)	Mann-Whitney U-test
Δ leptin (0 – 1 mj.) (ng/ml)	- 9,9 (- 39,1 – 6,2)	- 4,3 (- 20,4 - 12,6)	p = 0,0041
Δ leptin (0 – 3 mj.) (ng/ml)	- 9,8 (- 41,3 – 15,9)	- 7, 5 (- 24,3 – 15,8)	p = 0,1082
Δ leptin (0 – 6 mj.) (ng/ml)	- 14,1 (- 41,8 – 13,3)	- 7,2 (29,6 – 6,5)	p = 0,0101
Δ leptin (0 – 7 mj.) (ng/ml)	- 11,9 (- 40,8 – 22,1)	- 7,6 (- 26,9 – 6,5)	p = 0,0448
Δ leptin (0 – 12 mj.) (ng/ml)	- 12,9 (- 43,2 – 23,3)	- 7,7 (- 29,7 – 2,8)	p = 0,4387
Δ leptin (0 – 18 mj.) (ng/ml)	- 10,0 (- 37,4 – 1,1)	- 8,3 (- 29,8 – 0,3)	p = 0,7220
Δ leptin (6 – 7 mj.) (ng/ml)	0, 0 (- 14,4 – 21,3)	0,0 (- 10,6 – 3,6)	p = 0,5935
Δ leptin (6 – 12 mj.) (ng/ml)	- 0,3 (- 7,3 – 31,5)	- 0,9 (- 15,5 – 5,5)	p = 0,1862
Δ leptin (6 – 18 mj.) (ng/ml)	- 0,7 (- 12,0 – 11,3)	- 2,0 (- 13,2 – 5,0)	p = 0,8179

U Tablici 26. vidi se dinamika promjena koncentracija hormona leptina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama što se statistički značajno razlikuje:

- 1.) između početnih vrijednosti (0 mj.) i 1 mjeseca liječenja (**p = 0,0041**)
- 2.) između 0 i 6 mjeseci liječenja (**p = 0,0101**)
- 3.) između 0 i 7 mjeseci liječenja (**p = 0,0448**)

Dinamika promjena koncentracija hormona leptina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom (BIB) se statistički značajno razlikuje:

- 1.) između početnih vrijednosti (0 mj.) i 1 mjeseca liječenja (-9,9 (-39,1 do 6,2) (**p < 0,0001**)
- 2.) između 0 i 3 mjeseca liječenja (-9,8 (-41,3 do 15,9) (**p < 0,0001**)
- 3.) između 0 i 6 mjeseci liječenja (-14,1 (-41,8 do 13,3) (**p < 0,0001**)
- 4.) između 0 i 7 mjeseci liječenja (-11,9 (-40,8 do 21,1) (**p < 0,0001**)
- 5.) između 0 i 12 mjeseci liječenja (-12,9 (-43,2 do 23,3) (**p = 0,0009**)
- 6.) između 0 i 18 mjeseci liječenja (-10,0 (-37,4 do 1,1) (**p = 0,0024**)

Dinamika promjena koncentracija hormona leptina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih kirurškim metodama se statistički značajno razlikuje:

- 1.) između početnih vrijednosti (0 mj.) i 1 mjeseca liječenja (-4,3 (-20,4 do 12,6)) (**p=0,0007**)
- 2.) između 0 i 3 mjeseca liječenja (-7,5 (-24,3 do 15,8)) (**p = 0,0002**)
- 3.) između 0 i 6 mjeseci liječenja (-7,2 (-26,9 do 6,5)) (**p < 0,0001**)
- 4.) između 0 i 7 mjeseci liječenja (-7,6 (-26,9 do 6,5)) (**p < 0,0001**)
- 5.) između 0 i 12 mjeseci liječenja (-7,7 (-29,7 do 2,8)) (**p < 0,0001**)
- 6.) između 0 i 18 mjeseci liječenja (-8,3 (-29,8 do 0,3)) (**p = 0,0004**)
- 7.) između 6 i 18 mjeseci liječenja (-2,0 (-13,2 do 5,0)) (**p = 0,0395**)

Tablica 27. Koncentracije hormona leptina u serumu kroz 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca

	BALON (n = 44)	VRPCA (n = 21)	RESEKCIJA (n = 15)	Kruskal-Wallis ANOVA
leptin na početku liječenja (ng/ml)	26,9(10,0– 61,2)	14,3 (1,9 - 31,6)	20,1 (6,0 - 35,0)	p = 0,0001
leptin nakon 1 mj. (ng/ml)	17,4 (3,9 – 50,8)	7,9 (0,9 - 29,9)	10,3 (3,0 - 39,6)	p = 0,0286
leptin nakon 3 mj. (ng/ml)	15,2 (2,9 – 52,6)	8,3 (0,7 - 24,9)	9,3 (2,3 - 17,7)	p = 0,0043
leptin nakon 6 mj. (ng/ml)	16,2 (2,3 – 47,8)	8,2 (0,8 - 21,4)	8,0 (2,1 - 21,6)	p = 0,0044
Friedman ANOVA	p < 0,0001	p = 0,0073	p = 0,0041	

U Tablici 27. prikazane su koncentracije hormona leptina u serumu kroz 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca što se statistički značajno razlikuju:

- 1.) na početku liječenja (0 mj.) (**p = 0,0001**)
- 2.) nakon 1 mjeseca liječenja (**p = 0,0286**)
- 3.) nakon 3 mjeseca liječenja (**p = 0,0043**)
- 4.) nakon 6 mjeseci liječenja (**p = 0,0044**)

te unutar svih skupina bolesnika: liječenih intragastričnim balonom (**p < 0,0001**), želučanom vrpcom (**p = 0,0073**) i »sleeve« resekcijom želuca (**p = 0,0041**).

Tablica 28. Dinamika promjena koncentracija hormona leptina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca

	BALON (n = 44)	VRPCA (n = 21)	RESEKCIJA (n = 15)	Kruskal- Wallis ANOVA
Δ leptin (0 – 1 mj.) (ng/ml)	- 9,9 (- 39,1 – 6,2)	- 3,1 (- 15,3 – 12,6)	- 6,0 (- 20,4 - 9,0)	p = 0,0117
Δ leptin (0 – 3 mj.) (ng/ml)	- 9,8 (- 41,3 – 15,9)	- 6,5 (- 15,5 – 15,8)	- 9,5 (- 24,3 - 2,7)	p = 0,1626
Δ leptin (0 – 6 mj.) (ng/ml)	- 14,1 (- 41,8 – 13,3)	- 6,0 (- 21,2 – 6,5)	- 8,6 (- 26,9 - 2,2)	p = 0,0278
Δ leptin (0 – 7 mj.) (ng/ml)	- 11,9 (- 40,8 – 22,1)	- 6,5 (- 20,3 – 6,5)	- 8,6 (- 26,9 – (-) 1,2)	p = 0,0870
Δ leptin (0 – 12 mj.) (ng/ml)	- 12,9 (- 43,2 – 23,3)	- 7,2 (- 18,5 – 2,8)	- 13,3 (- 29,7 - (-) 2,2)	p = 0,4645
Δ leptin (0 – 18 mj.) (ng/ml)	- 10,0 (- 37,4 – 1,1)	- 8,0 (- 20,2 – 0, 3)	- 8,9 (- 29,8 - (-) 3,0)	p = 0,8181
Δ leptin (6 – 7 mj.) (ng/ml)	0,0 (- 4,4 – 21,3)	0,0 (- 5,3 – 3,6)	0,0 (- 10,6 – 2,3)	p = 0,8666
Δ leptin (6 – 12 mj.) (ng/ml)	- 0,3 (- 7,3 – 31,5)	- 0,5 (- 8,5 – 5,5)	- 1,4 (- 15,5 – 2,0)	p = 0,2303
Δ leptin (6 – 18 mj.) (ng/ml)	- 0,7 (- 12,0 – 11,3)	- 2,0 (- 13,2 – 5, 0)	- 3,0 (- 7,0 – 3,9)	p = 0,9701

U Tablici 28. prikazana je dinamika promjena koncentracija hormona leptina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama (želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca) što se statistički značajno razlikuju:

- 1.) između početnih vrijednosti (0 mj.) i 1 mjeseca liječenja (**p = 0,0117**)
- 2.) između 0 i 6 mjeseci liječenja (**p = 0,0278**)

Dinamika promjena koncentracija hormona leptina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih želučanom vrpcom se statistički značajno razlikuje:

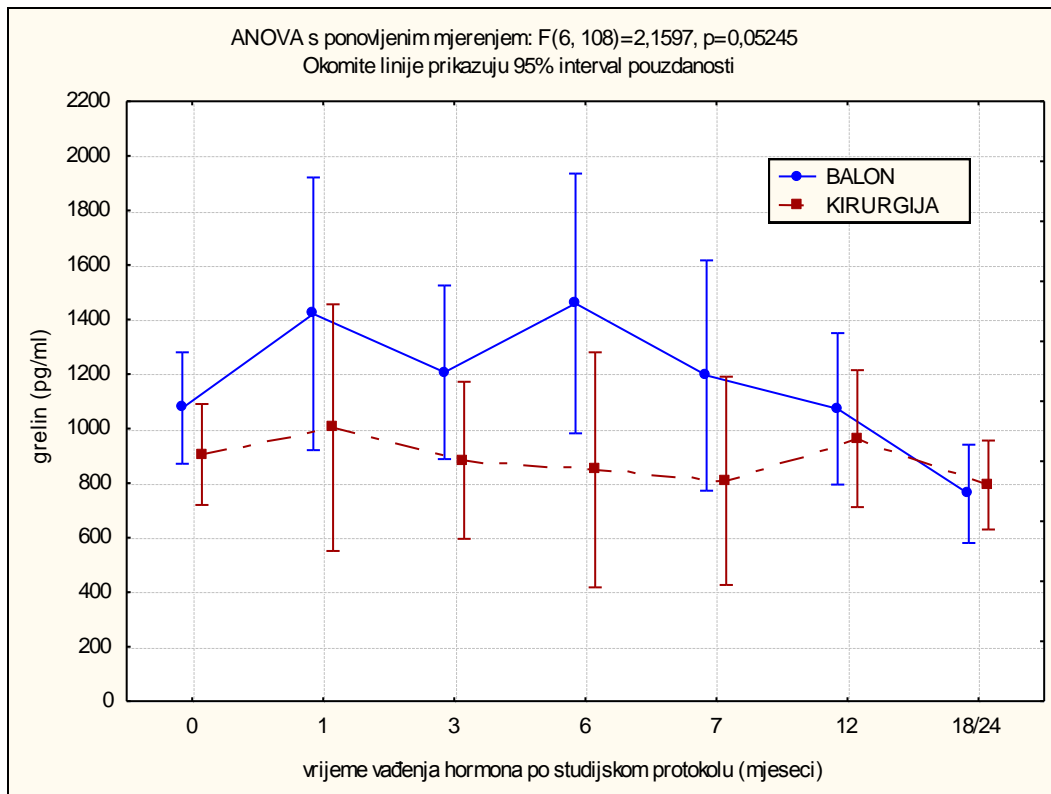
- 1.) između početnih vrijednosti (0 mj.) i 1 mjeseca liječenja (-3,1 (-15,3 do 12,6)) (**p = 0,0115**)
- 2.) između 0 i 3 mjeseca liječenja (-6,5 (-15,5 do 15,8)) (**p = 0,0409**)
- 3.) između 0 i 6 mjeseca liječenja (-6,0 (-21,2 do 6,5)) (**p = 0,0008**)
- 4.) između 0 i 7 mjeseci liječenja (-6,5 (-20,3 do 6,5)) (**p = 0,0012**)
- 5.) između 0 i 12 mjeseci liječenja (-7,2 (-18,5 do 2,8)) (**p = 0,0026**)
- 6.) između 0 i 18 mjeseci liječenja (-8,0 (-20,2 do 0,3)) (**p = 0,0108**)

Dinamika promjena koncentracija hormona leptina u serumu kroz 18 mjeseci u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom se statistički značajno razlikuje:

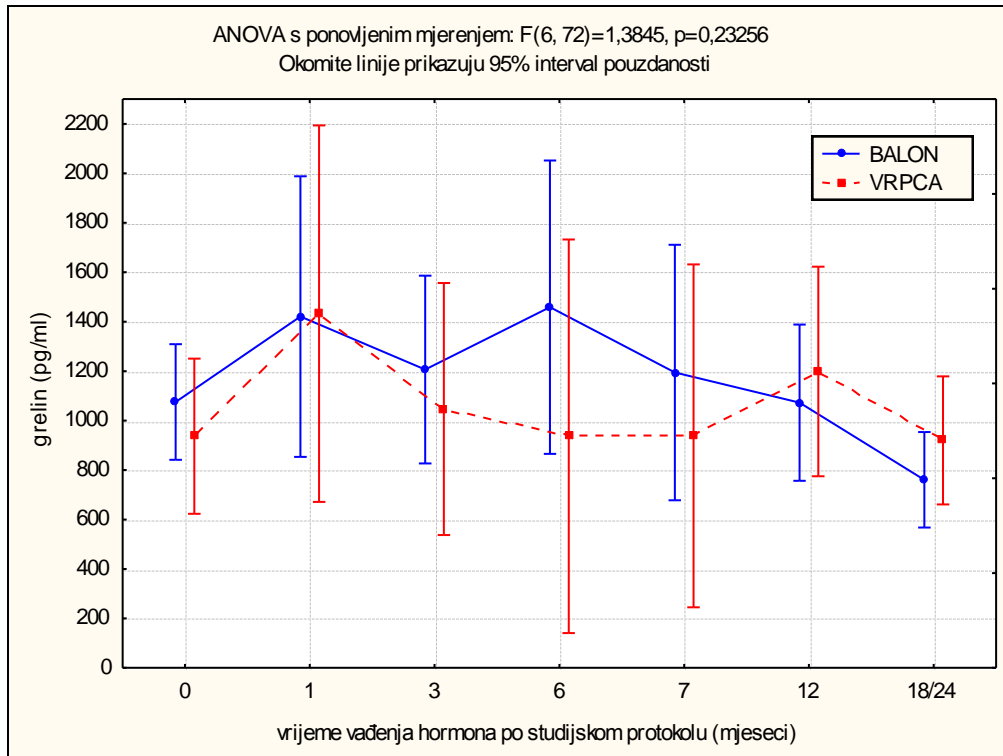
- 1.) između početnih vrijednosti (0 mj.) i 1 mjeseca liječenja (-6,0 (-20,4 do 9,0)) (**p = 0,0186**)
- 2.) između 0 i 3 mjeseca liječenja (-9,5 (-24,3 do 2,7)) (**p = 0,0015**)
- 3.) između 0 i 6 mjeseci liječenja (-8,6 (-26,9 do 2,2)) (**p = 0,0023**)
- 4.) između 0 i 7 mjeseci liječenja (-8,6 (-26,9 do (-1,2)) (**p = 0,0010**)
- 5.) između 0 i 12 mjeseci liječenja (-13,3 (-29,7 do (-2,2)) (**p = 0,0015**)
- 6.) između 0 i 18 mjeseci liječenja (-8,9 (-29,8 do (-3,0)) (**p = 0,0117**)
- 7.) između 6 i 12 mjeseci liječenja (-1,4 (-15,5 do 2,0)) (**p = 0,0376**).

Zbog dodatne, bolje vizualne ilustracije navedenih hormonskih promjena grelina i leptina kroz cijeli studijski protokol (7 mjerenja), prikazana je njihova dinamika i grafički (Grafikoni 2. – 11.).

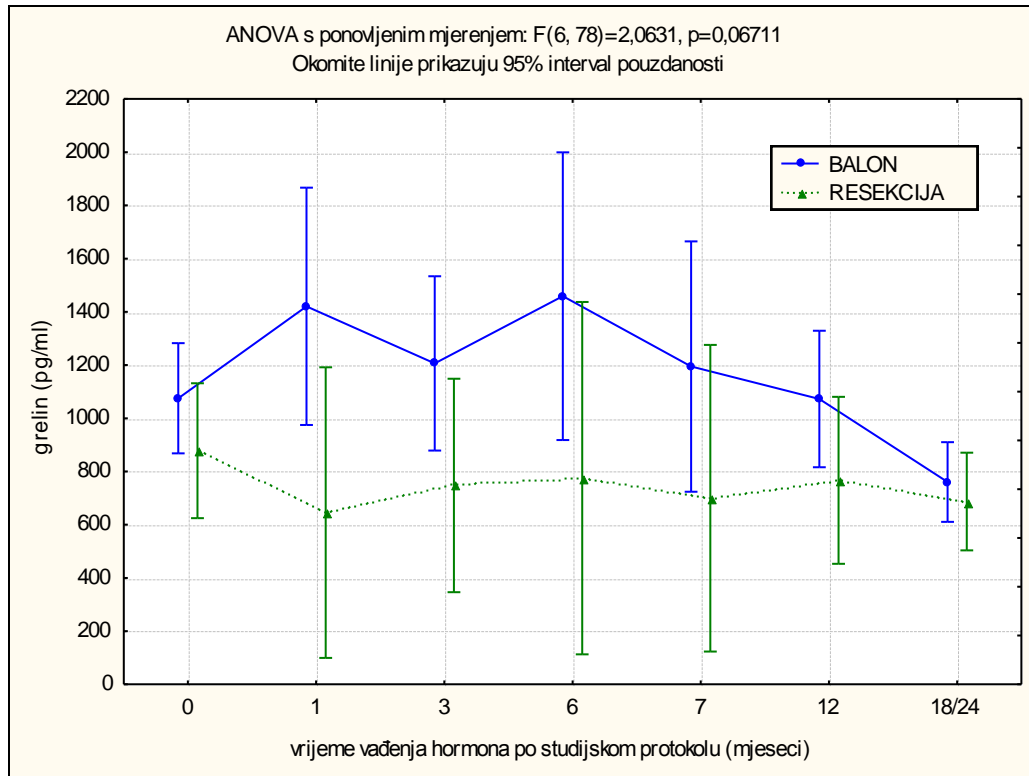
Grafikon 2. Prosječne serumske koncentracije hormona grelina tijekom praćenja bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama



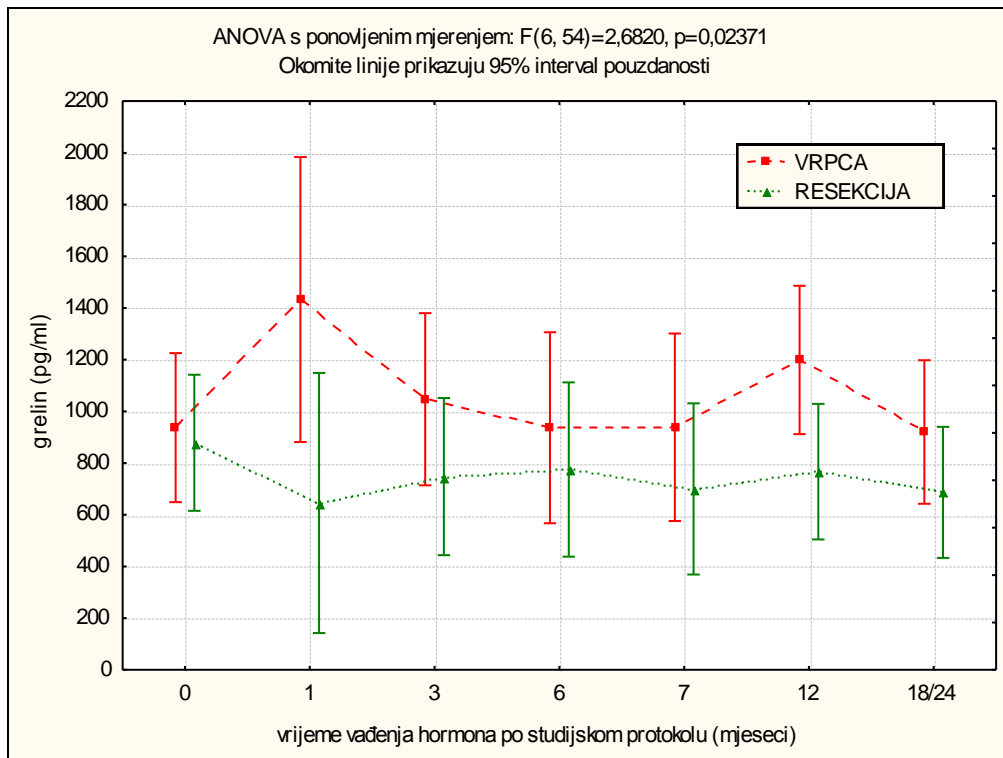
Grafikon 3. Prosječne serumske koncentracije hormona grelina tijekom praćenja bolesnika liječenih intragastričnim balonom i želučanom vrpcom



Grafikon 4. Prosječne serumske koncentracije hormona grelina tijekom praćenja bolesnika liječenih intragastričnim balonom i »sleeve« resekcijom želuca

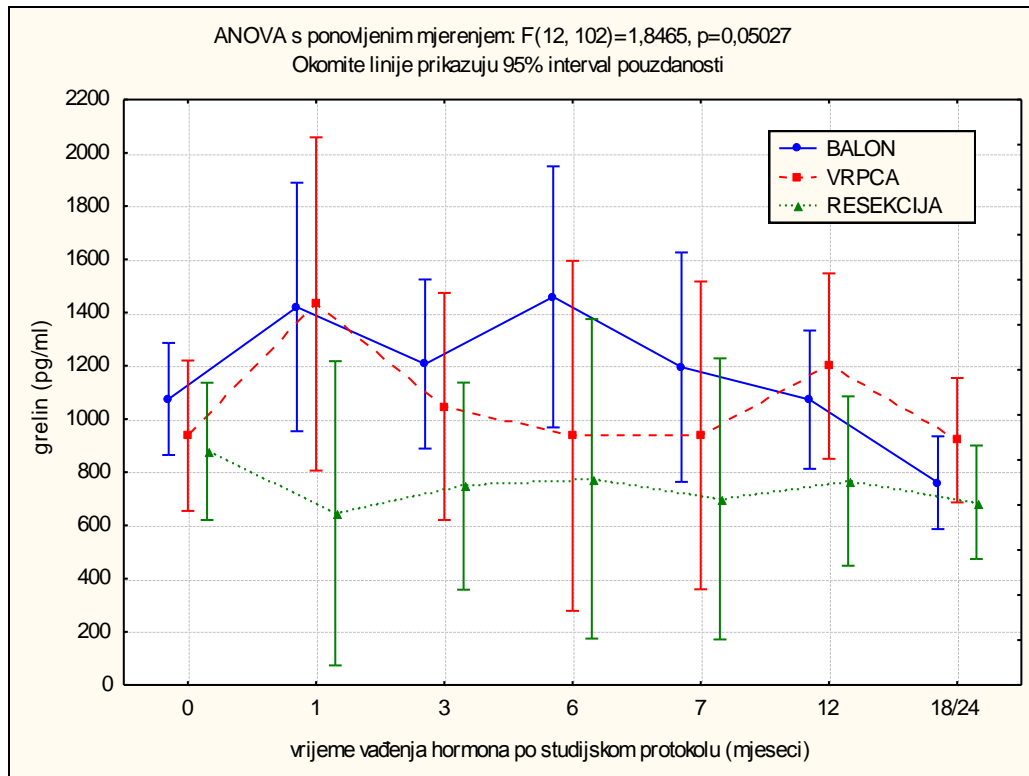


Grafikon 5. Prosječne serumske koncentracije hormona grelina tijekom praćenja bolesnika liječenih kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca



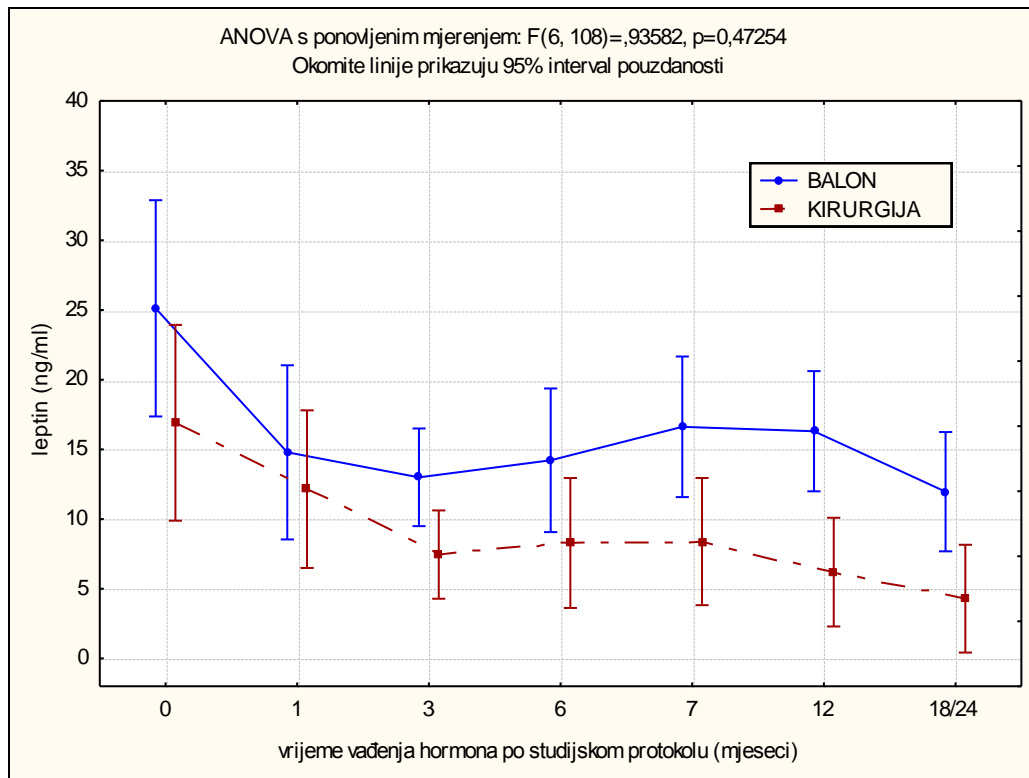
Postoji statistički značajna razlika ($p=0,0237$) u promjenama serumskih koncentracija hormona grelina tijekom praćenja pacijenata između skupina liječenih različitim kirurškim metodama.

Grafikon 6. Prosječne serumske koncentracije hormona grelina tijekom praćenja bolesnika liječenih intragastričnim balonom, te kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca

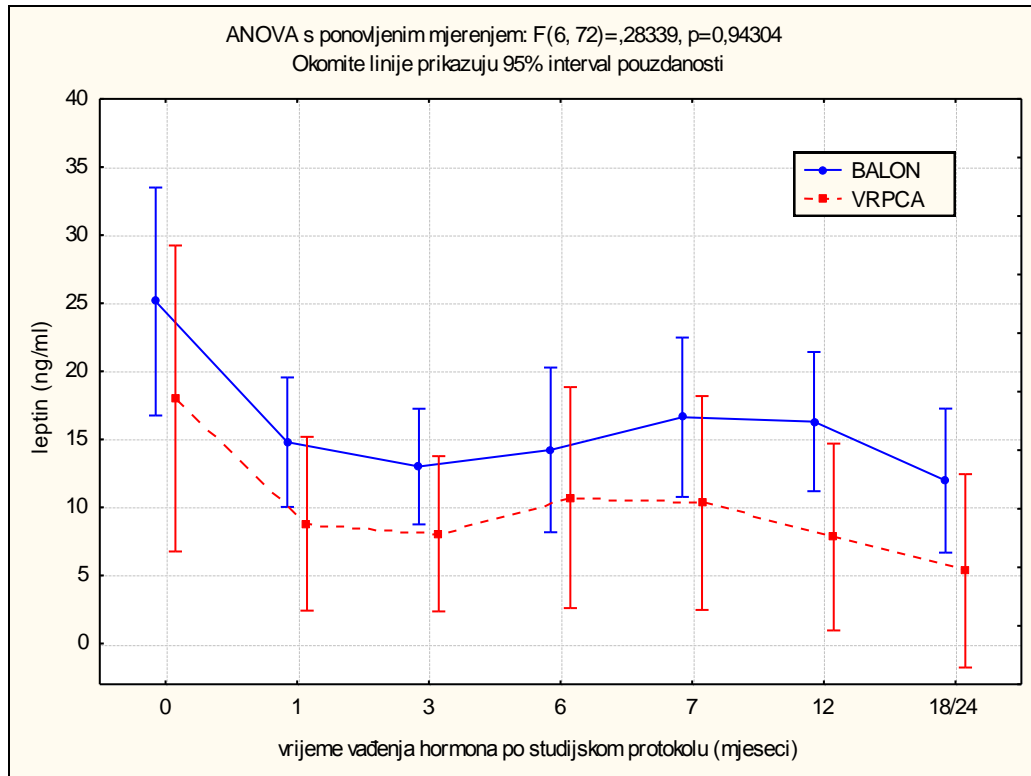


Iz Grafikona 6. jasno je vidljivo da postoji razlika u kretanju serumske koncentracije hormona grelina između te tri metode, no ona nije statistički potvrđena ($p=0,0503$).

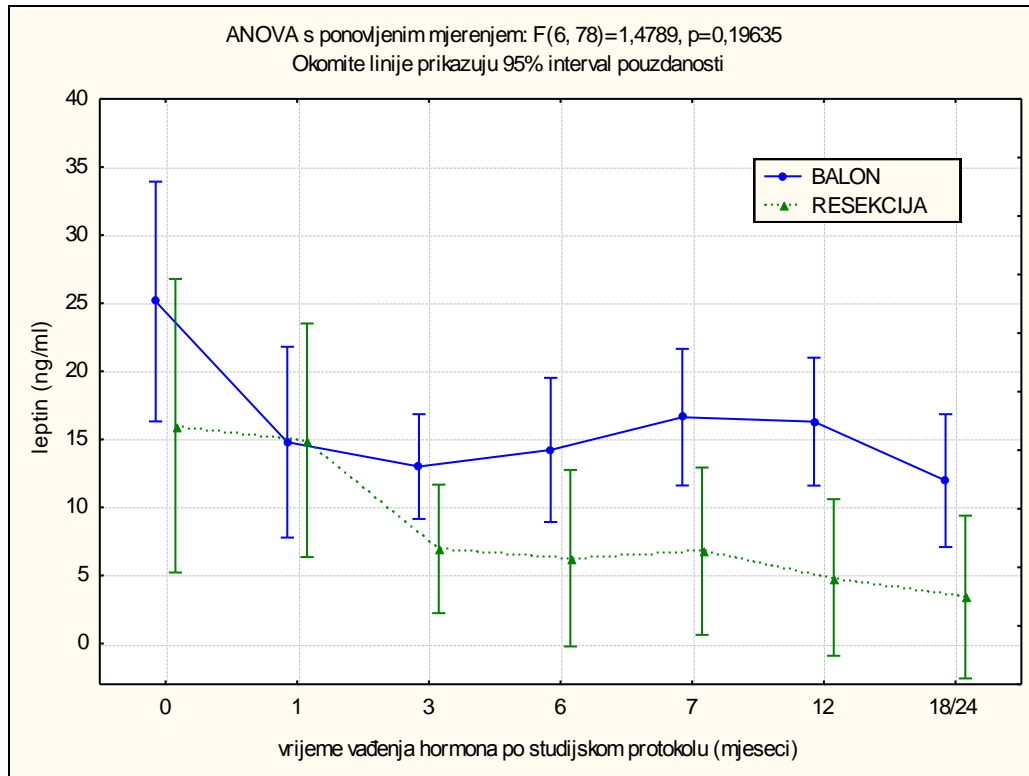
Grafikon 7. Prosječne serumske koncentracije hormona leptina tijekom praćenja bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama



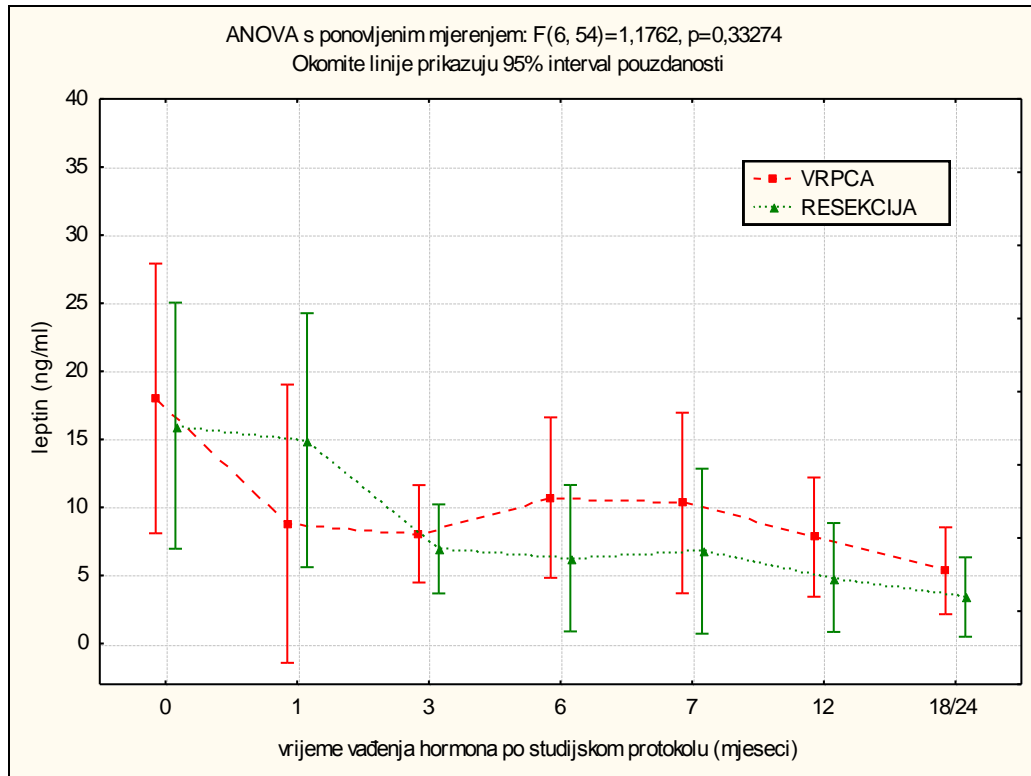
Grafikon 8. Prosječne serumske koncentracije hormona leptina tijekom praćenja bolesnika liječenih intragastričnim balonom i želučanom vrpcom



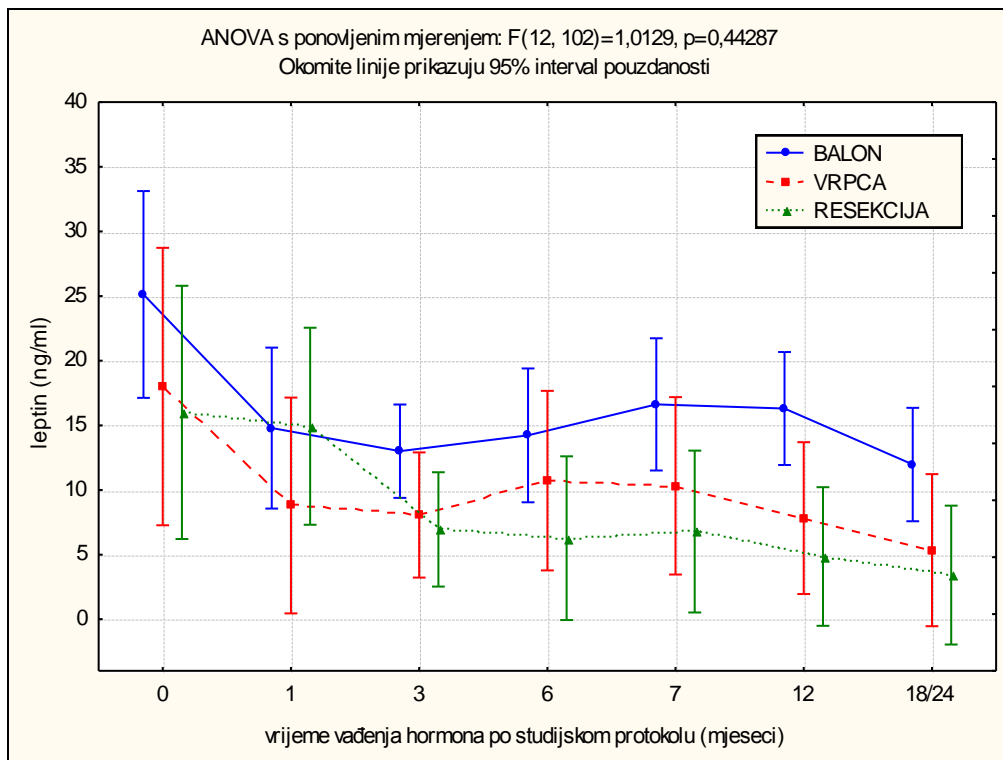
Grafikon 9. Prosječne serumske koncentracije hormona leptina tijekom praćenja bolesnika liječenih intragastričnim balonom i »sleeve« resekcijom želuca



Grafikon 10. Prosječne serumske koncentracije hormona leptina tijekom praćenja bolesnika liječenih želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca



Grafikon 11. Prosječne serumske koncentracije hormona leptina tijekom praćenja bolesnika liječenih intragastričnim balonom i kirurškim metodama: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca

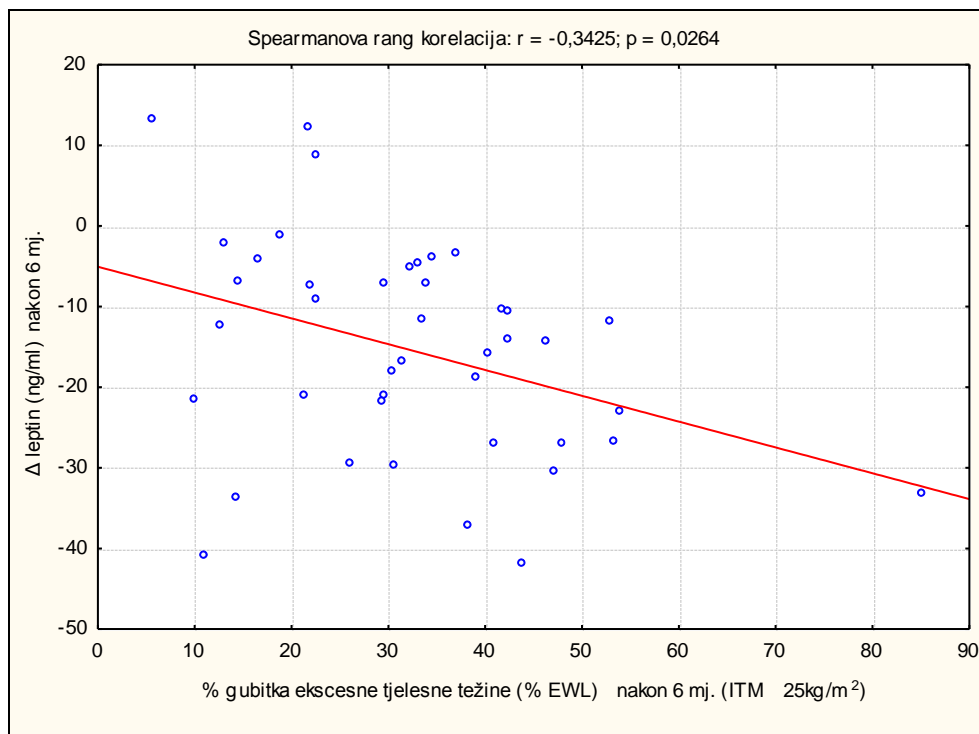


4.5. Povezanost promjena koncentracija hormona grelina i leptina u serumu ovisno o metodi liječenja pretilosti: intragastrični balon i kirurške metode s gubitkom tjelesne težine

Dodatni cilj studije bio je istražiti povezanost promjena serumskih koncentracija hormona grelina i leptina u bolesnika liječenih različitim metodama s gubitkom tjelesne težine.

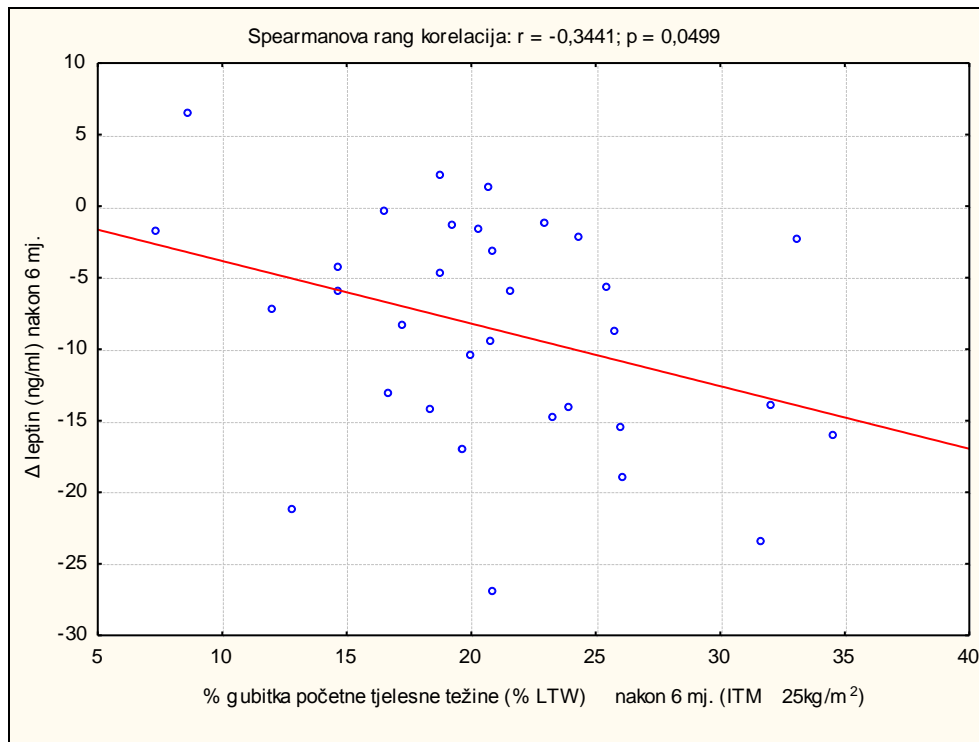
To je prikazano grafički (Grafikoni 12. – 19.).

Grafikon 12. Povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) i promjena serumskih koncentracija hormona leptina nakon 6 mjeseci liječenja intragastričnim balonom



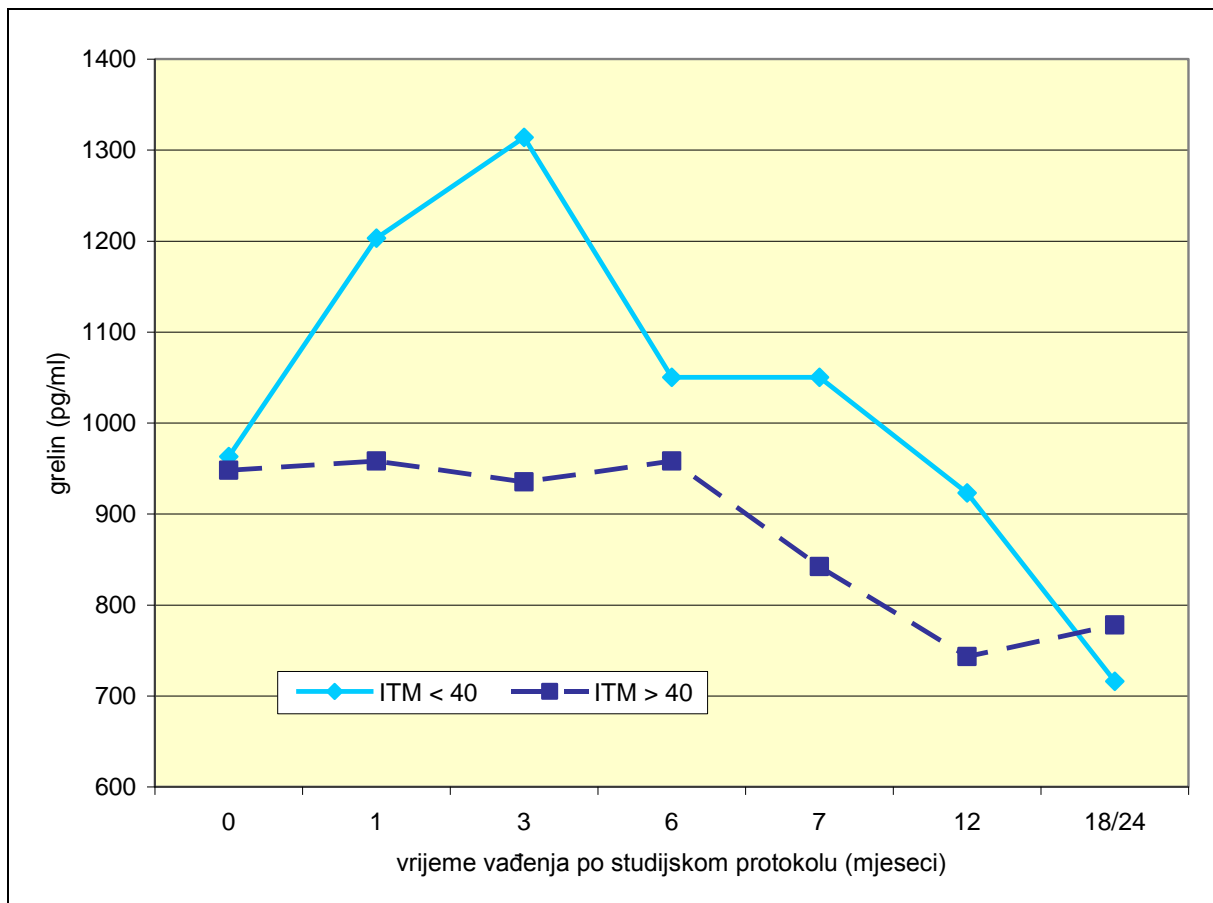
Na Grafikonu 12. vidi se statistički značajna ($p = 0,0264$) povezanost % izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) s promjenom smanjenja serumske koncentracije hormona leptina nakon 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom

Grafikon 13. Povezanost postotka gubitka početne tjelesne težine (% LTW) i promjena serumskih koncentracija hormona leptina nakon 6 mjeseci u bolesnika liječenih kirurškom metodom



Na Grafikonu 13. vidi se statistički značajna ($p = 0,0499$) povezanost postotka izgubljene početne tjelesne težine (% LTW) s promjenom smanjenja serumске koncentracije hormona leptina nakon 6 mjeseci liječenja bolesnika kirurškim metodama.

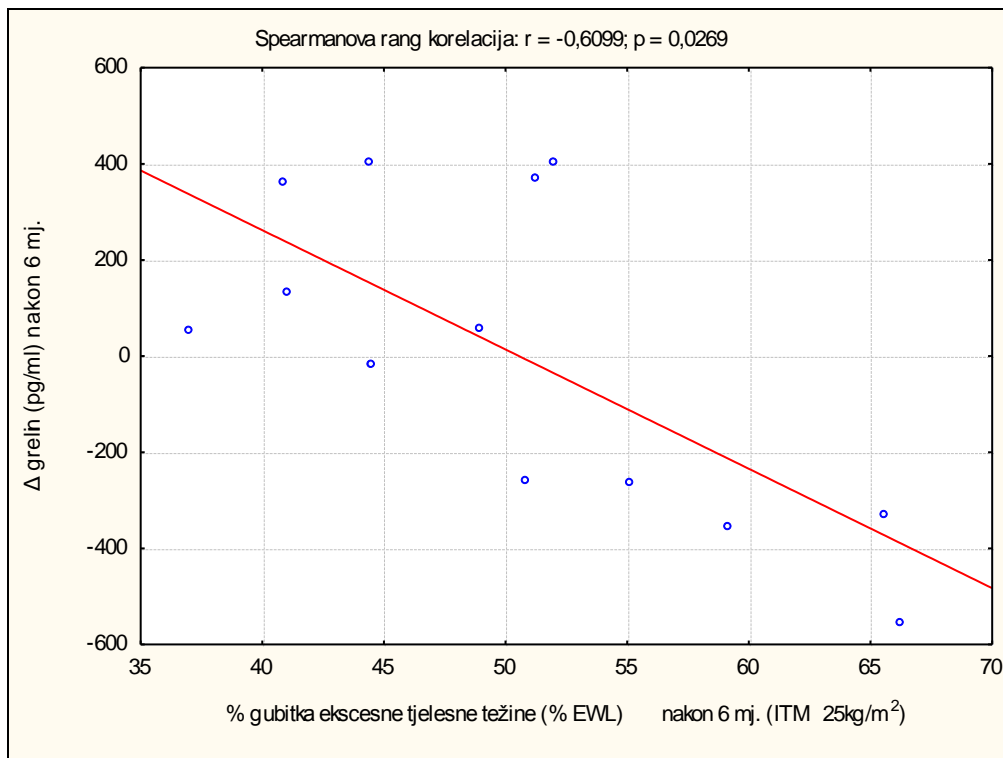
Grafikon 14. Vrijednosti serumskih koncentracija hormona grelina u bolesnika liječenih intragastričnim balonom kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika po protokolu studije (18/24 mj.), a prikazano odvojeno za nemorbidno (ITM < 40kg/m²) i morbidno (ITM ≥ 40kg/m²) pretila bolesnike



Na Grafikonu 14. vidljivo je da se u nemorbidno pretilih bolesnika liječenih intragastričnim balonom (ITM < 40 kg/m²) koncentracija hormona grelina u serumu statistički značajno (Friedman ANOVA **p = 0,0002**) mijenjala u prvih šest mjeseci liječenja za razliku od morbidno pretilih bolesnika (ITM ≥ 40 kg/m²) čije promjene nisu bile statistički značajne.

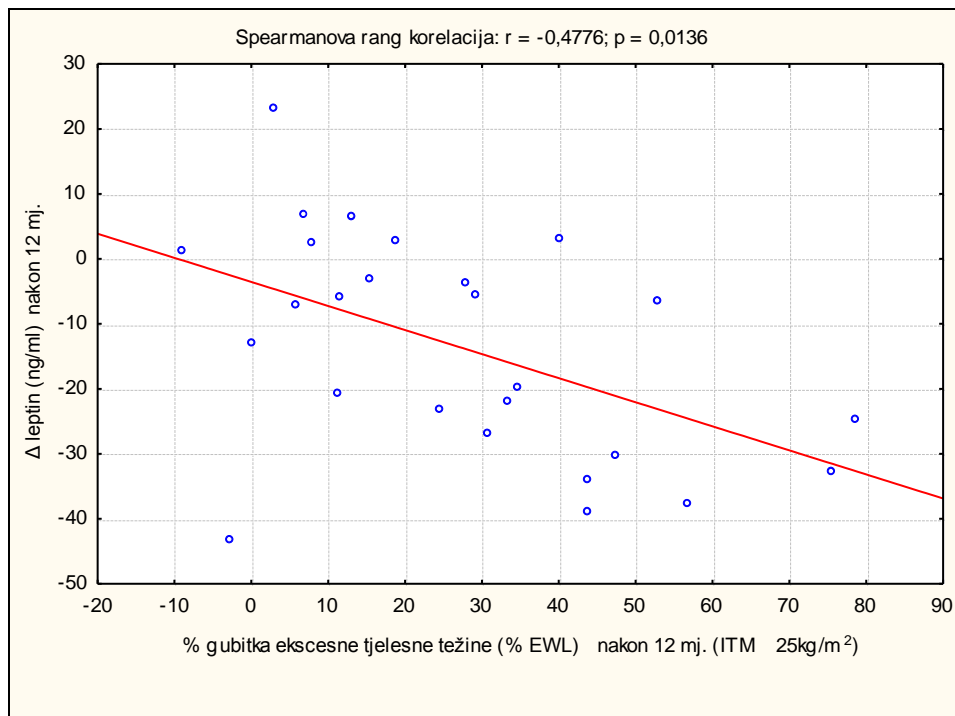
Nakon vađenja balona koncentracija grelina je padala bez obzira na početni ITM bolesnika.

Grafikon 15. Povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) i promjena serumskih koncentracija hormona grelina nakon 6 mjeseci u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca



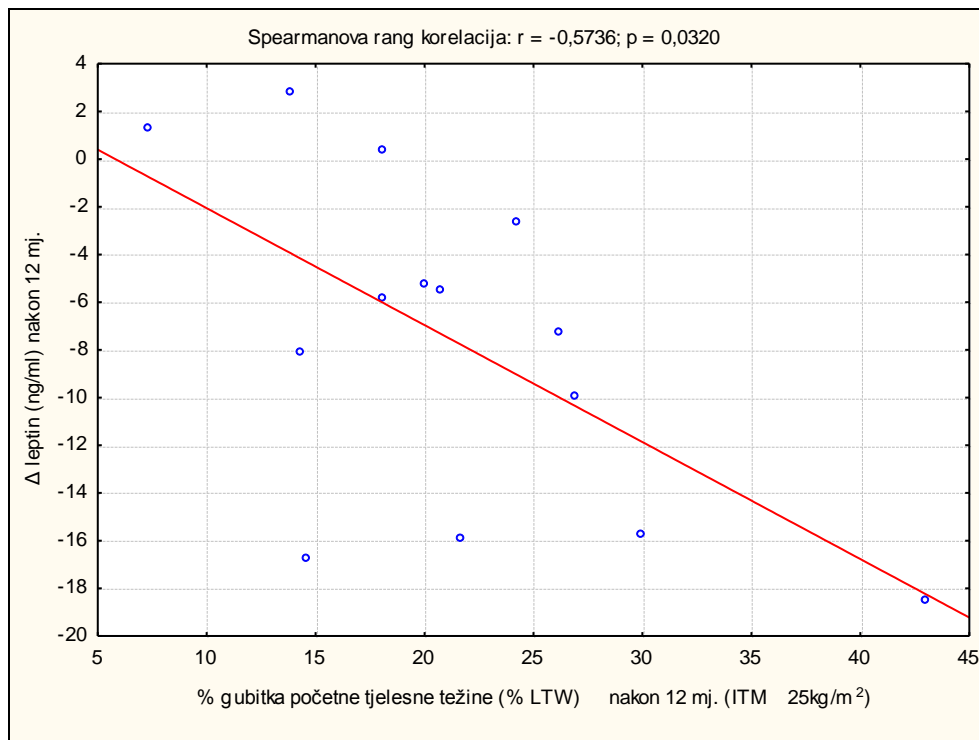
Na Grafikonu 15. vidi se statistički značajna ($p = 0,0269$) povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (% EWL) s promjenom smanjenja serumske koncentracije hormona grelina nakon 6 mjeseci u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca.

Grafikon 16. Povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (% EWL) i promjena serumskih koncentracija hormona leptina u serumu nakon 6 mjeseci od završetka liječenja pretilosti intragastričnim balonom, odnosno 12 mj. od početka praćenja liječenja pretilosti



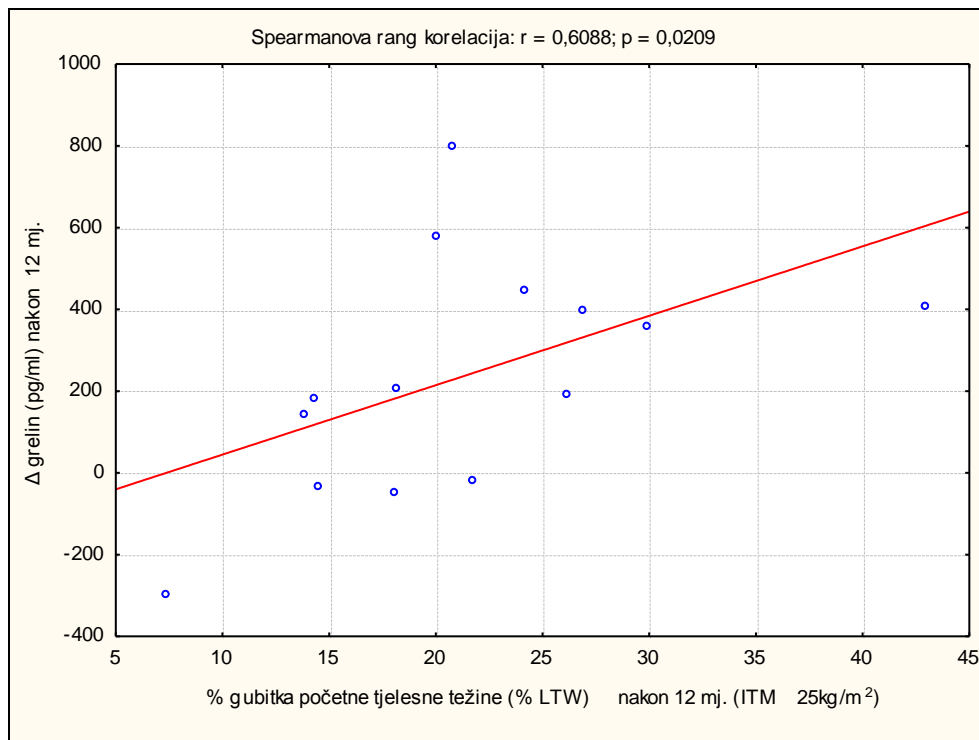
Na Grafikonu 16. vidi se statistički značajna ($p = 0,0136$) povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (% EWL) s promjenom smanjenja serumске koncentracije hormona leptina u serumu nakon 6 mjeseci od završetka liječenja pretilosti intragastričnim balonom, odnosno 12 mj. od početka praćenja liječenja pretilosti.

Grafikon 17. Povezanost postotka gubitka početne tjelesne težine (% LTW) i promjena serumske koncentracije hormona leptina nakon 12 mj. liječenja bolesnika želučanom vrpcom



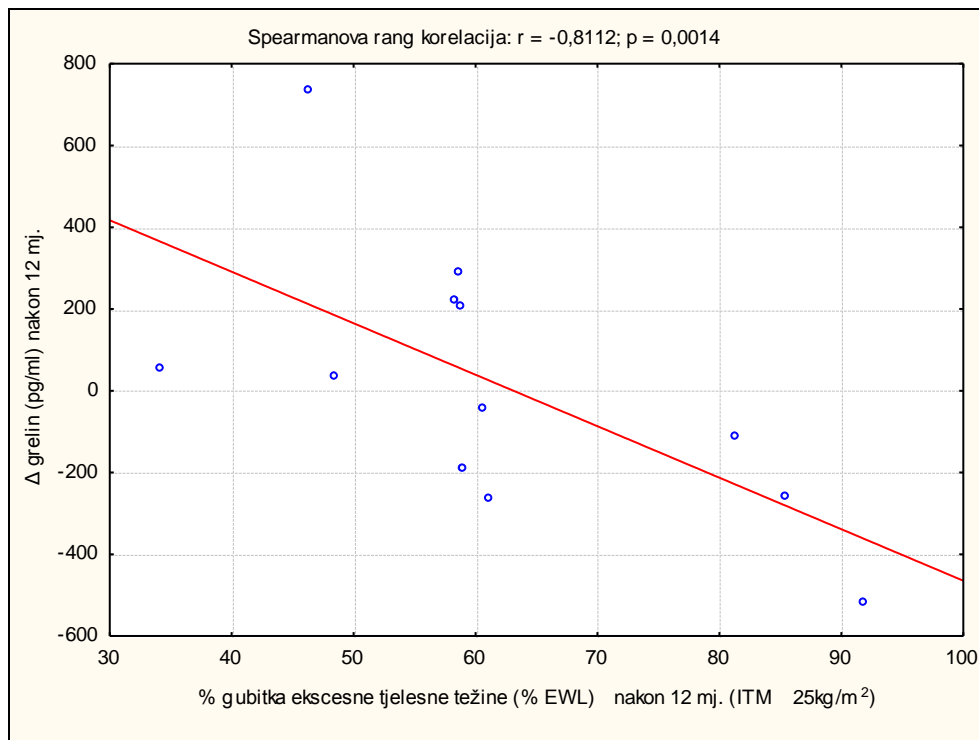
Na Grafikonu 17. vidi se statistički značajna ($p = 0,0320$) povezanost postotka izgubljene početne tjelesne težine (% LTW) s promjenom smanjenja serumske koncentracije hormona leptina nakon 12 mjeseci u bolesnika liječenih želučanom vrpcom.

Grafikon 18. Povezanost postotka gubitka početne tjelesne težine (% LTW) i promjena serumskih koncentracija hormona grelina nakon 12 mj. liječenja bolesnika želučanom vrpcom



Na Grafikonu 18. vidi se statistički značajna ($p = 0,0209$) povezanost postotka izgubljene početne tjelesne težine (%LTW) s promjenom porasta serumske koncentracije hormona grelina nakon 12 mjeseci u bolesnika liječenih želučanom vrpcom.

Grafikon 19. Povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (% EWL) i promjena serumskih koncentracija hormona grelina nakon 12 mjeseci u bolesnika liječenih «sleeve» resekcijom želuca



Na Grafikonu 19. vidi se statistički značajna ($p = 0,0014$) povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (% EWL) s promjenom smanjenja serumске koncentracije hormona grelina nakon 12 mjeseci u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca

4.6. Povezanost serumskih koncentracija hormona grelina i leptina u serumu ovisno o metodi liječenja pretilosti: intragastrični balon i kirurške metode s obzirom na početni indeks tjelesne mase

Dodatni cilj naše studije bio je istražiti povezanost serumskih koncentracija hormona grelina i leptina u serumu bolesnika liječenih različitim metodama s obzirom na početni ITM: nemorbidno pretili (ITM < 40 kg/m²) ili morbidno pretili (ITM ≥ 40 kg/m²).

U Tablici 29. prikazana je samo statistički značajna razlika (**p = 0,0103**) u promjeni koncentracije hormona leptina u serumu nakon 6 mjeseci liječenja u nemorbidno pretilih bolesnika (ITM < 40 kg/m²), ovisno o metodi liječenja: intragastrični balon vs. kirurške metode, dok ostale promjene ispitivanih hormona nisu bile statistički značajne. Također ista promjena nije statistički značajno različita (p = 0,1218) u morbidno pretilih (ITM ≥ 40 kg/m²).

Nije nađena statistički značajna razlika u promjeni koncentracije hormona leptina u serumu nakon 6 mjeseci liječenja s obzirom na podjelu po ITM-u unutar skupine bolesnika liječenih intragastričnim balonom (p = 0,9392), kao i unutar skupine liječene kirurškim metodama (p = 0,2161).

Tablica 29. Dinamika promjena koncentracije hormona leptina u serumu nakon 6 mjeseci liječenja intragastričnim balonom i kirurškim metodama s obzirom na početni ITM: nemorbidno (ITM < 40 kg/m²), vs. morbidno (ITM ≥ 40 kg/m²) pretili bolesnici.

	BALON	KIRURGIJA	statistička značajnost razlike
Δleptin 0 - 6 mj. (ITM < 40)	n = 18 -14,1 (-33 do -2,1)	n = 6 -4,1 (-13,1 do 6,5)	p = 0,0103
Δleptin 0 - 6 mj. (ITM ≥ 40)	n = 24 -14 (-41,8 do 13,3)	n = 27 -8,3 (-26,9 do 2,2)	p = 0,1218
statistička značajnost razlike	p = 0,9392	p = 0,2161	

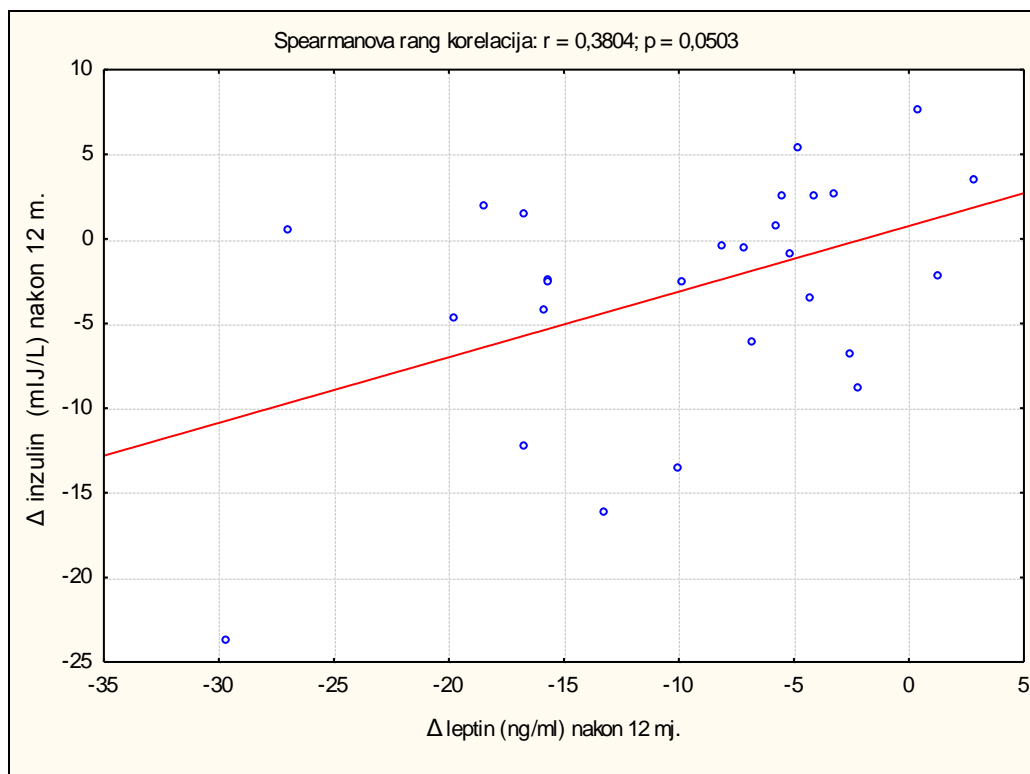
4.7. Povezanost serumskih koncentracija regulatornih peptida za sitost (inzulin, C-peptid) i hormona leptina u serumu ovisno o metodi liječenja pretilosti: intragastrični balon i kirurške metode

Dodatni cilj studije bio je istražiti povezanost serumskih koncentracija hormona leptina i regulatornih peptida za sitost (inzulin, C-peptid) nakon 6 i 12 mjeseci u bolesnika liječenih različitim metodama, te ovisno o redukciji tjelesne težine.

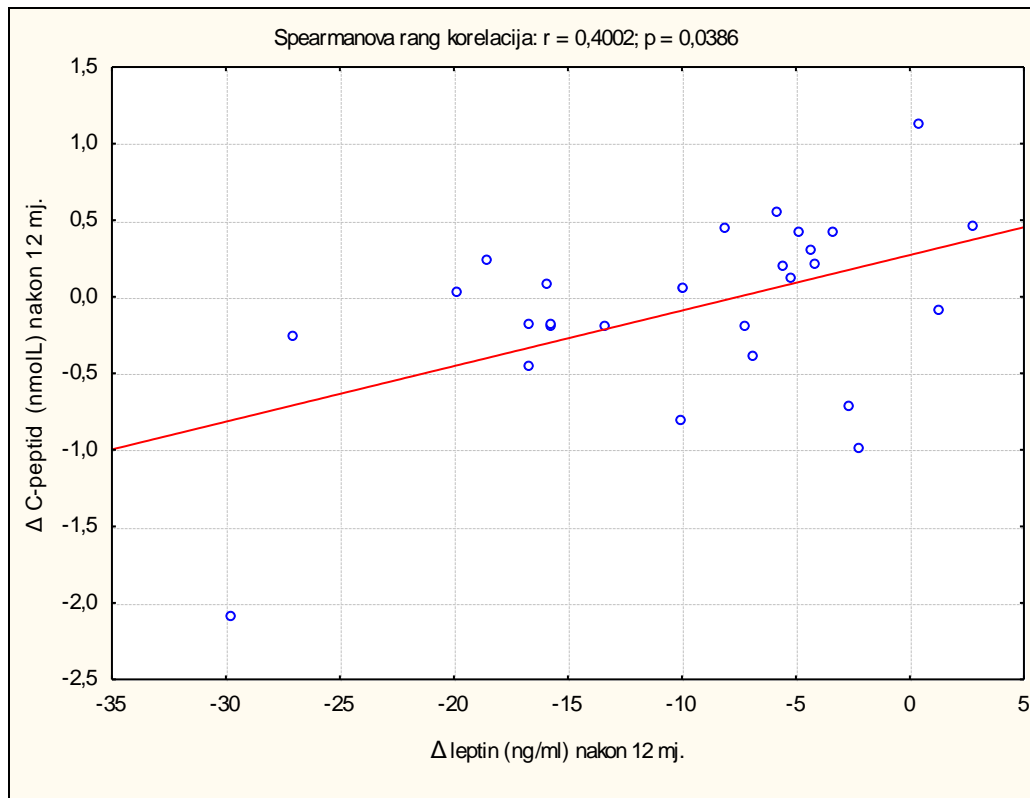
Na Grafikonu 20. vidi se na granici statističke značajnosti ($p = 0,0503$) pozitivna povezanost pada koncentracije hormona leptina i inzulina u serumu bolesnika nakon 12 mjeseci liječenja kirurškim metodama.

Ista povezanost nije ovisna o kirurškoj metodi: želučanoj vrpici ($p = 0,3760$), «sleeve» resekciji želuca ($p=0,1667$), a nije ni uočena u bolesnika liječenih intragastričnim balonom ($p=0,5525$).

Grafikon 20. Povezanost promjena koncentracije hormona leptina i inzulina u serumu bolesnika nakon 12 mjeseci liječenja kirurškim metodama

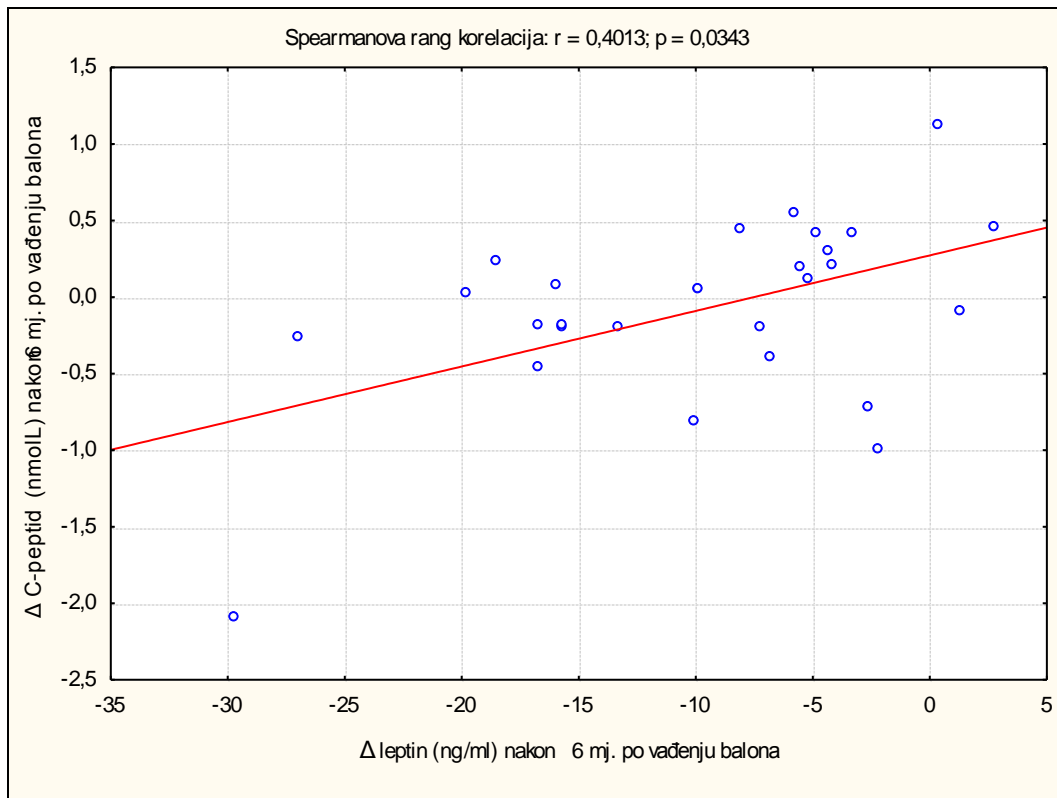


Grafikon 21. Povezanost promjena koncentracije hormona leptina i C-peptida u serumu bolesnika nakon 12 mjeseci liječenja kirurškim metodama



Postoji statistički značajna (**p = 0,0386**) povezanost pada koncentracije hormona leptina i C-peptida u serumu bolesnika nakon 12 mjeseci liječenja kirurškim metodama. Ista povezanost nije dokazana kod drugih metoda liječenja.

Grafikon 22. Povezanost promjena koncentracije hormona leptina i C-peptida u serumu bolesnika 6 mjeseci po završetku liječenja intragastričnim balonom



Postoji statistički značajna (**p = 0,0343**) povezanost porasta koncentracije hormona leptina i C-peptida u serumu bolesnika 6 mjeseci po završetku liječenja intragastričnim balonom.

Dodatno je učinjena multivarijantna korelacija promjene postotka gubitka ekscerne tjelesne težine (%EWL) s promjenama koncentracija hormona leptina i inzulina/C-peptida u serumu nakon 6 i nakon 12 mjeseci liječenja po studijskom protokolu.

U bolesnika liječenih intragastričnim balonom dobivena je statistički značajna korelacija (%EWL) s promjenom leptina nakon 6 mjeseci (**p = 0,0352**) i nakon 12 mjeseci (**p = 0,0139**). Utjecaj inzulina i C-peptida na gubitak (%EWL) nije bio statistički značajan.

U bolesnika liječenih kirurškim metodama nije dobivena statistički značajna korelacija (%EWL) s promjenom koncentracije hormona leptina i inzulina/C-peptida nakon 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci po studijskom protokolu.

U bolesnika liječenih želučanom vrpcom dobivena je statistički značajna korelacija (%EWL) s promjenom leptina nakon 12 mj. (**p = 0,0387**). Utjecaj inzulina i C-peptida na gubitak (%EWL) nije bio statistički značajan.

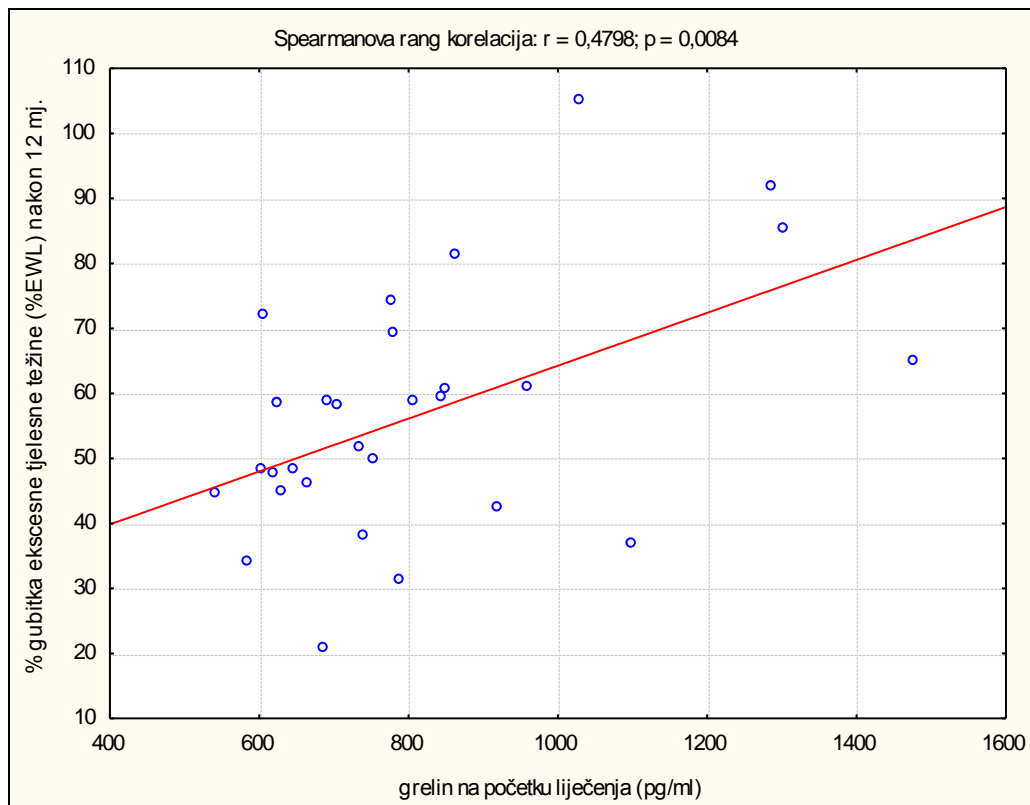
Ista pojavnost nije bila statistički značajna u bolesnika operiranih «sleeve» resekcijom.

Ovi rezultati se mogu objasniti statistički značajnim (**p < 0,0001**) višim početnim serumskim koncentracijama hormona leptina u bolesnika liječenih intragastričnim balonom (medijan 26,9 ng/ml), nego u kirurških bolesnika (medijan 15,2 ng/ml) (tablica 25).

4.8. Povezanost početnih visokih serumskih koncentracija hormona grelina s učinkovitošću, odnosno terapijskim odgovorom određene metode liječenja pretilosti

Dodatni cilj studije bio je istražiti jesu li početne visoke serumske koncentracije hormona grelina pokazatelj slabijeg terapijskog odgovora određenom metodom u liječenju pretilosti: intragastričnim balonom, »sleeve« resekcijom želuca, želučanom vrpcom.

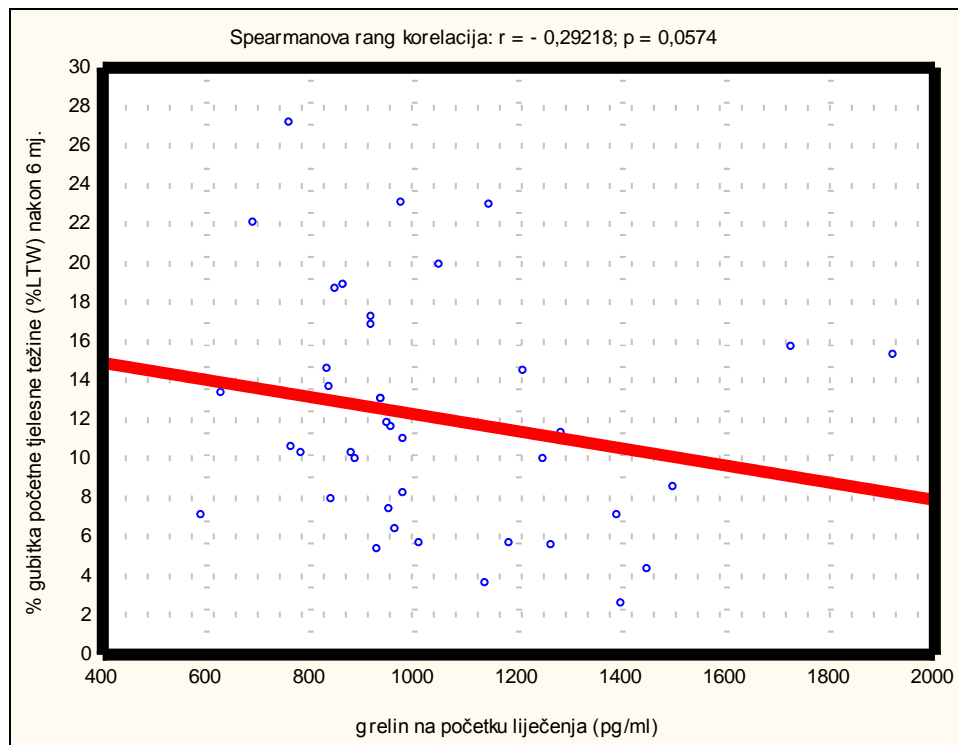
Grafikon 23. Povezanost početne koncentracije hormona grelina u serumu s postotkom izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) nakon 12 mjeseci u bolesnika liječenim kirurškim metodama



Na Grafikonu 23. vidi se statistički značajna ($p = 0,0084$) povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) nakon 12 mjeseci liječenja kirurškim metodama s početnim serumskim koncentracijama hormona grelina.

Veza je pozitivna, što znači da je uz veće početne serumske koncentracije hormona grelina vezan veći gubitak tjelesne težine u bolesnika liječenih kirurškim metodama.

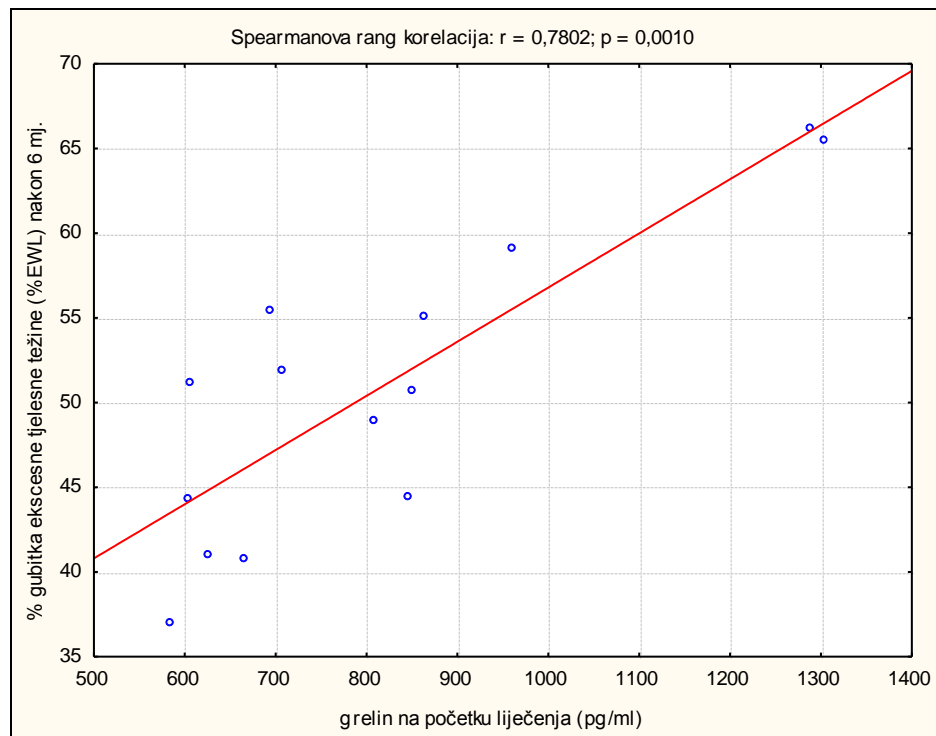
Grafikon 24. Povezanost početnih serumskih koncentracija hormona grelina s postotkom izgubljene početne tjelesne težine (%LTW) nakon 6 mjeseci u bolesnika liječenim intragastričnim balonom



Na Grafikonu 24. vidi se negativna ovisnost gubitka postotka izgubljene početne tjelesne težine (%LTW) nakon 6 mjeseci u bolesnika liječenih intragastričnim balonom o početnoj koncentraciji hormona grelina u serumu. Veza je na granici statističke značajnosti ($p = 0,0574$).

Veza je negativna, što znači da je uz veće početne serumске koncentracije hormona grelina vezan manji gubitak tjelesne težine u bolesnika liječenih intragastričnim balonom.

Grafikon 25. Povezanost početnih serumskih vrijednosti hormona grelina s postotkom izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) nakon 6 mjeseci u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca

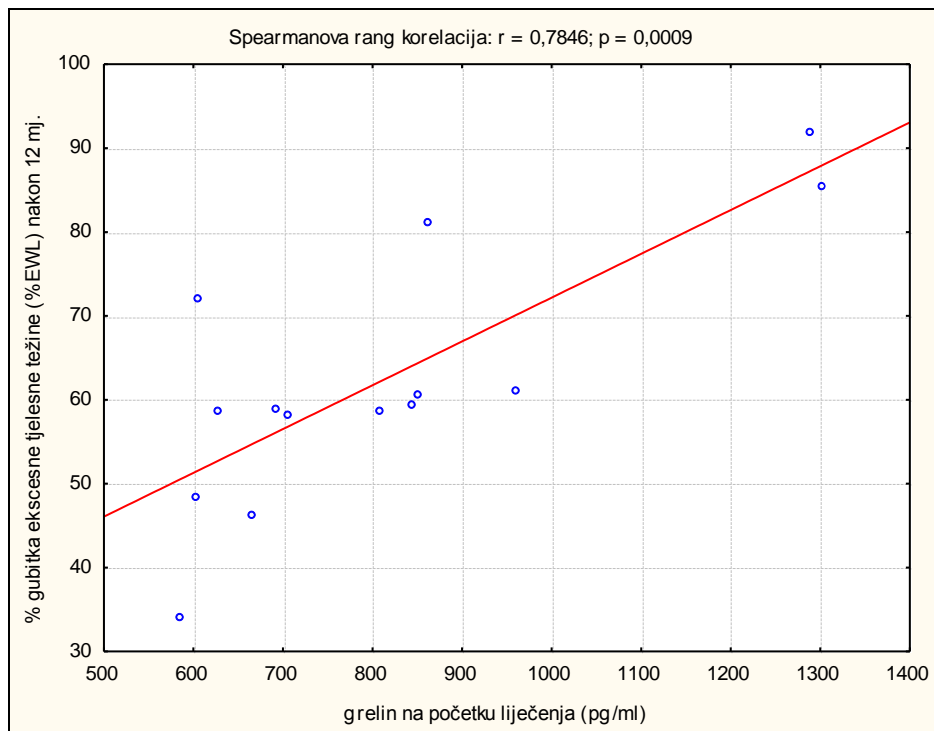


Na Grafikonu 25. vidi se statistički značajna ($p = 0,0010$) povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) nakon 6 mjeseci liječenja »sleeve« resekcijom želuca s početnom serumskom koncentracijom hormona grelina.

Vrijedno je napomenuti da ista povezanost nije statistički značajna ($p = 0,0594$) u bolesnika liječenih želučanom vrpcom.

Veza je pozitivna, što znači da je uz veću početnu serumsku koncentraciju hormona grelina vezan veći gubitak tjelesne težine u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom.

Grafikon 26. Povezanost početnih serumskih koncentracija hormona grelina s postotkom izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) nakon 12 mjeseci u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca

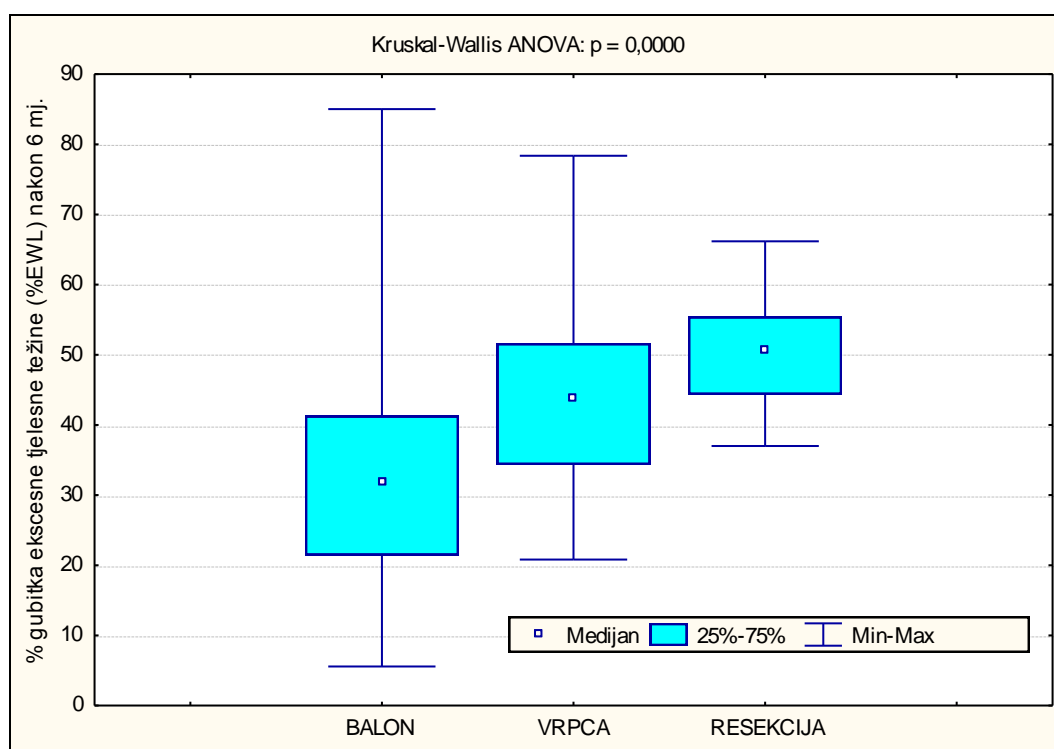


Na grafikonu se vidi statistički značajna ($p = 0,0009$) povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) nakon 12 mjeseci liječenja »sleeve« resekcijom želuca s početnim serumskim koncentracijama hormona grelina. Ista povezanost nije statistički značajna ($p = 0,4993$) u bolesnika liječenih želučanom vrpcom.

4.9. Učinkovitost liječenja bolesnika intragastričnim balonom i kirurškim metodama liječenja analizirana antropometrijskim varijablama po etapama kroz cijeli vremenski period studije

Dodatan cilj našeg istraživanja bio je istražiti koja je od metoda liječenja pretilosti (intragastrični balon, kirurške barijatrijske metode (laparoskopski podesiva želučana vrpca (LAGB) i laparoskopska »sleeve» resekcija želuca) najučinkovitija, te mijenja li se komorbiditet vezan uz kronične komplikacije pretilosti.

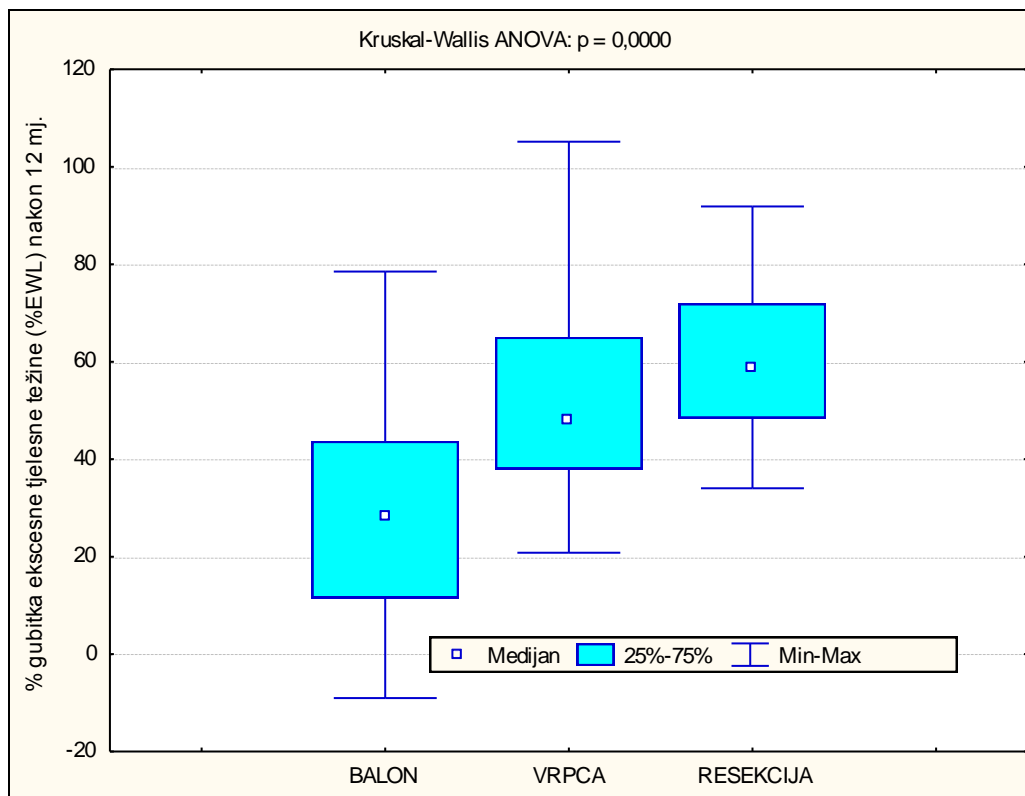
Grafikon 27. Učinkovitost liječenja pretilosti nakon 6 mjeseci izražen postotkom izgubljene ekscesne tjelesne težine (%EWL) u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i »sleeve» resekcijom želuca



Na Grafikonu 27. prikazana je statistički značajna ($p < 0,0001$) razlika nakon 6 mjeseci u postotku izgubljene ekscesne tjelesne težine (%EWL) u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i »sleeve» resekcijom želuca.

Bolesnici liječeni »sleeve» resekcijom su izgubili najviše (%EWL) uz najmanji raspon vrijednosti, zatim bolesnici liječeni želučanom vrpcom, a najmanje oni liječeni intragastričnim balonom uz najveći raspon vrijednosti.

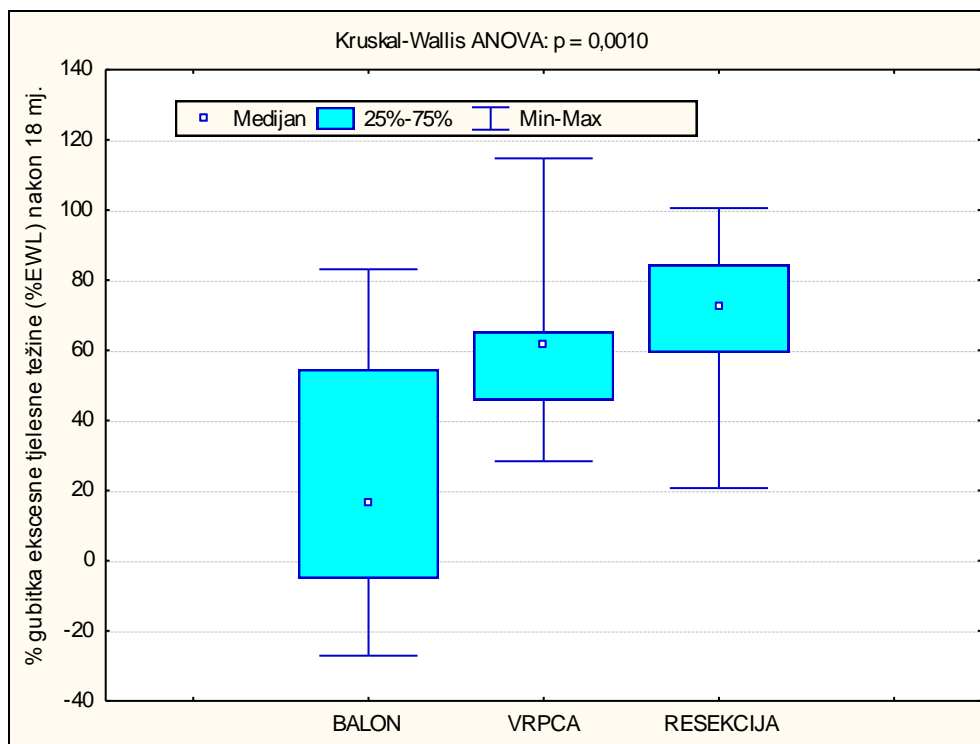
Grafikon 28. Učinkovitost liječenja pretilosti nakon 12 mjeseci izražen postotkom izgubljene ekscesne tjelesne težine (%EWL) u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca



Na Grafikonu 28. vidljiva je statistički značajna ($p < 0,0001$) razlika nakon 12 mjeseci u postotku izgubljene ekscesne tjelesne težine (%EWL) u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca.

Bolesnici liječeni «sleeve» resekcijom su izgubili najviše (%EWL) uz najmanji raspon vrijednosti, zatim bolesnici liječeni želučanom vrpcom, a najmanje oni liječeni intragastričnim balonom.

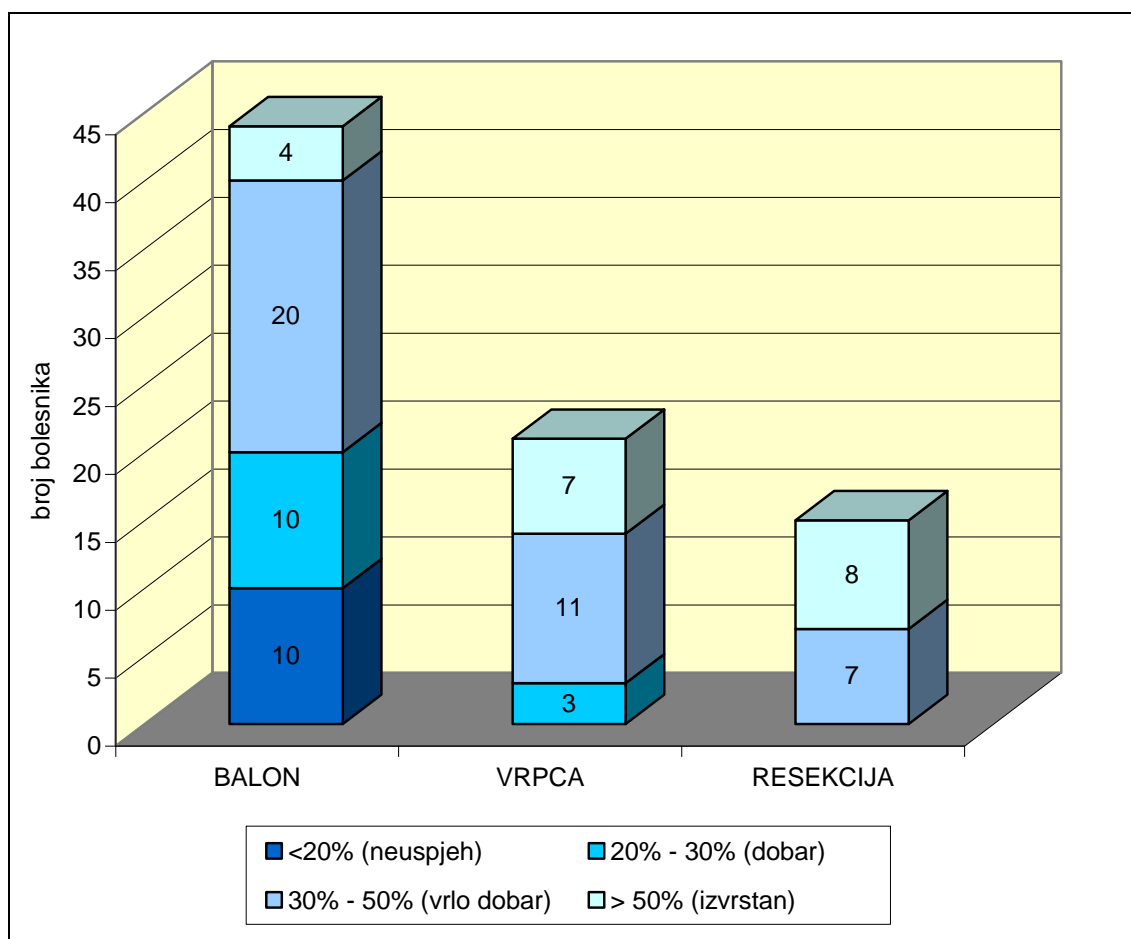
Grafikon 29. Učinkovitost liječenja pretilosti nakon 18 mjeseci izražen postotkom izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca



Na Grafikonu 29. vidljiva je statistički značajna ($p = 0,0010$) razlika nakon 18 mjeseci u postotku izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca.

Bolesnici liječeni «sleeve» resekcijom su izgubili najviše (%EWL) uz najmanji raspon vrijednosti, zatim bolesnici liječeni želučanom vrpcom, a najmanje oni liječeni intragastričnim balonom uz evidentan rast raspona vrijednosti.

Grafikon 30. Učinkovitost liječenja pretilosti nakon 6 mjeseci kategorizirana u četiri grupe prema postotku izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca

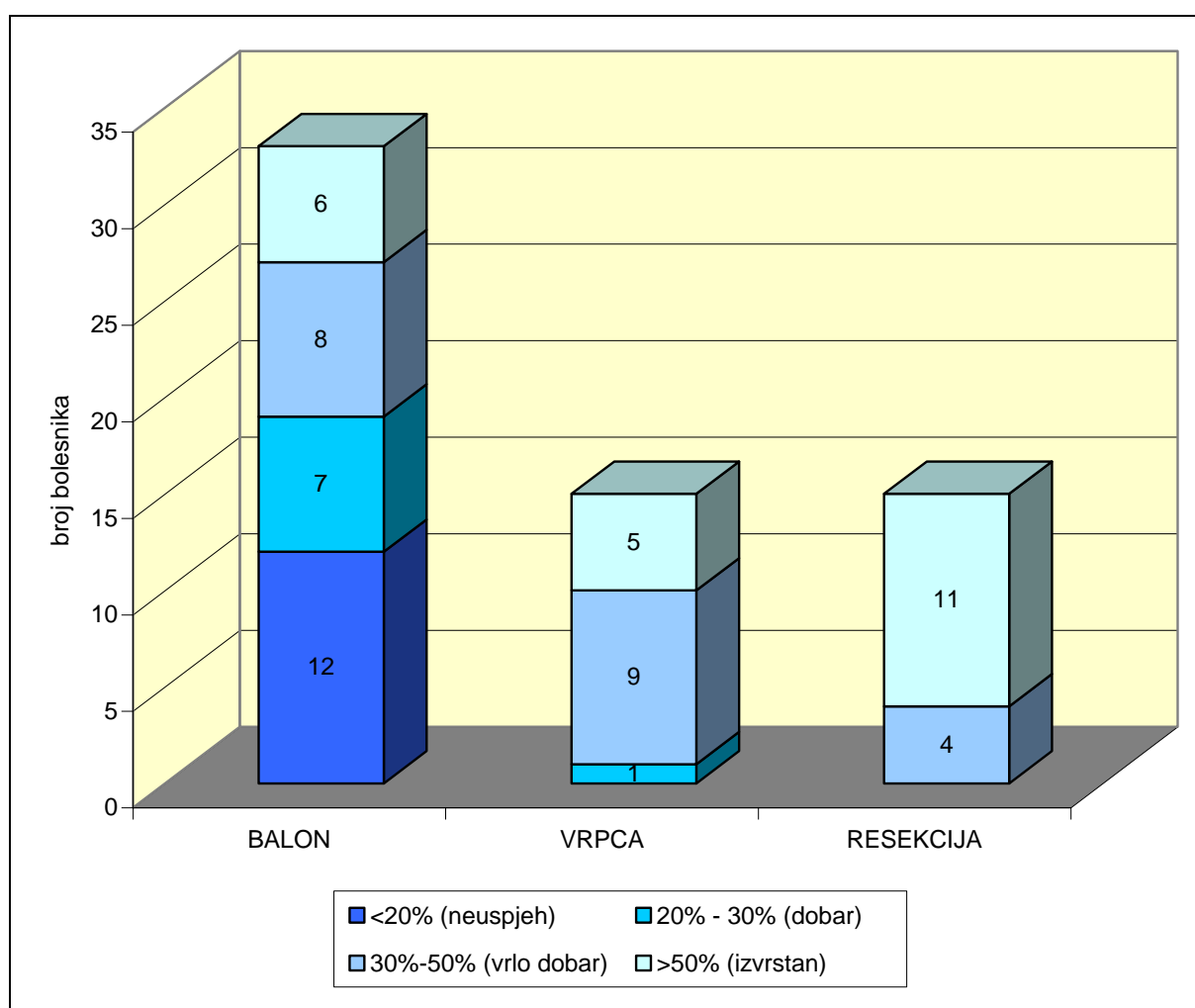


Iz Grafikona 30. vidljivo je: intragastričnim balonom ukupno je uspješno liječeno 34/44 (77,27%) bolesnika, za razliku od kirurških metoda gdje nije bilo neuspješno liječenih.

S druge strane, uspjeh liječenja kategoriziran prema postotku izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) se nakon 6 mjeseci statistički značajno razlikuje ($p = 0,0011$) obzirom na metodu liječenja pretilosti.

Najuspješniji su bili bolesnici liječeni «sleeve» resekcijom želuca, zatim želučanom vrpcom, a najmanje uspješni intragastričnim balonom.

Grafikon 31. Učinkovitost liječenja pretilosti nakon 12 mjeseci kategorizirana u četiri grupe prema postotku izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca



Iz Grafikona 31. vidljivo je: s intragastričnim balonom sada imamo 12/44 (72,72%) uspješno liječenih, uz sve uspješno liječene kirurškim metodama.

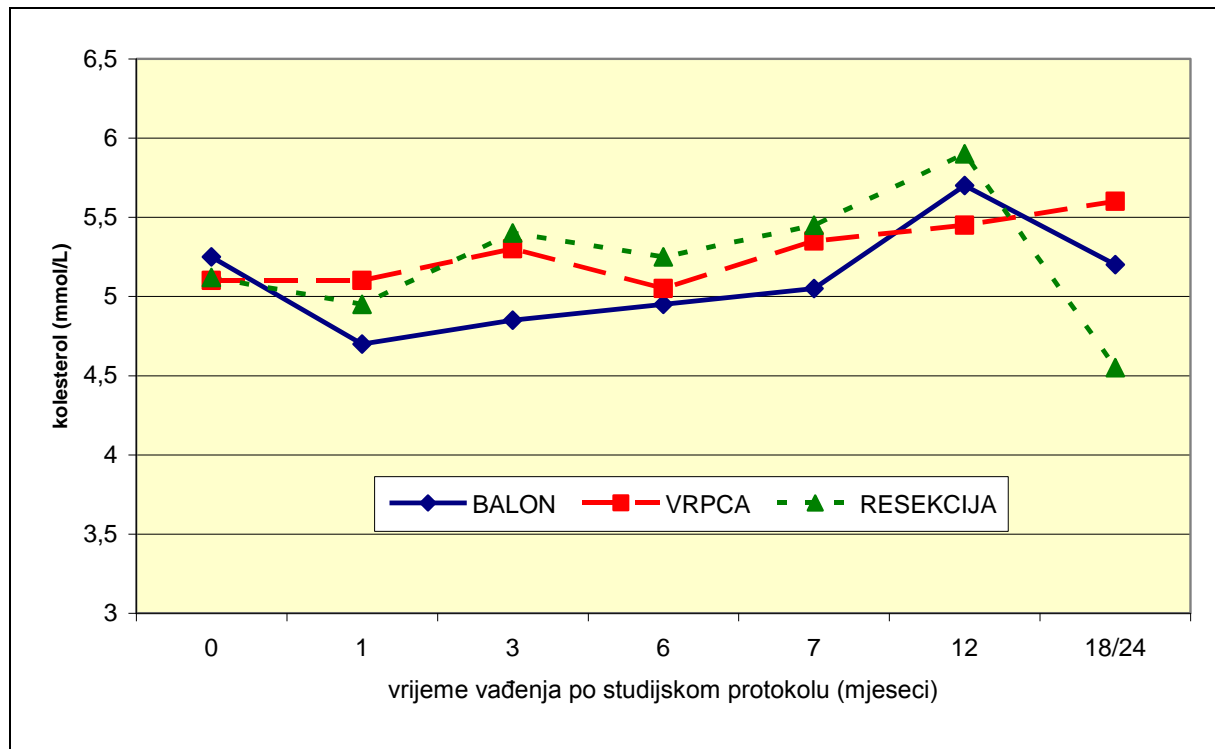
Uspjeh liječenja se nakon 12 mjeseci statistički značajno razlikuje ($p = 0,0001$) obzirom na metodu liječenja pretilosti.

Najuspješniji su opet bili bolesnici liječeni «sleeve» resekcijom želuca, zatim želučanom vrpcom, a najmanje uspješni intragastričnim balonom.

4.10. Učinkovitost liječenja bolesnika intragastričnim balonom i kirurškim metodama liječenja analizirana biokemijskim varijablama po etapama kroz cijeli vremenski period studije

Dodatno smo analizirali učinkovitost različitih metoda liječenja pretilosti po metaboličkim parametrima kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika (18/24 mj.), odnosno kroz dinamiku promjena biokemijskih varijabli vezanih uz komorbiditet kao posljedicu pretilosti.

Grafikon 32. Dinamika kretanja serumskih koncentracija ukupnog kolesterola kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika po protokolu studije (18/24 mj.) liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca

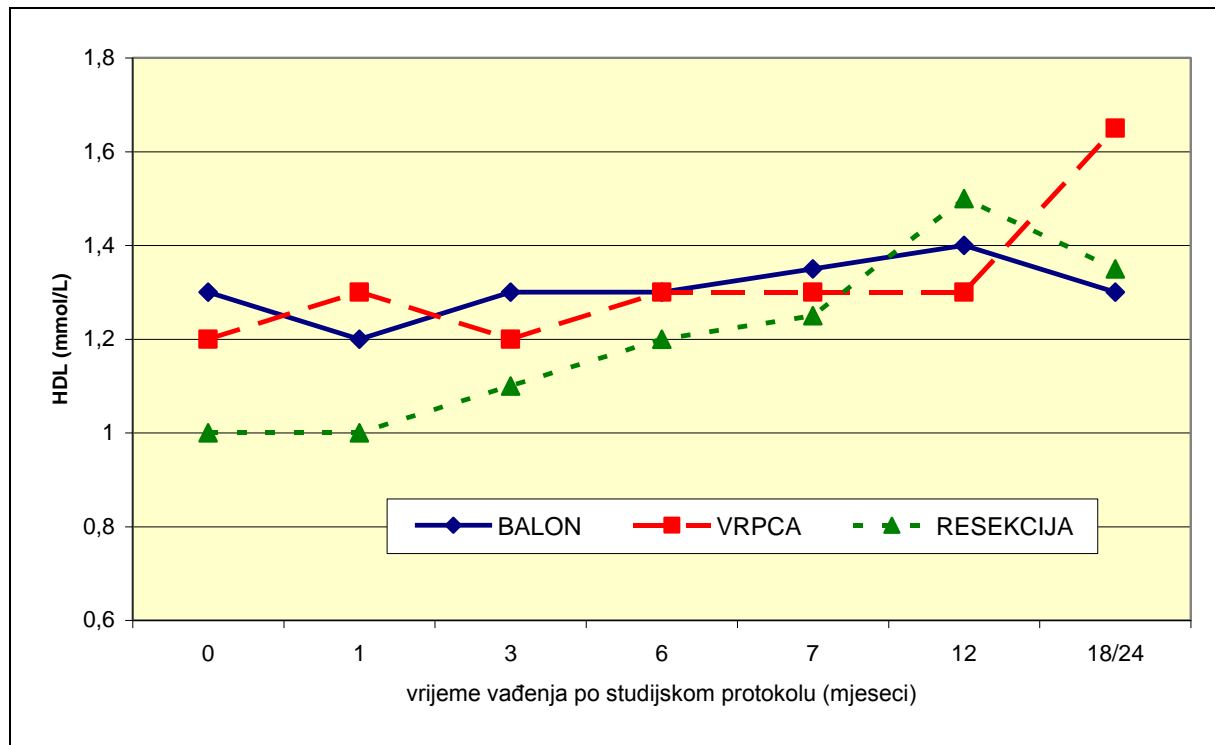


Na Grafikonu 32. prikazana je dinamika kretanja serumskih koncentracija ukupnog kolesterola u vremenu praćenja bolesnika liječenih različitim metodama.

Postoji statistički značajni pad serumske koncentracije kolesterola u bolesnika liječenih intragastričnim balonom između početnih koncentracija (0 mj.) i 1. mjeseca ($p < 0,0001$), i 3. mjeseca ($p < 0,0001$), i 6. mjeseca ($p = 0,0065$), te mjesec dana nakon vađenja balona ($p = 0,0314$). 6 mjeseci nakon vađenja intragastričnog balona postoji statistički značajan porast serumske koncentracije kolesterola ($p = 0,0085$).

U bolesnika liječenih želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom nije nađena niti jedna statistički značajna promjena serumske koncentracije kolesterola niti u jednoj točki mjerenja.

Grafikon 33. Dinamika kretanja serumskih koncentracija HDL-a kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika po protokolu studije (18/24 mj.) liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca

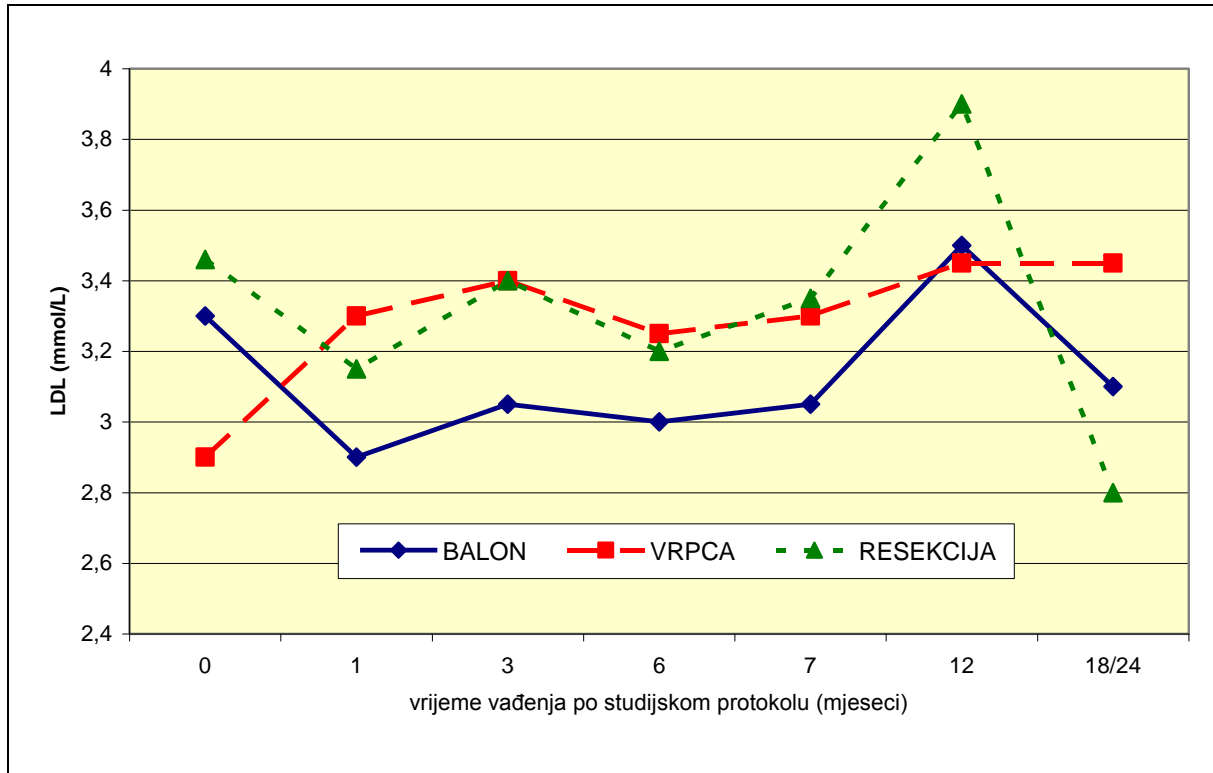


Na Grafikonu 33. prikazana je dinamika kretanja serumskih koncentracija HDL-a u vremenu praćenja bolesnika liječenih različitim metodama.

Postoji statistički značajni pad serumske koncentracije HDL-a u bolesnika liječenih intragastričnim balonom između početnih koncentracija (0 mj.) i 1. mjeseca ($p = 0,0012$), te porast serumske koncentracije između početnih koncentracija i mjesec dana po vađenju balona ($p = 0,0082$), između početnih koncentracija i 6 mjeseci po vađenju balona ($p = 0,0163$), te vađenja balona i šest mjeseci nakon toga ($p = 0,0235$).

Postoji statistički značajan porast serumske koncentracije HDL-a u bolesnika liječenih želučanom vrpcom između početnih koncentracija i 7. mjeseca ($p = 0,0058$), i 12. mjeseca ($p = 0,0382$). Postoji statistički značajan porast serumske koncentracije HDL-a u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca između početnih koncentracija i 3. mjeseca ($p = 0,0207$), i 6. mjeseca ($p = 0,0108$), i 7. mjeseca ($p = 0,0500$), i 12. mjeseca ($p = 0,0023$), te između 6. i 12. mjeseca ($p = 0,0047$).

Grafikon 34. Dinamika kretanja serumskih koncentracija LDL-a kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika po protokolu studije (18/24 mj.) liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca

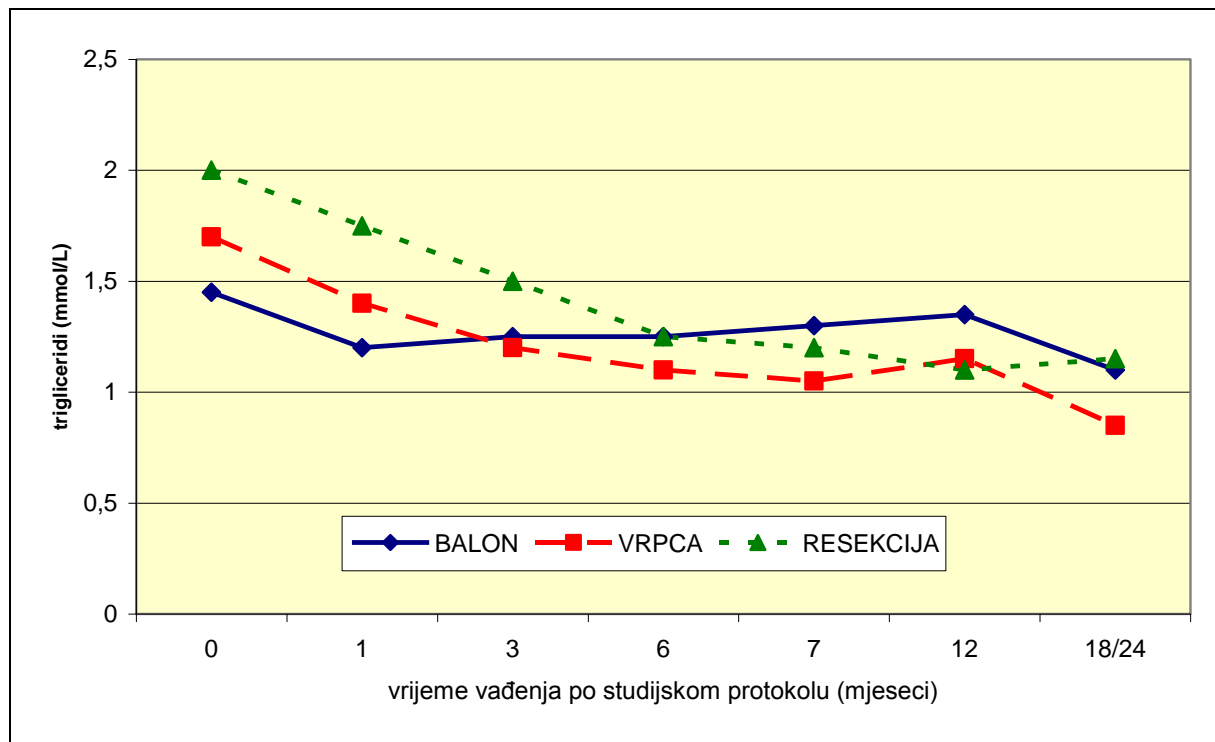


Na Grafikonu 34. prikazana je dinamika kretanja serumske koncentracije LDL-a u vremenu praćenja bolesnika liječenih različitim metodama.

Postoji statistički značajni pad serumske koncentracije LDL-a u bolesnika liječenih intragastričnim balonom između početnih koncentracija (0 mj.) i 1. mjeseca ($p = 0,0001$), te porast serumske koncentracije između početnih koncentracija i mjesec dana po vađenju balona ($p = 0,0001$), početnih koncentracija i šest mjeseci po vađenju balona ($p = 0,0229$), te vađenju balona i šest mjeseci nakon toga ($p = 0,0170$).

U bolesnika liječenih želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom nije nađena niti jedna statistički značajna promjena serumske koncentracije LDL-a niti u jednoj točki mjerenja.

Grafikon 35. Dinamika kretanja serumskih koncentracija triglicerida kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika po protokolu studije (18/24 mj.) liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca



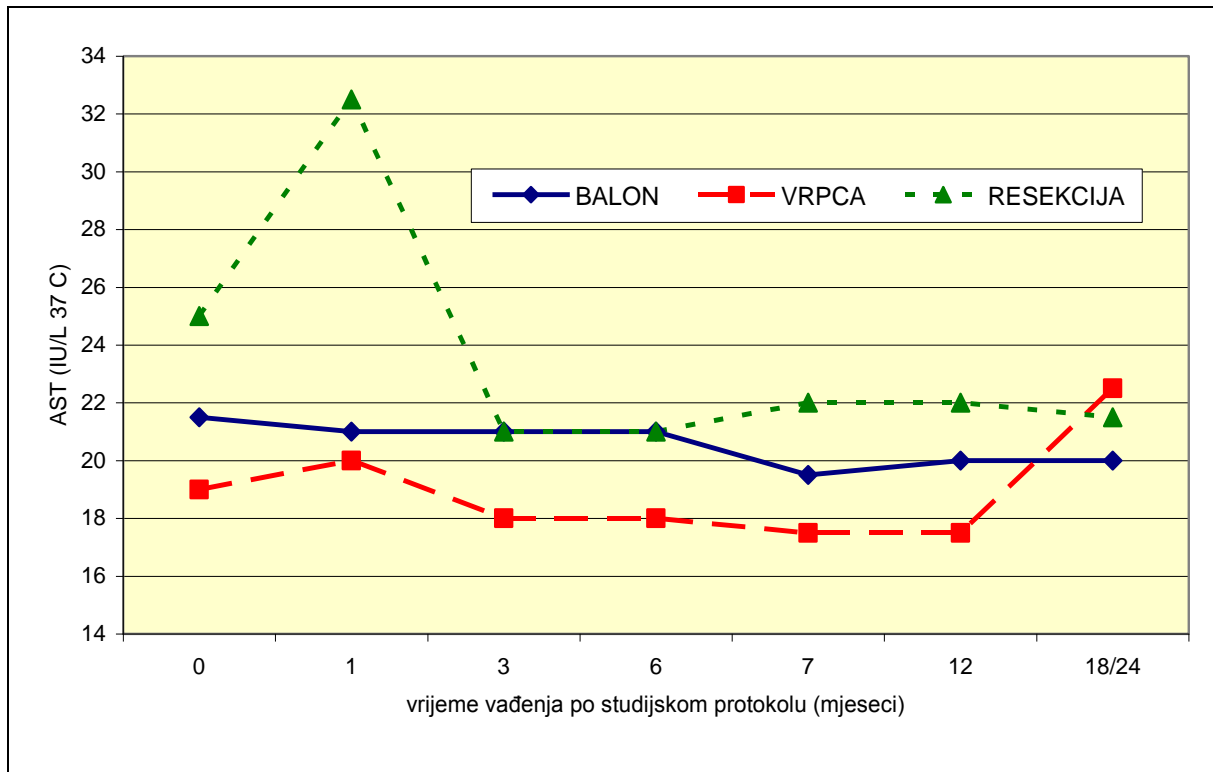
Na Grafikonu 35. prikazana je dinamika kretanja serumskih koncentracija triglicerida u vremenu praćenja bolesnika liječenih različitim metodama.

Postoji statistički značajni pad serumske koncentracije triglicerida u bolesnika liječenih intragastričnim balonom između početnih koncentracija (0 mj.) i 1. mjeseca ($p = 0,0012$), i šestog mjeseca ($p = 0,0337$), i mjesec dana po vađenju balona ($p = 0,0077$).

Postoji statistički značajan pad serumske koncentracije triglicerida u bolesnika liječenih želučanom vrpcom između početnih koncentracija i 1 mjeseca ($p = 0,0060$), i 3 mjeseca ($p = 0,0057$), i 6 mjeseci ($p = 0,0208$), i 7 mjeseci ($p = 0,0367$).

Postoji statistički značajan pad serumske koncentracije triglicerida u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca između početnih koncentracija i 3. mjeseca ($p = 0,0014$), i 6. mjeseca ($p = 0,0026$), i 7. mjeseca ($p = 0,0180$), i 12. mjeseca ($p = 0,0015$) i 18. mjeseca ($p = 0,0173$).

Grafikon 36. Dinamika kretanja serumskih koncentracija AST-a kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika po protokolu studije (18/24 mj.) liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca



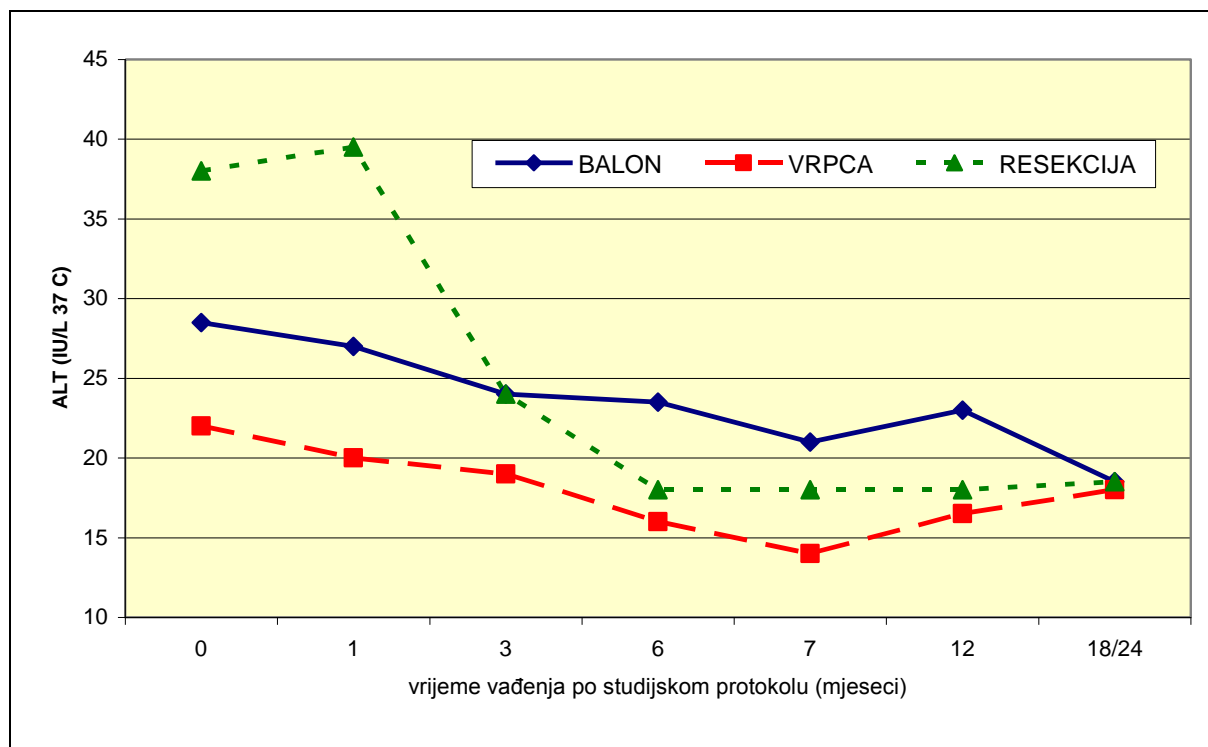
Na Grafikonu 36. prikazana je dinamika kretanja serumskih koncentracija AST-a u vremenu praćenja bolesnika liječenih različitim metodama.

U bolesnika liječenih intragastričnim balonom nije bilo statističke značajne razlike niti u jednoj točki mjerenja.

U bolesnika liječenih želučanom vrpcom statistički je značajan porast serumske koncentracije AST-a između početnih koncentracija i 12. mjeseca liječenja (**p = 0,0234**).

U bolesnika liječenih «sleeve» resekcijom želuca statistički je značajan pad serumske koncentracije AST-a između početnih koncentracija i 6 mjeseci (**p = 0,0159**), i 7 mjeseci (**p = 0,0500**) i 12 mjeseci liječenja (**p = 0,0376**).

Grafikon 37. Dinamika kretanja serumskih koncentracija ALT-a kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika po protokolu studije (18/24 mj.) liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca



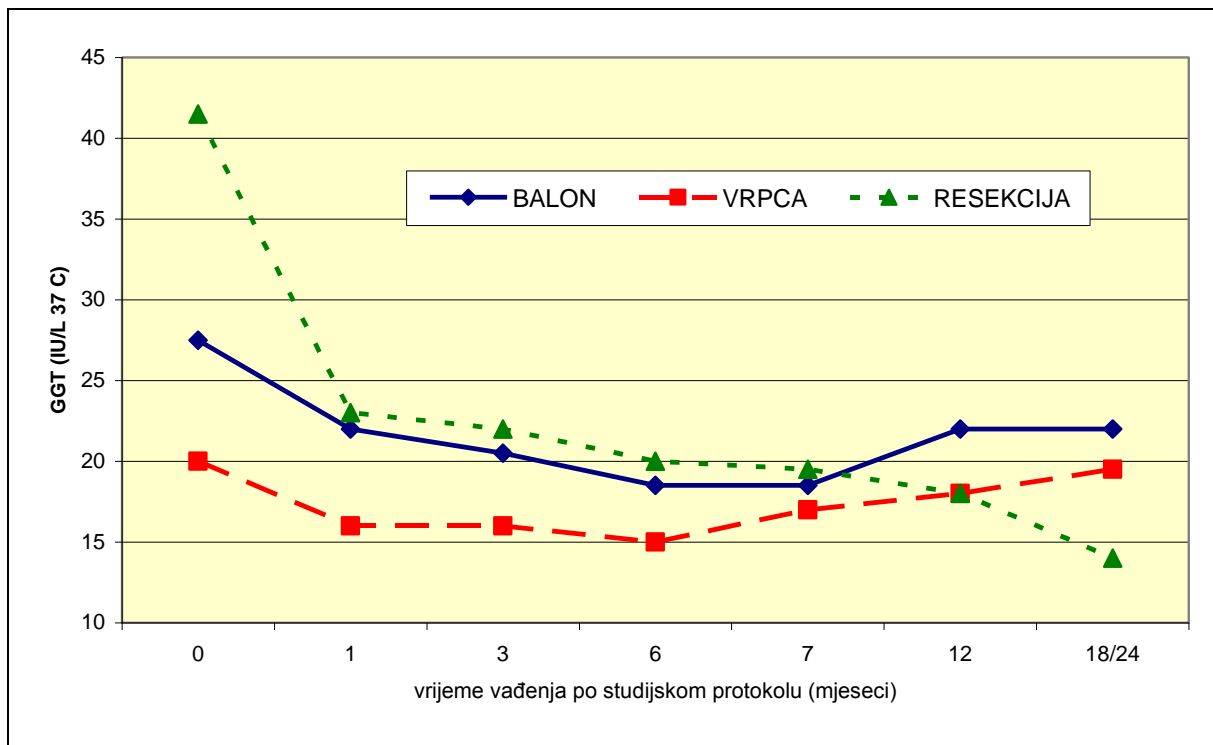
Na Grafikonu 37. prikazano je dinamika kretanja serumskih koncentracija ALT-a u vremenu praćenja bolesnika liječenih različitim metodama.

Postoji statistički značajni pad serumskih koncentracija ALT-a u bolesnika liječenih intragastričnim balonom između početnih koncentracija (0 mj.) i 3. mjeseca ($p = 0,0086$), i 6. mjeseca ($p = 0,0035$), između vađenja balona (6 mj.) i mjesec dana nakon toga ($p = 0,0280$), između početnih koncentracija (0 mj.) i godinu dana nakon vađenja balona (18mj.) ($p = 0,0294$).

Postoji statistički značajni pad serumskih koncentracija ALT-a u bolesnika liječenih želučanom vrpcom između početnih koncentracija (0 mj.) i 3. mjeseca ($p = 0,0313$), i 7. mjeseca ($p = 0,0113$), i 12. mjeseca ($p = 0,0058$).

Postoji statistički značajni pad serumskih koncentracija ALT-a u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca između početnih koncentracija (0 mj.) i 3. mjeseca ($p = 0,0120$), i 6. mjeseca ($p = 0,0012$), i 7. mjeseca ($p = 0,0500$) i 12. mjeseca ($p = 0,0019$).

Grafikon 38. Dinamika kretanja serumskih koncentracija GGT-a kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika po protokolu studije (18/24 mj.) liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca



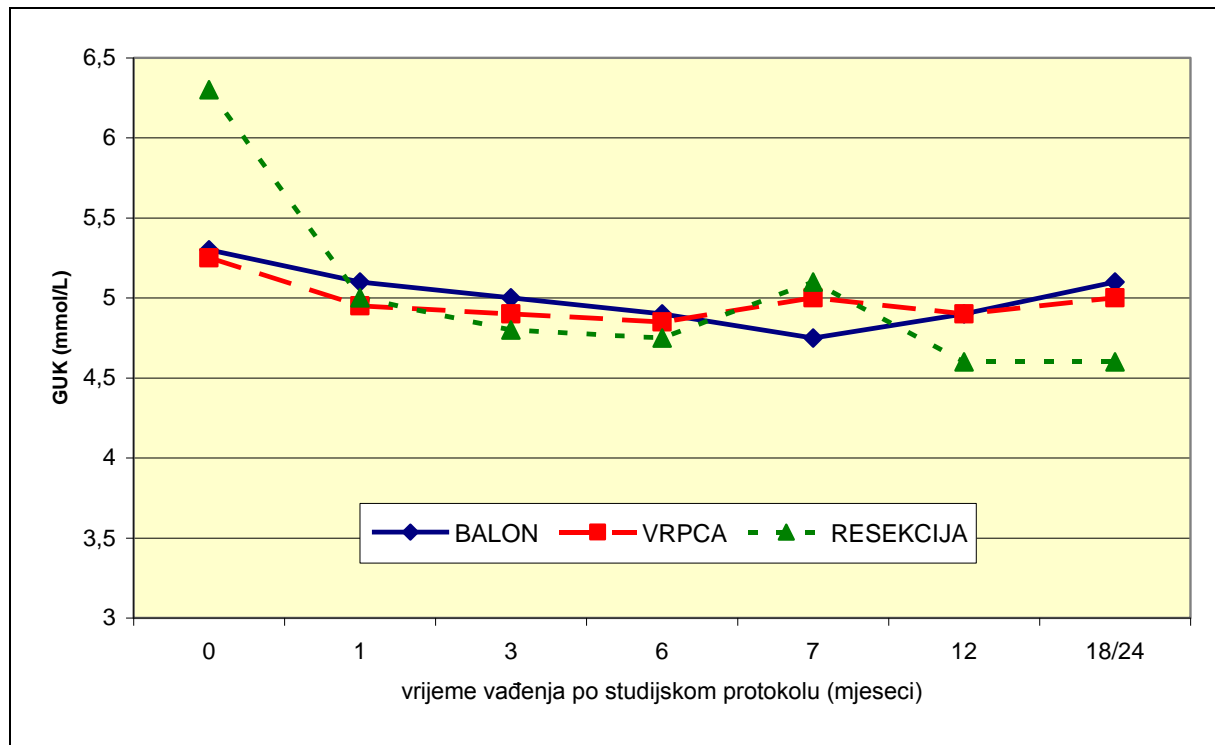
Na Grafikonu 38. prikazana je dinamika kretanja serumskih koncentracija GGT-a u vremenu praćenja bolesnika liječenih različitim metodama.

Postoji statistički značajan pad serumske koncentracije GGT-a u bolesnika liječenih intragastričnim balonom između početnih koncentracija (0 mj.) i 1. mjeseca ($p = 0,0066$), i trećeg mjeseca ($p < 0,0001$), i šestog mjeseca ($p < 0,0001$), i mjesec dana po vađenju balona ($p < 0,0001$).

Postoji statistički značajan pad serumske koncentracije GGT-a u bolesnika liječenih želučanom vrpcom između početnih koncentracija (0 mj.) i 1. mjeseca ($p = 0,0099$).

Postoji statistički značajni pad serumske koncentracije GGT-a u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom između početnih koncentracija (0 mj.) i 3. mjeseca ($p = 0,0076$), i šestog mjeseca ($p = 0,0023$), i 12. mjeseca ($p = 0,0019$), i 18. mjeseca ($0,0179$).

Grafikon 39. Dinamika kretanja serumskih koncentracija glikemije (GUK-a) kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika po protokolu studije (18/24 mj.) liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca

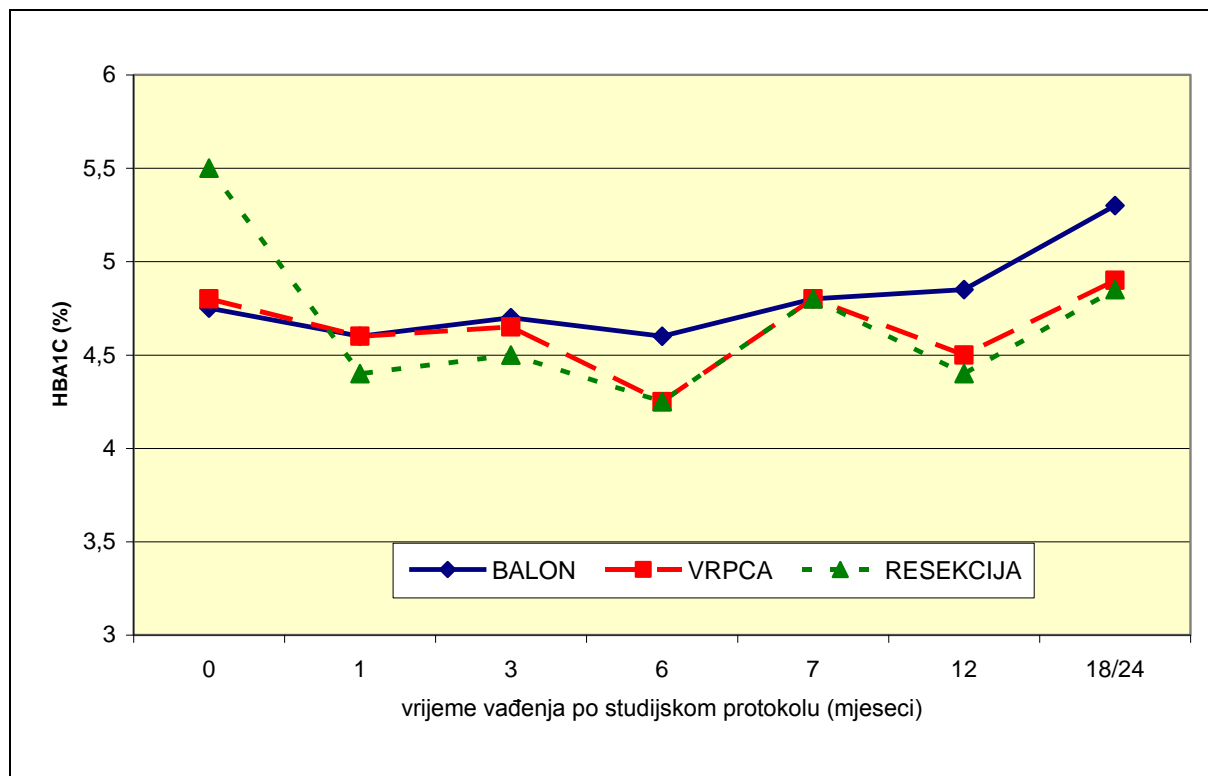


Na Grafikonu 39. prikazana je dinamika kretanja serumskih koncentracija glikemije (GUK-a) u vremenu praćenja bolesnika liječenih različitim metodama.

Postoji statistički značajan pad serumske koncentracije GUK-a u bolesnika liječenih intragastričnim balonom između početnih koncentracija (0 mj.) i trećeg mjeseca ($p = 0,0213$), i šestog mjeseca ($p = 0,0060$), između početnih koncentracija (0 mj.) i mjesec dana po vađenju balona ($p = 0,0003$), te vađenju balona (6 mj.) i mjesec dana nakon toga ($p = 0,0420$).

Postoji statistički značajni pad serumske koncentracije GUK-a u bolesnika liječenih želučanom vrpcom između početnih koncentracija (0 mj.) i 1. mjeseca ($p = 0,0133$), i 3. mjeseca ($p = 0,0052$), i šestog mjeseca ($p = 0,0012$), i 7. mjeseca ($p = 0,0329$) i 12 mjeseca ($p = 0,0167$). Postoji statistički značajan pad serumske koncentracije GUK-a u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca između početnih koncentracija (0 mj.) i 1. mjeseca ($p = 0,0010$), i 3. mjeseca ($p = 0,0007$), i šestog mjeseca ($p = 0,0023$), i 7. mjeseca ($p = 0,0117$) i 12. mjeseca ($p = 0,0015$), i 18. mjeseca ($p = 0,0180$), i između 6. i 12. mjeseca ($p = 0,0360$).

Grafikon 40. Dinamika kretanja serumskih koncentracija glikiranog Hb-a (HBA1c) kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika po protokolu studije (18/24 mj.) liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca



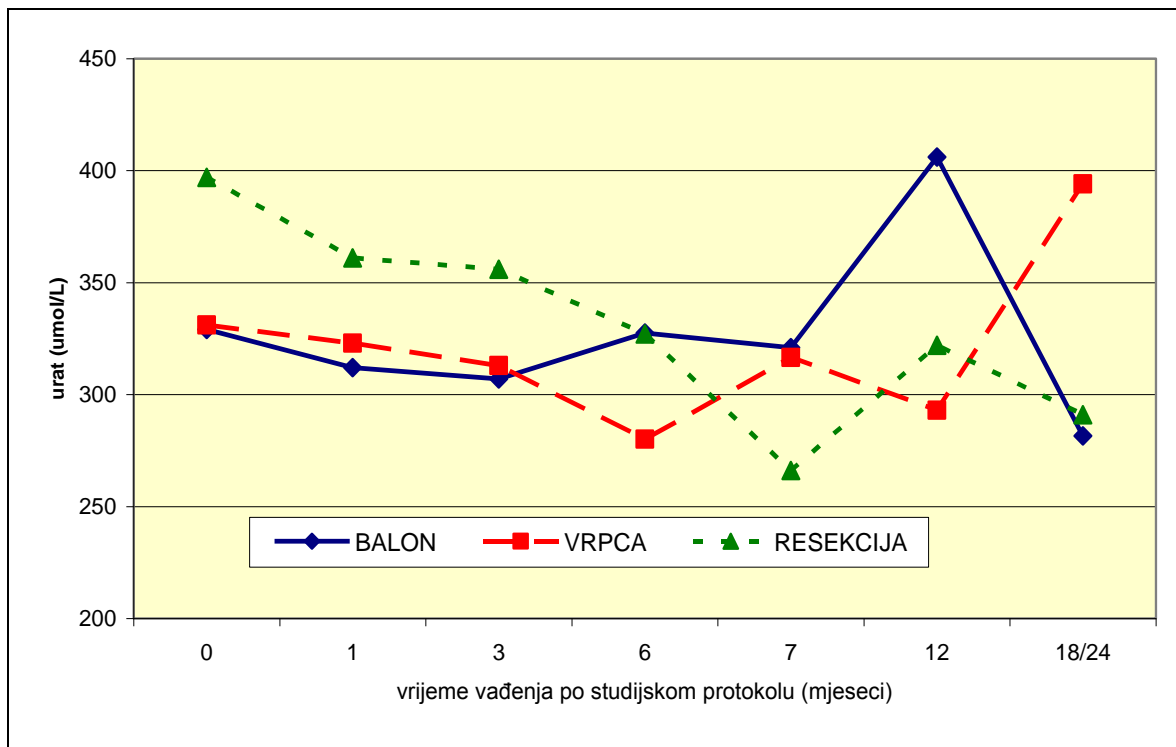
Na Grafikonu 40. prikazana je dinamika kretanja serumskih koncentracija HBA1c u vremenu praćenja bolesnika liječenih različitim metodama.

Postoji statistički značajni pad serumske koncentracije HBA1c u bolesnika liječenih intragastričnim balonom između početnih koncentracija (0 mj.) i prvog mjeseca ($p = 0,0160$), i šestog mjeseca ($p = 0,0080$), te porast serumske koncentracije između početnih koncentracija (0 mj.) i godinu dana po vađenju balona (18 mj.) ($p = 0,0015$), te između vađenju balona (6 mj.) i godinu dana nakon toga (18 mj.) ($p = 0,0012$).

Ne postoji statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji HBA1c kod bolesnika liječenih želučanom vrpcom niti u jednoj točki mjerenja.

U bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca postoji statistički značajan pad serumske koncentracije HBA1c između početnih koncentracija (0 mj.) i 6. mjeseca ($p = 0,0464$).

Grafikon 41. Dinamika kretanja serumskih koncentracija urata kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika po protokolu studije (18/24 mj.) liječenih intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca



Na Grafikonu 41. prikazana je dinamika kretanja serumskih koncentracija urata u vremenu praćenja bolesnika liječenih različitim metodama.

Postoji statistički značajan pad serumske koncentracije urata u bolesnika liječenih intragastričnim balonom između vađenja balona i mjesec dana nakon toga ($p = 0,0352$).

Ne postoji statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji urata u bolesnika liječenih želučanom vrpcom niti u jednoj točki mjerenja.

U bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca postoji statistički značajan pad serumske koncentracije urata između početnih koncentracija (0 mj.) i 6. mjeseca ($p = 0,0431$), i 12. mjeseca ($p = 0,0431$).

4.11. Povezanost gastritisa s pridruženom Helicobacter pylori infekcijom, serumske koncentracije hormona grelina i stupnja pretilosti

Dodatno smo istražili moguću povezanosti gastritisa s pridruženom infekcijom bakterijom *Helicobacter pylori*, koncentracije hormona grelina i stupnja pretilosti: nemorbidno pretili (ITM < 40kg/m²), vs. morbidno pretili (ITM ≥ 40kg/m²).

Nema statistički značajne razlike u vrijednostima hormona grelina na početku liječenja, kao niti u svim kasnijim mjerenjima vađenim po studijskom protokolu s obzirom na prisutnost infekcije *Helicobacter pylori*.

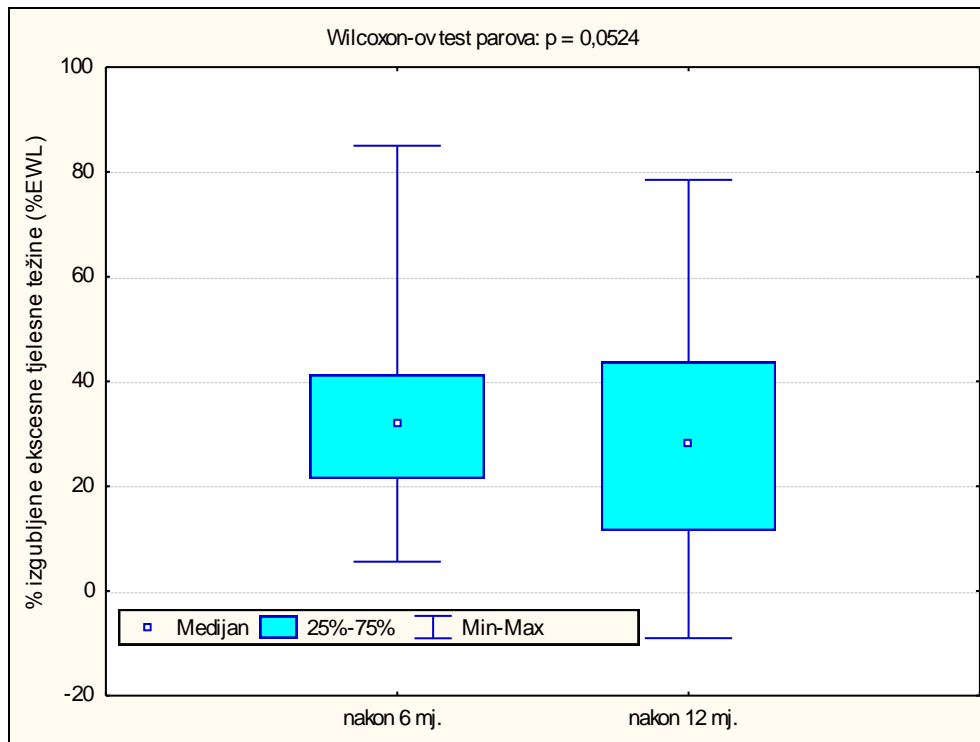
Razlika nije također nađena s obzirom na početni indeks tjelesne mase (ITM) bolesnika kako u nemorbidno pretilih (ITM < 40 kg/m²), tako i u morbidno pretilih bolesnika (ITM ≥ 40 kg/m²), te bez obzira na metodu liječenja.

Treba napomenuti da je gastritis s pridruženom infekcijom s *Helicobacter pylori* nađen u 15/44 (34,1%) bolesnika liječenih intragastričnim balonom i samo u 2/36 (5,6%) bolesnika liječenih nekom od kirurških metoda što se statistički značajno razlikuje (**p = 0,0094**) (tablica 10.).

4.12. Praćenje postojanosti učinka intragastričnog balona po njegovom vađenju

Dodatan cilj našeg istraživanja bio je praćenje bolesnika po završetku terapije intragastričnim balonom, s posebnim osvrtom na održavanje reducirane tjelesne težine, odnosno potrebu za nastavkom liječenja pretilosti kirurškim barijatrijskim zahvatom uslijed povratka reducirane tjelesne težine.

Grafikon 42. Usporedba postotka gubitka ekscerne tjelesne težine (%EWL) nakon 6 mjeseci liječenja intragastričnim balonom i 6 mjeseci nakon vađenja balona na uzorku od 33/44 bolesnika koji su praćeni u oba vremenska intervala



Na Grafikonu 42. vidljivo je: prosječni gubitak (medijan) %EWL nakon 6 mjeseci liječenja intragastričnim balonom bio je 34,3%, a 6 mjeseci kasnije 29,1%. Ta je razlika na granici statističke značajnosti ($p = 0,0524$).

Vidljiva je tendencija povratka tjelesne težine u odnosu na gubitak do vađenja balona.

Analiza je učinjena na 33/44 bolesnika koji su bili liječeni intragastričnim balonom. Od početnih 44 bolesnika liječenih intragastričnim balonom, 4/44 (9,1%) bolesnika se nije moglo analizirati jer su u prvoj godini praćenja nakon terapije pretilosti intragastričnim balonom operirani kirurškim barijatrijskim procedurama: (2 bolesnika »LAGB«, 1 »sleevom«, 1 »Roux bypassom«). 7/44 (15,9%) bolesnika nije nastavilo kliničko praćenje po studijskom protokolu.

Od bolesnika liječenih intragastričnim balonom ukupno smo imali 37/44 (84,1%) u praćenju po zahvatu, odnosno »dropout« je bio prihvatljiv (15,9%).

5. RASPRAVA

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je temeljem populacijskih istraživanja globalnu epidemiju pretilosti u 21. stoljeću, s tendencijom rasta do preko 50% svjetske populacije do 2025 god. ukoliko se ne poduzmu hitne mjere u cilju prevencije i liječenja (4, 151) .

Debljina je kronična bolest koja predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih problema za razvijene, tranzicijske, a i neke nerazvijene države. Prema podacima Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo 58,2% žena i 68,3% muškarca u Republici Hrvatskoj (RH) ima prekomjernu tjelesnu težinu (indeks tjelesne mase ITM > 25 kg/m²), dok je 22,7% žena i 21,6% muškaraca pretilo (ITM > 30 kg/m²). Najviše zabrinjava spoznaja da je problem izražen i kod mladih. Naime, sudeći prema zadnjim epidemiološkim izvještajima u RH 11% školske djece ima prekomjernu tjelesnu težinu, a 5% je pretilo.

U svibnju 2004. godine na Generalnoj skupštini SZO-a usvojena je Globalna strategija o prehrani, tjelesnoj aktivnosti i zdravlju, a između ostalih zemalja prihvatila ju je i RH te je izrađen Plan prevencije i smanjenja prekomjerne tjelesne težine s idejom smanjenja kroničnih bolesti koje uzrokuje debljina, a samim time i ogromne ekonomske troškove za zdravstvene fondove (5).

Iako se smatra da genetski faktori imaju najveću ulogu, to ne može objasniti porast incidencije pretilosti u cijelom svijetu zadnjih dva desetljeća. Debljina je posljedica modernog načina života s relativno malo fizičke aktivnosti, te konzumacije neadekvatno balansirane, brzo pripremljene visokokalorične hrane (6, 7). Time postaje jasno da je debljina rezultat kompleksne interakcije genetskih, hormonalnih i okolišnih čimbenika.

Liječenje debljine samo preporukama o promjeni načina prehrane i pojačanoj tjelesnoj aktivnosti dugoročno daje slabe rezultate. Svega 5 - 10% bolesnika nakon 5 godina ima nižu tjelesnu težinu od početne, odnosno reducira kardiovaskularni rizik (60).

Uz farmakoterapiju rezultati su nešto bolji, odnosno tek oko 35% bolesnika uspije reducirati tjelesnu težinu, ali dugoročno uz dosta troškova i prekidanja zbog nuspojava rezultati nisu zadovoljavajući. Zadnje ekonomske procjene govore o svjetskim godišnjim troškovima od 1,2 bilijuna dolara na farmakoterapiju debljine. Ne treba nas čuditi da manje od 10% bolesnika uzima lijekove kroz godinu dana, odnosno 2% kroz dvije godine zbog: visoke cijene, umjerene učinkovitosti, te do 30% raznih nuspojava (61, 62).

Liječenje debljine intragastričnim balonom je danas popularna efikasna semiinvazivna metoda liječenja pretilosti koja se primjenjuje nakon neuspjeha medikamentoznog, a prije invazivnog kirurškog (1). Malobrojne studije s dugoročnim praćenjem bolesnika s reduciranom tjelesnom težinom po terapiji intragastričnim balonom govore u prilog uspjeha u oko 1/4 bolesnika nakon 2,5 godine održavanja reducirane tjelesne težine. Većina njih, oko 1/3 unutar 5 godina, ima potrebu za nastavkom liječenja pretilosti barijatrijskim kirurškim procedurama (100). Neki autori zbog toga liječenje s intragastričnim balonima smatraju prijelaznim rješenjem prema barijatrijskoj kirurgiji (99, 152).

Najučinkovitiji i najdugoročniji rezultati liječenja pretilosti postižu se primjenom barijatrijske kirurgije (69, 70, 109, 153). Iako je kirurgija dugoročno efikasna metoda za liječenje pretilosti, ima veći perioperativni rizik i dugoročne komplikacije u odnosu na druge konzervativne i semiinvazivne metode (71, 72).

Zbog toga se danas intenzivno pokušava razviti što učinkovitija, dobro podnošljiva i sigurna terapija pretilosti orijentirana na patofiziološke momente, te genetsku osnovu. Veliki interes zadnjih godina pobudile su nove spoznaje te sve bolje razumijevanje kompleksne fiziologije koja regulira tjelesnu težinu. Tu su u glavnoj ulozi hormoni i njihove interakcije s ciljem homeostaze tjelesne težine i metaboličkih poremećaja (7).

Danas su u fokusu istraživanja različiti mehanizmi utjecaja na potentni oreksogeni/apetit, stimulirajući »hormon gladi« grelin koji su otkrili 1999. god. Kojima i sur. (38) u želucu štakora. Sintetiziranim antigrelinskim cjepivom 2006. godine krenule su pretkliničke studije na životinjama s prvotno obećavajućim rezultatima (73, 74). Do primjene u ljudi nije došlo zbog brzog razvoja antitijela u cijepljenih životinja, te samim time straha od dugoročnih nuspojava zbog ubikvitarnosti grelina u svim vitalnim organima čovjeka (srce, pluća, bubreg, probavni trakt, SŽS), te njegove nedvojbene uloge u kognitivnim funkcijama (154).

Imajući u vidu sve navedene činjenice, uz socijalno-ekonomske reperkusije ovog patološkog entiteta, te uz spoznaju da je debljina nakon pušenja drugi najčešći razlog koji možemo prevenirati, danas se pokušava naći optimalni dijagnostički terapijski algoritam liječenja debljine.

Glavni cilj našega istraživanja bio je istražiti učinkovitost, podnošljivost i sigurnost liječenja pretilih bolesnika različitim metodama: intragastričnim balonom, želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca, te ispitati moguću povezanost dinamike promjena serumskih koncentracija hormona grelina i leptina s učinkovitošću određene metode liječenja.

U naše prospektivno nerandomizirano istraživanje uključeno je 80 uzastopnih pretilih bolesnika liječenih s tri različite primarno restriktivne metode: jedne semiinvazivne endoskopske (s intragastričnim balonima), te dvije kirurške metode: želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca.

Bolesnici liječeni intragastričnim balonom, u odnosu na one liječene vrpcom i resekcijom, bili su nešto mlađi, značajno manjih svih antropometrijskih parametara (tjelesne težine, indeksa tjelesne mase, opsega strukova i bokova, ekscesivne tjelesne težine). Imali su značajno rjeđe: anamnestički pozitivan hereditet za debljinu, pridruženu šećernu bolest i bolest štitnjače, degenerativne promjene zglobova, pozitivnu anamnezu uzimanja orlistata, te značajno češće gastritis s pridruženom infekcijom *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Početne varijable našeg ispitivanog uzorka bolesnika bile su u okviru očekivanih, te u skladu s ranije publiciranim studijama (76, 89, 90, 150), a sve u skladu s preporukama o liječenju debljine Hrvatskog društva za debljinu (HDD) (1) i Europskog društva za barijatrijsku kirurgiju (69).

Interesantno je da su svi bolesnici liječeni «sleeve» resekcijom bili najdeblji u ispitivanom uzorku, a najrjeđe prethodno liječeni farmakoterapijom. Svi su imali pozitivnu obiteljsku anamnezu za pretilost u obitelji, a to još jednom potvrđuje da genetski faktori zasigurno imaju najveću ulogu u patofiziologije debljine (155).

Imali su i značajno više tegoba od strane štitnjače, a što je zasigurno dodatno doprinijelo njihovoj debljini.

S druge strane, bolesnici liječeni intragastričnim balonom imali su značajno češće gastritis s pridruženom infekcijom s *H. pylori*, a što se teoretski može objasniti jednim od etioloških čimbenika značajno manje početne tjelesne težine bolesnika liječenih intragastričnim balonom u odnosu na kirurške.

Naši su podaci podudarni s podacima Wu i sur. koji su studijom tajlandske populacije našli statistički značajnu povezanost morbidne debljine i manje prevalencije *H. pylori* u odnosu na kontrolnu skupinu s idealnom tjelesnom težinom ($ITM < 25 \text{ kg/m}^2$) (149). Autori članka su svoje rezultate objašnjavali kao mogući hipotetski razlog tendencije rasta debljine u razvijenim zemljama kao posljedicu manje gastritisa s pridruženim *H. pylori* u djetinjstvu, a što konzekventno dovodi do manje atrofičnih gastritisa i teoretski veće produkcije grelina i pretilosti. To se podudara s rezultatima Osawa i sur. koji su našli 55% manju koncentraciju grelina u *H. pylori* pozitivnih pretilih osoba, a koji su također imali veću početnu tjelesnu težinu od kontrolne skupine zbog obrnute korelacije tjelesne težine i koncentracije grelina (147, 148). U taj koncept se uklapa i studija Nwokolo i sur. (156) koji su na, doduše, vrlo malom uzorku od deset zdravih asimptomatskih ispitanika gotovo idealne tjelesne težine s dokazanim *H. pylori* po njegovoj eradikaciji našli značajan porast serumske koncentracije grelina za 75%, a što može dovesti do poboljšanja apetita s porastom tjelesne težine. To se podudara s hipotezom porasta debljine u razvijenim »zapadnim« zemljama, a u negativnoj je korelaciji s *H. pylori* koja je u padu.

Za razliku od studije Wu koja je bila na »žutoj« rasi, Kyriazanos i sur. na grčkoj populaciji, dakle »bijeloj rasi«, kao i u našoj studiji nisu našli korelaciju debljine i *H. pylori* (157).

Gokcel i sur. (43) nisu našli statistički značajnu razliku u koncentraciji grelina s obzirom na prisutnost infekcije *Helicobacter pylori*.

U našem istraživanju nema značajne razlike u vrijednostima hormona grelina na početku liječenja, kao niti u svim kasnijim mjerenjima po studijskom protokolu s obzirom na prisutnost infekcije *Helicobacter pylori* kao i u Gokcelovom (43). Razlika nije također nađena s obzirom na početni indeks tjelesne mase (ITM), kako u nemorbidno ($ITM < 40 \text{ kg/m}^2$), vs. morbidno ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$) pretilih bolesnika, te bez obzira na metodu liječenja. Korelacija *H. pylori*, grelina i debljine ne može se na osnovi dosadašnjih istraživanja zaključiti zbog toga jer je svaka dosadašnja studija istraživala samo uski segment navedene problematike i na relativno malom broju bolesnika. Najbliže istini bili bi po dobro dizajniranoj (dovoljan broj normalno uhranjenih, preuhranjenih, pretilih ispitanika) multicentrično randomizirano uključениh, a što je svakako zbog nerandomizacije limitirajući dio i naše studije.

S druge strane, »neskromno« možemo reći da ovakvi demografski podaci nisu do sada publicirani jer je ovo bilo prvo usporedno istraživanje ovih triju različitih metoda liječenja pretilosti, jedne semiinvazivne endoskopske i dviju kirurških.

Do sada je jedino analizirana učinkovitost konzervativne terapije (farmakoterapije, modifikacije prehrambenih navika uz fizičku aktivnost) u bolesnika s raznim stupnjevima pretilosti $ITM < 40 \text{ kg/m}^2$ te $ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$ s metaboličkim sindromom, vs. bolesnika operiranih želučanom vrpcom. Dugoročno rezultati su bili nedvojbeno bolji u bolesnika liječenih vrpcom. Nakon dvije godine praćenja (%EWL) u bolesnika liječenih konzervativno bio je 21%, a u operiranih vrpcom 86%. Taj trend održavanja reducirane tjelesne težine bio je prisutan u operiranih i nakon šest godina praćenja (158). Analizirajući metabolički sindrom, rezolucija šećerne bolesti bila je prisutna u 73% operiranih, a u 13% liječenih konzervativno (159).

Bolesnici liječeni kirurškim metodama, a što je bilo i za očekivati, imali su statistički značajno u svim antropometrijskim varijablama ($\Delta \text{ kg}$, $\Delta \text{ ITM}$, $\Delta \text{ BSA}$, %LTW, %EWL, %EBL) bolju učinkovitost u odnosu na bolesnike liječene intragastričnim balonom, s time da je »sleeve« resekcija želuca bila učinkovitija od želučane vrpce.

Očekivano, bolesnici s većim inicijalnim ITM-om, morbidno pretili ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$), značajno su imali veći postotak izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) nakon 6 mjeseci liječenja. Spolnom analizom pokazali smo da je navedena razlika po (%EWL) bila prisutna samo u ženskog spola, a što nam objašnjava činjenica većeg broja pretilih žena liječenih bilo kojom metodom. U našem istraživanju intragastričnim balonom liječeno je 82% žena, kirurškim metodama 75%, a što je u skladu s drugim brojnim publiciranim studijama, gdje se broj žena kreće oko 72% (65, 150).

S druge strane, važno je napomenuti da na temelju naših rezultata ne možemo zaključiti da su morbidno pretila žena ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$) predisponirane za bolju učinkovitost kirurških metoda.

Analiza učinkovitosti, odvojeno za kirurške metode, ovisno o inicijalnom indeksu tjelesne težine: nemorbidno pretili ($ITM < 40 \text{ kg/m}^2$), vs. morbidno pretili bolesnici ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$) nije rađena s obzirom da je 81% kirurških bolesnika bilo morbidno pretilo ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$), te od toga svi (100%) liječeni »sleeve« resekcijom želuca.

Nismo dobili značajnu povezanost dobi bolesnika i uspješnosti određene metode liječenja. Postoji tek blaga tendencija boljim rezultatima u starijih bolesnika, a što je logično s obzirom na češće radikalnije zahvate (»sleeve« resekcija želuca) u tih bolesnika.

Učinkovitost intragastričnih balona na cijelom uzorku naših bolesnika s BIB-om ($n = 44$), analiziran kroz postotak gubitka ekscerne tjelesne težine (% EWL) kao najvažnije varijable za ocjenu uspješnosti liječenja, bila je nakon 6 mjeseci 31,8%. Podjelom bolesnika liječenih intragastričnim balonom ovisno o početnom ITM-u (nemorbidno pretili $ITM < 40 \text{ kg/m}^2$ $n = 20$ bolesnika) i (morbidno pretili $ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$ $n = 24$ bolesnika) dobili smo različitu učinkovitost: 35,45 (%EWL) u skupini ($ITM < 40 \text{ kg/m}^2$) i 27,64 (%EWL) u skupini ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$), što nije bila značajna razlika. To su rezultati podudarni s brazilskom studijom (64) koja je na puno većem uzorku bolesnika ($n = 323$) pokazala njihovu veću učinkovitost u nemorbidno pretilih bolesnika. Sveukupno gledajući, intragastrični balon bio je učinkovit u 34/44 (77,27%) naših bolesnika po definiciji uspjeha (%EWL > 20% nakon 6 mjeseci liječenja) (64), odnosno u 29/44 naših bolesnika (65,90% bolesnika po definiciji uspjeha %LTW > 10%) (93).

Naši rezultati 31,8 (%EWL) su u očekivanim vrijednostima u odnosu na ranije objavljene studije koje se bile isključivo orijentirane na učinkovitost, podnošljivost i sigurnost metode, dapače nešto bolji od turske studije na 100 bolesnika 28,63 (%EWL) (87), saudiskoarapske studije na 173 bolesnika (ukupni uspjeh (%LTW > 10%) u 37,6% arapskih, vs. hrvatskih 65,9%) (93), japanske studije na 21 bolesniku 27,0 (%EWL) (94), a nešto slabiji od najveće publicirane studije na 2515 talijanskih bolesnika 33,9 (%EWL) (65) i najveće ranije spomenute multicentrične studije iz 5 privatnih brazilskih centara na 323 bolesnika 48,3 (%EWL) (64). Razlog boljih rezultata dviju najvećih publiciranih studija u odnosu na naše rezultate, a i druge objavljene unazad par godina, dijelom je zasigurno u tome jer su ta dva velika istraživanja provedena prije desetak godina, tek pojavom BIB-a nove generacije kada su oni relativno često »neselektivno« ugrađivani svim pretilim bolesnicima. Prvotna istraživanja su najviše bila fokusirana na traženju indikacija i kontraindikacija za ugradnju BIB-a, odnosno njihove učinkovitosti i sigurnosnog profila. U te studije uključen je puno veći broj bolesnika s vrlo širokom rasponom ITM-a (24 - 73 kg/m²), a samim time su i rezultati bilo nešto bolji, ali i s većim brojem komplikacija. Još danas aktualan prijedpor stvara se oko indikacije za ugradnju intragastričnog balona (BIB-a) u morbidno pretilih (ITM ≥ 40 kg/m²) i superpretilih (ITM > 50 kg/m²) bolesnika, a koji su u stvari bolji kirurški kandidati. Dio njih se još ne želi operirati, a dio ih je prerizičan za kirurški zahvat. Iako učinkovit i u tih bolesnika zbog njihove inicijalne velike ekscerne tjelesne težine, uglavnom predstavlja kroz jedan tretman (6 mj.) samo prolazni oblik liječenja prije kirurgije (101).

Rezultati, odnosno preporuke za ugradnju BIB-a prije barijatrije, u tih bolesnika su kontradiktorni. Dio autora se, naime, zalaže za »sleeve« resekciju želuca kao prvu učinkovitiju proceduru za gubitak tjelesne težine u odnosu na BIB (152, 160), a prije eventualnog većeg u drugom aktu malabsorptivnog zahvata, a dio navodi BIB kao vrlo dobru i efikasnu proceduru s manje rizika od kirurgije, ali s ograničenim vremenom učinkovitosti, do maksimalno 12 mjeseci (161).

Našim istraživanjem jasno smo pokazali, odnosno potvrdili, naša već ranije iznesena opažanja (prve hrvatske pilot studije 33 bolesnika liječenih intragastričnim balonom u našem centru), a prihvaćenu za publikaciju početkom 2010. god. u »Obesity Surgery« (66), a to su i rezultati unazad par godina objavljenih triju najvećih preglednih članaka s metaanalizama 30-ak studija (na oko 5000 pacijenata) da su intragastrični baloni najučinkovitiji u nemorbidno pretilih pacijenata (ITM < 40 kg/m²), gdje smo imali 35,45 (%EWL), a u kojih oni mogu biti i završni tretman liječenja pretilosti, za razliku od morbidno pretilih (ITM ≥ 40 kg/m²) gdje smo mi imali 27,64 (%EWL), a u kojih oni predstavljaju samo prijelaznu fazu prije barijatrijske kirurgije (76, 89, 90). Dodatno analizirajući naše neuspjele tretmane s BIB-om (%EWL < 20) ustanovili smo da je 8/12 (66,6%) bolesnika bilo morbidno pretilo (ITM ≥ 40kg/m²), a što nedvojbeno još jednom potvrđuje da su to bili bolji kandidati za barijatrijsku kirurgiju.

Učinkovitost liječenja, gledana po metaboličkim varijablama, također je bila značajno bolja u bolesnika operiranih »sleeve« resekcijom, pa želučanom vrpcom, a najslabija u intragastričnom balonu.

Očekivano, u kirurških bolesnika s gubitkom tjelesne težine došlo je do značajnih promjena serumskih koncentracija metaboličko-biokemijskih varijabli, u smislu poboljšanja lipidograma, hepatograma i glikemije, a sve prvenstveno zbog smanjene inzulinske rezistencije. Najmanji utjecaj bio je na serumsku koncentraciju ukupnog kolesterola jer je on genetski određen s

mogućnošću maksimalne 5 - 10% redukcije gubitkom tjelesne težine. Imali smo i vrlo povoljan metabolički odgovor u skoro svim ispitivanim biokemijskim varijablama kod bolesnika liječenih intragastričnim balonom.

Naši rezultati su u skladu s malobrojnim studijama koje su analizirale pozitivan utjecaj intragastričnih balona na metabolički profil, te amelioraciju pa čak i rezoluciju nekih komorbiditeta debljine (64, 65, 66, 93). Najveći nedostatak intragastričnih balona, a kao i svih konzervativnih i farmakoterapijskih mjera, je kratak, prolazan i povoljan antropometrijski i metabolički odgovor vezan uz redukciju tjelesne težine, a koji je pretežno vezan za vremenski period trajanja metode liječenja. U naših bolesnika, a kao i u studijama koje su pratile bolesnike po vađenju BIB-a, imali su tendenciju povratka tjelesne težine u odnosu na gubitak do vađenja, uz ponovni rast serumskih koncentracija metaboličkih varijabli, a osobito nakon 6 mjeseci po vađenju BIB-a. Naime, prosječni %EWL nakon 6 mj. BIB-a bio je 34,3%, a 6 mjeseci kasnije 29,1%, usprkos tome što smo u 1/4 bolesnika imali i dalje vrlo dobar klinički efekt. Ono što je vrijedno za istaknuti u našoj studiji, za razliku od rijetkih drugih (64, 96, 97) koje su imale svega 30 - 50% bolesnika u praćenju, mi smo uspjeli nastaviti redovito kontrolirati 86% bolesnika po vađenju BIB-a, te ih je od toga 9% kasnije operirano barijatrijskim procedurama. Tek 2009. godine objavljena je prva studija s praćenjem reprezentativnog uzorka od 100 bolesnika po vađenju intragastričnog balona kroz 2,5 – 5 godina, te je pokazana njihova učinkovitost u vremenu praćenja u četvrtine bolesnika, te potreba za barijatrijom čak u trećine (100). Danas neki centri pokušavaju po završetku terapije intragastričnim balonom, uz mjesec dana pauze, ponoviti tretman s drugim balonom kroz ponovno šest mjeseci uz prve relativno dobre, ohrabrujuće rezultate (85, 86).

Barijatrijske kirurške procedure (»sleeve« resekcija želuca i želučana vrpca) su statistički značajno puno učinkovite metode liječenja pretilosti po svim antropometrijskim i većine metaboličkih varijabli od intragastričnih balona.

Rezultati u naših bolesnika operiranih barijatrijskim procedurama bili su izvrsni, postotak gubitka ekscerne tjelesne težine (%EWL) za obje procedure nakon 18 mjeseci bio je 65,2%.

U bolesnika operiranih želučanom vrpcom (%EWL) nakon 6 mj. liječenja bio je 43,8%; nakon 12 mj. 47,8%, a nakon 18 mj. 61,5% .

U bolesnika operiranih »sleeve« resekcijom (%EWL) nakon 6 mj. liječenja bio je: 50,8%; nakon 12 mj. 58,9%, a nakon 18 mj. 72,8%.

Rezultati su to u očekivanim vrijednostima, kao i za intragastrične balone dosad publiciranih studija, dapače čak i nešto bolji. Velika metanaliza Buchwalda i sur. objavljena u JAMI 2004. god. (150), koja je obuhvatila čak 136 studija (22094 bolesnika) operiranih različitim kirurškim zahvatima, od kojih su neki bili ne samo restriktivne prirode, nego i malabsorptivni, a samim time i puno efikasniji, imala je (%EWL) 61,2% za sve procedure, 61,6% za želučanu vrpcu, a 70,1% za »gastroplastiku«. Metaanaliza 36 studija Brethauer i sur. s 2570 bolesnika operiranih »sleeve« resekcijom želuca do sredine 2009. god. s prosječnim trogodišnjim praćenjem imala je medijan postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) 55%.

(146) Važno je napomenuti da naša studija, kao i većina gore analiziranih (s medijanom oko 18 mjeseci) ima relativno kratak vremenski period praćanje bolesnika, odnosno analizira učinkovitost metode u razdoblju najvećeg gubitka tjelesne težine.

»Sleeve« resekcija želuca se do sada često upotrebljavala kao prva restriktivna procedura u morbidno pretilih (ITM ≥ 40 kg/m²); superpretilih (ITM ≥ 50 kg/m²); supersuperpretilih (ITM ≥ 60 kg/m²) bolesnika, a prije malabsorpcijskih zahvata: »Roux-en Y gastric bypass« ili »Biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS)«. Zbog dobrih inicijalnih rezultata u morbidno pretilih bolesnika, zadnjih godina počela se upotrebljavati i kao definitivna procedura, no zbog kratkoće vremena dugogodišnjih rezultata još nedostaje (162). Učinkovitost »sleeve« procedure su neki autori povezivali s veličinom reseciranog volumena želuca (<500cm³>), odnosno širinom »bougie« (163). U našoj studiji širina »bougie« je bila »36-French«, kao i u većine publiciranih studija (146), a što je relativno uska širina s obzirom na širok raspon »French bougie« (od 32 do 60). Učestalost komplikacija najviše je povezana s početnim ITM-om, komorbiditetom, kirurškim iskustvom (146).

Naši bolesnici liječeni intragastričnim balonom imali su uobičajene manje nuspojave, a koje su fiziološki odgovor želuca na adaptaciju uslijed implantacije stranog tijela sljedeće pojavnosti: mučnina/povraćanje tijekom prvih sedam dana (65,9%); povremena mučnina/povraćanje nakon sedam dana (11,4%); abdominalni grčevi (47,7%).

Od ozbiljnijih komplikacija imali smo samo 1/44 (2,3%): impakciju balona u antralnom dijelu želuca unutar prvih sedam dana po ugradnji intragastričnog balona, s posljedičnim akutnim zatajenjem bubrežne funkcije uslijed povraćanja i dehidracije. Bubrežna funkcija se ubrzo oporavila konzervativnim mjerama, a balon smo uspjeli repositionirati vrhom endoskopskog aparata uz provedeno daljnje liječenje kroz šest mjeseci.

Imali smo još jedno otežano vađenje balona (2,3%) uslijed njegove spontane deflacije potkraj liječenja, a uzrokovano oštećenjem njegove silikonske ovojnice suvišnom želučanom kiselinom uslijed nediscipline bolesnika prestankom uzimanja preporučenih inhibitora protonske pumpe. Vrijedno je istaknuti sigurnost liječenja intragastričnim balonom, bez obzira na relativno mali broj bolesnika u studiji. Nismo imali niti jedno oštećenje sluznice, perforaciju, ileus, potrebu za hitnom kirurškom intervencijom ili smrtni ishod, a što je zabilježeno u drugim studijama (64,65,76,89-92,164). To smo objasnili dobrim selekcioniranjem bolesnika za određene metode liječenja pretilosti uz 24h dostupnost eksperata za liječenja debljine iz područja gastroenterologije i kirurgije, iako to nije strogo određeno kroz razne studije (65, 164).

U kirurški operiranih bolesnika: želučanom vrpcom i »sleeve« resekcijom želuca nismo imali niti jednu ozbiljniju komplikaciju ili smrtni ishod. Imali smo očekivane pojavnosti (< 5%) akutne perioperativne komplikacije, odnosno u 5 – 13% kasnih postoperativnih (122, 146). Nismo zabilježili značajnu razliku u nuspojavama i komplikacijama bolesnika operiranih različitim kirurškim metodama.

Najčešće pojavnosti bile su: opadanje kose (13,3%) bolesnika operiranih »sleeve« resekcijom želuca, postoperativna kolelitijaza (do 20%) u obje grupe, te sniženo serumsko željezo postoperativno: u 15% operiranih vrpcom, vs. 20% resekcijom. Smatra se da je opadanje kose ponajviše povezano s pomanjkanjem cinka (Zn), čiji manjak su Schouten i sur. (165) detektirali u čak 42,5% bolesnika u postoperativnom periodu prvih 12 mjeseci.

Cink, isto kao i sniženo serumsko željezo (Fe), posljedica je neadekvatnog unosa proteina, mikronutrijenata, malapsorpcije, ali ga neki smatraju kao posljedicu stresa organizma uslijed naglog gubitka kilograma (126). Boza i sur. (166) imali su postoperativno: 7,5% anemičnih bolesnika, 3,5% s »novostvorenim« žučnim kamenima od 199 praćenih bolesnika u petogodišnjem razdoblju po ugradnji želučane vrpce, za razliku od Favretti i sur. (167) koji su od 1791 bolesnika s ugrađenom vrpcom, u dvanaestogodišnjem praćenju imali kasnije 7,8% kolecistektomiranih. S obzirom na izrazitu učinkovitost kirurških procedura u naših bolesnika, čak i bolju od publiciranih studija (121, 122, 146), nije iznenađujuće u čak 20% postoperativno stvorenih žučnih kamenaca, a uzimajući u obzir da se radi o čisto restriktivnim procedurama. Kod tih procedura ne dolazi do promijenjenih anatomskih odnosa te je samim time i dalje normalan put hrane, tako da ne dolazi do promjena u enterohepatičnoj cirkulaciji žučnih kiselina. Li i sur. pratili su postoperativno po »sleeve« resekciji kroz dvije godine 52 bolesnika te je od njih 5,7% dobilo žučne kamenace (127). Drugom velikom studijom Li i sur. (125) na 586 bolesnika operiranih trima različitim kirurškim barijatrijskim metodama multivarijantnom analizom dokazali su da je jedina statistički značajna povezanost nastajanja žučnih kamenaca bila s »prebrzim« gubitkom 25% od početne tjelesne težine, a što dovodi do mobilizacije masnog tkiva uz porast hiperlipidemije i taloženja kolesterola, te samim time stvaranja žučnih kamenaca. Najilustrativniji pokazatelj rizika nastanka žučnih kamenaca postbarijatrijski pokazala je velika švedska studija (1980. – 2006. god.) koja je obuhvatila 8901 bolesnika operiranih barijatrijskim kirurškim zahvatima u tom razdoblju, te pokazala 5,5 puta veći rizik njihovog nastajanja u odnosu na opću populaciju (168).

Intragastrični balon i barijatrijske kirurške procedure su dobro podnošljive i sigurne metode liječenja pretilosti.

Prethodni rezultati, tj. učinkovitost, podnošljivost i sigurnost različitih metoda liječenja pretilosti su već dosta istraživani kroz razne studije. Ono što je danas nedovoljno poznato, usprkos brojnim barijatrijskim procedurama i implantiranim intragastričnim balonima, su točni fiziološki mehanizmi gubitka tjelesne težine, odnosno njezinog održavanja. Naime, nameće se pitanje zašto su neke metode samo kratkoročno, a neke i dugoročno učinkovite. Otkrićem grelina (38), peptidnog hormona s 28 aminokiselina, koji se izlučuje primarno iz A-tipa endokrinih stanica sluznice želuca potentno stimulirajući apetit, istraživanja su bila fokusirana na njegovu ulogu u regulaciji uzimanja hrane, odnosno homeostazi tjelesne težine, a osobito nakon spoznaje da odstranjenjem fundusa želuca pada njegova koncentracija za oko 65% u serumu (40, 44).

U traženju »najbolje« metode liječenja pretilosti, koja će osigurati postepeni gubitak tjelesne težine te njezino dugoročno održavanje, puni nade za trajno rješenje epidemije debljine i posljedičnog metaboličkog sindroma, mnogobrojne studije su istraživale promjene serumskih koncentracija grelina nakon različitih barijatrijskih procedura. Pregledni članak Tymitza i sur. (169) s metaanalizom 33 studija obuhvaćajući vremensko razdoblje od 1996. godine do svibnja 2010., a recentno krajem 11. mj. 2010. god. prihvaćen za publikaciju u »Obesity Surgery«, sistematski je obradio promjene koncentracije grelina (pad, vs. bez promjene, vs. porast) s različitim kirurškim metodama, a čiji su razni autori istom metodom dobili totalno različite rezultate.

Autori članka heterogenost nalaza objašnjavaju kroz više bitnih razloga: 1.) različiti vremenski periodi praćenja bolesnika, 2.) različiti studijski protokoli vađenja hormona, 3.) različite kirurške tehnike, 4.) različite laboratorijske procedure skupljanja, pohrane, te analize hormona. Ono što se ipak može razlučiti iz prikazanih rezultata da je pad koncentracije hormona grelina vezan isključivo za procedure kojima se veći dio želuca resekcira kao u čisto restriktivnoj operaciji: »sleeve« resekciji želuca ili s premosnicom izbacuje iz funkcije, kao u pretežno restriktivnoj: »Roux-en Y gastric bypass« ili pretežno malapsopijskoj: »Biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS)«. S druge strane, porast koncentracije grelina može se očekivati u većini studija s restriktivnom metodom želučanom vrpcom, ali kojem se ne zadire u normalne anatomske odnose (128). S druge strane, do sada su publicirane svega tri studije (103 - 105) u kojima su praćene promjene serumskih koncentracija hormona grelina u bolesnika s ugrađenim BIB-om. One su imale različiti dizajn, različite skupine bolesnika po početnom ITM-e, a samim time kontradiktorne rezultate i zaključke. S druge strane, do našeg istraživanja nije učinjeno niti jedno prospektivno istraživanje u kojem su se usporedile promjene grelina u svim, isključivo restriktivnim procedurama: intragastričnim balonima i različitim kirurškim metodama.

Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja balona su: a) odgođeno želučano pražnjenje; b) placebo («sham») efekt; c) hormonski; d) mehanička sitost; e) modifikacija prehrambenih navika; f) neuralni efekt.

Prvu studiju s učinkom intragastričnih balona na serumske koncentracije hormona grelina objavili su Mion i sur. (103). Ona je uključila 17 nemorbidno pretilih bolesnika ($ITM < 40 \text{ kg/m}^2$), te je njihovo istraživanje pokazalo statistički značajan pad koncentracije grelina nakon 6 mjeseci liječenja BIB-om, usprkos gubitku tjelesne težine, te pozitivnu povezanost gubitka tjelesne težine s padom koncentracije grelina u serumu. Autori su to pokušali objasniti učinkovitošću BIB-a uzrokovanu padom koncentracije grelina direktnim mehaničkim utjecajem, odnosno njegovom kompresijom na centar za sekreciju grelina uz moguću ishemiju, te uslijed rastezanja stijenke fundusa želuca. Autori su zaključili da je intragastrični balon vrijedna terapijska metoda liječenja pretilosti koji omogućava pacijentima da konzumiraju manje, češće hipokalorijske obroke, uz prolazni, umjereni učinak usporenog pražnjenja želuca, a da pad grelina vjerojatno ima dodatni «olakšavajući učinak» mršavljenja kroz stimulaciju sitosti.

Martinez-Brocca i sur. (104) u studiji, koja je uključila 22 morbidno pretila bolesnika ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$), a koja je bila i drugačije dizajnirana, jer je uz skupinu s ugrađenim intragastričnim balonom (11 bolesnika), imala i placebo skupinu (11 bolesnika), te se ispitala promjena koncentracije grelina po obroku prije i poslije mjesec dana, odvojeno u obje grupe bolesnika. Nije uočena nikakva statistički značajna razlika u promjenama koncentracije grelina između različitih skupina, dapače u obje grupe došlo je do pada tjelesne težine, s time da razlika nije bila statistički značajna. Zaključak studije je bio da BIB uzrokuje privremeni osjećaj sitosti u morbidno pretilih bolesnika, bez dinamike promjene koncentracije grelina, a s druge strane nije ništa učinkovitiji od placebo efekta, a što su rezultati sukladni s Mathus-Vliegen i sur. (170).

Treća, te dosada zadnja publicirana studija kojom je analizirana dinamika promjena serumskih koncentracija hormona grelina, leptina i adiponektina u bolesnika liječenih intragastričnim balonom i dijetom, je po dizajnu najslična našoj. Konopko-Zubrzycka i sur. (105) objavili su randomiziranu studiju koja je uključivala 36 morbidno ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$) pretila bolesnika od kojih su 21 liječili s intragastričnim balonom, a 15 dijetom. Protokol praćenja promjena hormona je bio (0 mj., 1 mj., 3 mj., 6 mj., te 3 mj. po vađenju (9 mj.)). Rezultat je bio značajan porast koncentracije grelina prvih mjesec dana u bolesnika liječenih BIB-om, uz povratak njegovih vrijednosti 3 mjeseca po vađenju. Koncentracija leptina je značajno pala 6 mjeseci po ugradnji balona. S druge strane, nije bilo promjena serumskih koncentracija grelina i leptina u konzervativno liječenoj grupi, ali koja nije imala ni popratni gubitak tjelesne težine, za razliku od BIB-a. Zaključak studije je bio da BIB uzrokuje samo prolazne promjene koncentracija hormona odgovornih za regulaciju apetita, te ima samo kratkoročni terapijski učinak.

Naši bolesnici liječeni intragastričnim balonom imali su statistički značajno više početne serumske vrijednosti grelina u odnosu na kirurške bolesnike, a što je bilo i za očekivati s obzirom na njihovu manju početnu tjelesnu težinu (114 vs., 128,5 kg). Poznato je da pretili ljudi, u odnosu na normalno uhranjenije osobe, imaju niže serumske koncentracije hormona grelina (49). Teoretski, to može predstavljati adaptacijski fenomen u pretilih osoba koji smanjuje njihovu želju za hranom.

Analizom serumskih koncentracija hormona grelina u sve tri grupe bolesnika prvih šest mjeseci liječenja različitim metodama u svim mjernim točkama po studijskom protokolu (početna koncentracija, nakon 1. mjeseca, nakon 3. mjeseca, nakon 6. mjeseca) postoji statistički značajna razlika koja je prisutna i unutar same skupine bolesnika liječenih intragastričnim balonom i vrpcom. S druge strane, analizom dinamike promjena serumskih koncentracija hormona grelina kroz sve mjerne točke praćenja bolesnika po studijskom protokolu, u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, vrpcom i resekcijom postoji statistički značajna razlika: između početnih koncentracija (0 mj.) i 1 mjeseca liječenja, između 0 mj. i 12 mj. liječenja, te između 6 do 12 mj. liječenja.

Navedene razlike serumskih koncentracija grelina nisu nas iznenadile s obzirom na značajno različite njihove početne koncentracije između triju skupina bolesnika, a koje su nužno uvjetovale daljnje značajne razlike, a poglavito kada smo te promjene koncentracija povezali s promjenama tjelesne težine koje su se upravo najviše promijenile u tim vremenskim intervalima.

U bolesnika liječenih intragastričnim balonom vidljiv je rast vrijednosti grelina prvih šest mjeseci s time da je najveći rast zabilježen prvih mjesec dana, uz kontinuirani pad po vađenju balona, kao i u studiji Konopko-Zubrzycka i sur (105).

U bolesnika liječenih vrpcom vidljiva je jasna tendencija rasta vrijednosti grelina cijelo vrijeme praćenja bolesnika, s time da je najveći porast zabilježen nakon godinu dana liječenja, odnosno između 6. i 12. mjeseca liječenja.

U bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca nije izmjerena niti jedna statistički značajna razlika promjene grelina, niti u jednoj točki po studijskom protokolu, iako je u i njih vidljiva

tendencija pada serumskih koncentracija grelina, s time da je najveći pad mjesec dana po operaciji.

Ono što nas je najviše iznenadilo jest da nismo imali očekivani statistički značajan promptni pad grelina u bolesnika operiranih »sleeve« resekcijom u serumskim koncentracijama, a niti u dinamici njihovih promjena, iako je pad koncentracije bio najveći prvih mjesec dana po operaciji. To smo, naime, očekivali s obzirom na ranije objavljene studije koje većinom govore o njegovom značajnom padu po navedenom zahvatu (128, 129, 132, 169). To možemo objasniti uvijek prisutnim manjim individualnim varijacijama navedenog kirurškog zahvata, iako je važno napomenuti da je sve naše bolesnike operirao isti barijatrijski kirurg, te smo samim time uklonili dodatni utjecaj intraindividualnih varijacija, te da su svi bolesnici imali širinu »bougie 36 - French« kao i u većine publiciranih studija (146). Drugi razlog kojim možemo spekulirati je volumen reseciranog želuca koji nismo analizirali našom studijom, a koji varira po drugim autorima od 500 do 1000cm³, a samim time ovisno o veličini reseciranog želuca zasigurno doprinosi i padu grelina (129). Na kraju, nikako ne smijemo zaboraviti i kompenzatorno lučenje grelina iz preostalog dijela želuca, kao i onog »vanželučnog« porijekla iz nižih dijelova gastrointestinalnog trakta.

Zaključno, postoji jasna razlika u kretanju serumskih koncentracija hormona grelina između bolesnika liječenih intragastričnim balonom, »sleeve« resekcijom želuca i želučanom vrpcom kroz cijeli studijski protokol, no ona je bila na granici statističke značajnosti. Statistički značajne su promjene serumske koncentracije hormona grelina tijekom praćenja bolesnika operiranih različitim kirurškim metodama (resekcija, vs. vrpca).

Analizom serumskih koncentracija hormona leptina u sve tri grupe bolesnika prvih šest mjeseci liječenja različitim metodama, u svim mjernim točkama po studijskom protokolu postoji statistički značajna razlika koja je prisutna i unutar same skupine bolesnika liječenih intragastričnim balonom, vrpcom i resekcijom.

S druge strane, analizom dinamike promjena serumskih koncentracija hormona leptina kroz sve mjerne točke praćenja bolesnika liječenih intragastričnim balonom, kirurškom vrpcom i resekcijom postoji statistički značajna razlika: između početnih vrijednosti (0 mj.) i 1 mjeseca liječenja, te između 0 mj. i 6 mj. liječenja.

Navedene razlike serumskih koncentracija, te njihova dinamika promjena, uvjetovana je isto kao i kod grelina njihovim početnim vrijednostima. No, za razliku od grelina, gdje su početne serumske koncentracije bile u okviru očekivanih, odnosno značajno niže u debljih kirurških bolesnika, početne serumske koncentracije leptina su bile značajno više u bolesnika liječenih intragastričnim balonom (26,9 ng/ml), vs. kirurškim (15,2 ng/ml), a što nas je malo iznenadilo s obzirom na njihovu manju početnu tjelesnu težinu, odnosno broj masnih stanica kao glavnog izvora secerniranog leptina.

Dodatno analizirajući skupinu kirurških bolesnika ustanovili smo da su svi kirurški bolesnici prije zahvata recentno bili izvrgnuti opetovanim »rigoroznim« hipokalorijskim redukcijskim dijetama, farmakoterapiji ili intragastričnom balonu s gubitkom tjelesne težine, a samim time i smanjenju koncentracije leptina (171).

U bolesnika liječenih intragastričnim balonom imali smo jasnu tendenciju pada koncentracije leptina kroz cijelo vrijeme praćenja bolesnika, čak usprkos djelomičnom povratku tjelesne težine u nekih bolesnika po njegovom vađenju.

To što još jednom potvrđuje povoljan utjecaj balona na metabolički profil kroz barem 12 - 18 mjeseci.

Također, tendencija kontinuiranog pada leptina sa statistički značajnim promjenama serumskih koncentracija prisutna je bila u svim mjernim točkama po studijskom protokolu za obje kirurške metode.

U skladu s tim rezultatima ne iznenađuje nas da analizom prosječnih serumskih koncentracija leptina kroz cijeli studijski period praćenja bolesnika ne postoji značajna razlika u njihovoj dinamici promjena između svih triju metoda jer koncentracije leptina padaju bez obzira na metodu liječenja.

Najintrigantnija je bila analiza promjena serumskih koncentracija grelina i leptina u ovisnosti o gubitku tjelesne težine.

U bolesnika liječenih intragastričnim balonom nije nađena statistički značajna povezanost promjena serumskih vrijednosti hormona grelina s promjenom tjelesne težine.

Promjene serumskih koncentracija hormona grelina po terapiji intragastričnim balonom nisu se smanjile s gubitkom tjelesne težine kao u studiji Miona i sur. (103), nego su se naprotiv ponašale kao i u zadnjoj objavljenoj studiji Konopko-Zubrzyckai sur. (105).

S obzirom da je našom studijom obuhvaćen dosad najveći broj pretilih bolesnika liječenih BIB-om kojima su analizirane hormonske promjene grelina i leptina, dodatno analizirajući posebno skupinu nemorbidno ($ITM < 40 \text{ kg/m}^2$) pretilih 19 bolesnika s intragastričnim balonom, kao što je bilo u studiji Miona i sur. (103), i morbidno pretilu ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$) skupinu od 24 bolesnika, kao što je bilo u studijama Martinez-Brocca (104) i Konopko-Zubrzycka i sur. (105), dobili smo u nemorbidno pretilih bolesnika ($ITM < 40 \text{ kg/m}^2$) statistički značajne promjene serumskih koncentracija hormona grelina u prvih šest mjeseci liječenja za razliku od morbidno pretilih bolesnika ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$) čije promjene nisu bile statistički značajne. U nemorbidno pretilih prvih 3 mjeseca postoji jasan trend rasta grelina, a nakon toga dolazi do njegovog pada do vađenja balona. U morbidno pretilih tendencija promjena je ista, samo što su promjene koncentracija hormona grelina manje izražene. Nakon vađenja balona vrijednost grelina je padala bez obzira na početni ITM bolesnika. Kada smo analizirali povezanost koncentracije hormona grelina s gubitkom tjelesne težine, na naše iznenađenje nije bilo statistički značajne povezanosti s gubitkom tjelesne težine u nemorbidno pretilih bolesnika ($ITM < 40 \text{ kg/m}^2$), a s druge strane, u morbidno pretilih ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$) našli smo statistički značajnu povezanost gubitka tjelesne težine s promjenom koncentracije grelina samo u prvih mjesec dana liječenja. Iz tih podataka ne možemo nikako donijeti konačni zaključak o ulozi grelina u gubitku tjelesne težine u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, ali nam se ipak patofiziološki objašnjava etiologija puno boljeg terapijskog učinka intragastričnih balona u nemorbidno pretilih ($ITM < 40 \text{ kg/m}^2$) bolesnika, a što su zaključci više publiciranih studija (66, 90).

Istraživanjem smo pokazali da glavni mehanizam učinkovitosti intragastričnog balona nije direktno povezan s padom koncentracije grelina uslijed mehaničke kompresije balona na fundus želuca, kao što smo mi hipotetski prije našeg istraživanja smatrali, a povodeći se rezultatima Miona i sur. (103).

Balon, vjerojatno uz sekundarni hormonski efekt uslijed gubitka tjelesne težine, ima više čisto restriktivni model djelovanja zauzimajući volumen želuca, te dovodeći do mehaničke sitosti s posljedičnim manjim uzimanjem hrane i mršavljenja. Hormoni su, s druge strane, vrlo vjerojatno više odgovorni za vrlo brzi adaptacijski odgovor organizma s posljedičnim povratkom tjelesne težine nakon vađenja balona.

U naših bolesnika liječenih želučanom vrpcom postoji statistički značajna povezanost postotka izgubljene tjelesne težine (%LTW) s porastom serumskih koncentracija hormona grelina nakon godinu dana, a u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca postoji značajna povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) sa smanjenjem serumske koncentracije grelina nakon 6 i 12 mjeseci.

Dinamika promjena koncentracije hormona grelina po »sleeve« resekciji želuca i želučanoj vrpci bili su u statistički značajnim korelacijama s gubitkom tjelesne težine, odnosno kretale su se očekivano i u skladu s postavljenim hipotezama istraživanja i s ranije objavljenim studijama (128, 129, 132, 169, 172, 173).

Usprkos značajnim pozitivnim korelacijama gubitka tjelesne težine i različitim promjena grelina s različitim kirurškim tehnikama, ne možemo točno definirati ulogu grelina u gubitku tjelesne težine. Naprotiv, vrlo vjerojatno se samo radi o sekundarnom hormonskom efektu, a glavni, te u svakom slučaju učinkovitiji od intragastričnih balona, je čisto restriktivni model djelovanja onemogućavajući uzimanje hrane.

U naših bolesnika liječenih BIB-om postoji statistički značajna povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) sa smanjenjem serumske koncentracije hormona leptina nakon 6 mjeseci kao u studiji Konopko-Zubrzycka i sur. (105), te i nakon 6 mjeseci praćenja bolesnika po vađenju balona. Naime, smatra se da već relativno mali, s obzirom na početnu ekscernu težinu pretilih osoba, gubitak tjelesne težine od 5 do 10% ima prolongiran povoljan metaboličko/hormonski odgovor organizma.

U naših bolesnika liječenih kirurškim metodama također postoji statistički značajna povezanost postotka izgubljene početne tjelesne težine (%LTW) sa smanjenjem serumske vrijednosti leptina nakon 6 mjeseci, s time da je statistički značajna bila samo u bolesnika liječenih želučanom vrpcom nakon 12 mjeseci.

Navedene korelacije gubitka tjelesne težine s promjenama koncentracije hormona leptina možemo objasniti s početnim statistički značajno višim serumskim koncentracijama leptina u bolesnika liječenih intragastričnim balonom (26,9 ng/ml), vs. kirurškim bolesnicima (15,2 ng/ml). Naime, zbog nižih početnih serumskih koncentracija hormona leptina u kirurških bolesnika, te manjeg uzorka bolesnika operiranih resekcijom, vs. vrpcom, vs. balonom, nismo dobili statistički značajnu pozitivnu korelaciju gubitka tjelesne težine s promjenama koncentracije leptina u bolesnika operiranih »sleevom«, iako je tendencija bila pozitivna.

Zaključno, za razliku od varijabilnog kretanja serumskih koncentracija hormona grelina, ovisno o metodi liječenja pretilosti, hormon leptin ima sklonost pada koncentracije s gubitkom tjelesne težine bilo kojom metodom liječenja pretilosti. (169, 174).

Leptin i inzulin/C-peptid su hormoni koji sudjeluju u dugoročnoj regulaciji uzimanja hrane, te kontroli energetske homeostaze. Inzulin stimulira produkciju leptina iz masnog tkiva, većinom preko ulaska glukoze u stanicu i njezina metabolizma (175), tako da je bila očekivana povezanost pada koncentracije hormona leptina i inzulina/C-peptida u serumu bolesnika po gubitku tjelesne težine. Takvu pozitivnu korelaciju pada serumskih koncentracija inzulina i leptina dobili smo u bolesnika liječenih kirurškim metodama nakon 12 mjeseci. Isto tako dobili smo statistički značajnu povezanost pada serumskih koncentracija hormona leptina i C-peptida u bolesnika nakon 12 mjeseci liječenja kirurškim metodama, a što su sve rezultati u skladu s literaturom (176 - 178).

Poznata je negativna korelacija između koncentracije grelina i tjelesne težine. Smanjena koncentracija grelina u pretilih osoba vjerojatno je kompenzacija za njihovu pozitivnu energetske bilancu ili to može predstavljati adaptacijski fenomen u pretilih osoba koji smanjuje njihovu želju za hranom (49, 55). To smo i mi potvrdili u našem istraživanju. Ono što je intrigantno, a do sada je samo u jednoj studiji istraživano, je pitanje jesu li početne visoke serumske vrijednosti hormona grelina prediktor terapijskog odgovora određene metode liječenja pretilosti. Naime, 2006. god. Busetto i sur. (179) izdvojili su, na svojem uzorku u 113 pretilih bolesnika s ugrađenom želučanom vrpcom, 16 bolesnika s visokom početnom vrijednošću grelina. Podjeli su ih u dvije skupine i pratili kroz dvije godine, te nisu našli statistički značajnu razliku u terapijskom odgovoru i komplikacijama. Vrlo spekulativna je etiologija povišenih vrijednosti grelina u pretilih osoba, ona naime može biti etiološka zbog recentne dijete prije zahvata, a što najčešće nije slučaj (49), može biti konstitutivna u pojedinca na genetskoj osnovi (180), posljedica farmakoterapije antidepresivima (181), a najčešće je nepoznata etiologija. Zanimljivo je da bolesnici s Prader-Willijevim sindromom s genetskom osnovom debljine imaju stalnu »hipergrelinemiju" uz čestu potrebu za hranom, uz slabi terapijski odgovor na barijatrijske restriktivne procedure (182 - 184).

Našim istraživanjem potvrdili smo našu pretpostavku da će bolesnici s visokim početnim vrijednostima grelina biti dobri kirurški kandidati. Naime, dobili smo statistički značajnu povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) nakon 12 mjeseci liječenja kirurškim metodama o početnim serumskim vrijednostima grelina. Veza je pozitivna, što znači da je uz veće početne vrijednosti grelina vezan veći gubitak tjelesne težine u bolesnika liječenih kirurškim metodama. Analizom po kirurškim metodama dobili smo da postoji statistički značajna povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) i početnih serumskih vrijednosti hormona grelina nakon 6 mjeseci i nakon 12 mjeseci liječenja »sleeve« resekcijom želuca.

Veza je pozitivna, što znači da je uz veće početne vrijednosti grelina vezan veći gubitak tjelesne težine u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca.

Ista korelacija nije nađena u bolesnika liječenih želučanom vrpcom.

S druge strane, u bolesnika liječenih intragastričnim balonom na granici statističke značajnosti je negativna ovisnost postotka izgubljene početne tjelesne težine (%LTW) i početnih vrijednosti hormona grelina nakon 6 mjeseci.

Veza je negativna, što znači da je uz veće početne vrijednosti grelina vezan manji gubitak tjelesne težine u bolesnika liječenih intragastričnim balonom.

To znači da ukoliko su početne serumske koncentracije hormona grelina u serumu visoke, optimalna metoda liječenja pretilosti je kirurška »sleeve« resekcija želuca, odnosno ti bolesnici nisu dobri kandidati za liječenje pretilosti intragastričnim balonom...

Bez obzira na naše vrlo ohrabrujuće i do sada literaturno neobjavljene rezultate, svjesni smo limita naše studije zbog nerandomiziracije i »relativno« malog broja bolesnika. Ulogu grelina u uspjehu različitih metoda liječenja pretilosti svakako treba dalje istraživati multicentričnim randomiziranim studijama uključivanjem većeg broja bolesnika.

Naime, usprkos do sada brojnim objavljenim studijama, koje su bile različitog protokola uključivanja bolesnika, metoda liječenja, vremena i načina praćenja, ne treba nas čuditi da su i rezultati, te zaključci dosta različiti.

Najnovije studije govore u prilog da različiti crijevni hormoni uz »inkretinski učinak« imaju i glavnu ulogu u regulaciji apetita. Ipak, hipoteza da grelin može imati ulogu u učinkovitosti metaboličke, tj. barijatrijske kirurgije bila je ključna za razvoj tog područja. Gubitak tjelesne težine uz remisiju šećerne bolesti tipa II, koja se vidi nakon barijatrijskih zahvata, ne povezuje se više isključivo uz čistu restrikciju ili malabsorpciju hrane.

Daljnja se istraživanja moraju fokusirati uz grelin i *Helicobacter pylori*, i na neke nove potencijalne hormonalne interakcije, uz širenje daljnjih spoznaja hormonalnih/metaboličkih promjena nakon raznih metoda liječenja debljine, da bi se onda pokušao utvrditi njihov točan mehanizam djelovanja.

To bi nam definitivno otvorilo nove poglede u još »mračnom« tunelu spoznaja o debljini.

6. ZAKLJUČAK

1.) **Barijatrijske kirurške procedure (želučana vrpca i »sleeve« resekcija želuca) su po svim najvažnijim antropometrijskim varijablama za procjenu uspješnosti (%LTW, Δ ITM, %EWL, %EBL) statistički značajno ($p < 0,0001$) učinkovitije metode liječenja pretilosti od intragastričnih balona.**

2.) **Barijatrijske kirurške procedure (želučana vrpca i »sleeve« resekcija želuca) su statistički značajno ($p < 0,05$) učinkovitije metode i po učinku na metaboličke varijable od intragastričnih balona poboljšavajući određene metaboličke parametre: (\downarrow trigliceride; \uparrow HDL; \downarrow AST; \downarrow ALT; \downarrow GGT; \downarrow GUK; \downarrow HBA1c).**

3.) **Intragastrični balon i barijatrijske kirurške procedure su dobro podnošljive i sigurne metode liječenja pretilosti.** Bolesnici liječeni intragastričnim balonom imali su rane nuspojave, očekivane pojavnosti (4,5 - 66%), a vezane uz samu prilagodbu želuca na strano tijelo. Bolesnici liječeni kirurškim metodama imali su također rane (do 4,8%), a i kasne komplikacije očekivane pojavnosti (do 20%). Niti s jednom metodom nismo imali ozbiljne komplikacije, niti smrtne ishode.

4.) **Morbidno pretili bolesnici ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$) liječeni kirurškim metodama, u odnosu na one liječene intragastričnim balonom, imali su statistički značajno ($p < 0,0001$) veći postotak izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL), kao najvažnije varijable za procjenu uspješnosti liječenja. Ista je razlika potvrđena samo u bolesnicima ženskoga spola, a što je bilo i za očekivati s obzirom na veći broj pretilih bolesnika liječenih bilo kojom metodom.**

5.) **Ne postoji statistički značajna ($p = 0,1699$) povezanost dobi bolesnika i uspješnosti određene metode.**

6.) **Postoji jasna razlika u kretanju serumskih koncentracija hormona grelina između bolesnika liječenih intragastričnim balonom, »sleeve« resekcijom želuca i želučanom vrpcom kroz cijeli studijski protokol, no ona je na granici statističke značajnosti ($p=0,503$).**

Statistički su značajne ($p = 0,0237$) promjene koncentracija hormona grelina tijekom praćenja bolesnika operiranih različitim kirurškim metodama (»vrpca«, vs. »resekcija).

Koncentracije hormona grelina po »sleeve« resekciji želuca su padale, a po želučanoj vrpci i za vrijeme terapije intragastričnim balonom rasle.

Istraživanjem smo pokazali da glavni mehanizam učinkovitosti intragastričnog balona nije direktno povezan s mehaničkom kompresijom balona na fundus želuca, gdje se proizvodi najviše grelina.

7.) **U bolesnika liječenih intragastričnim balonom ne postoji statistička značajna ($p=0,7232$) povezanost gubitka tjelesne težine s promjenama serumskih koncentracija grelina.**

Dodatno analizirajući promjene koncentracija hormona grelina u nemorbidno pretilih bolesnika s intragastričnim balonom ($ITM < 40 \text{ kg/m}^2$), dobili smo statistički značajne

(FRIDMAN ANOVA $p = 0,0002$) promjene koncentracije prvih šest mjeseci, i to tako da u prva tri mjeseca koncentracije hormona grelina u serumu rastu, a onda počinju padati. S druge strane, u morbidno pretilih bolesnika s intragastričnim balonom ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$) promjene u koncentraciji grelina u serumu nisu bile statistički značajne, iako i u njih postoji ista dinamika promjena. Nakon vađenja balona koncentracija grelina padala je bez obzira na početni indeks tjelesne mase (ITM).

U bolesnika liječenih želučanom vrpcom postoji statistički značajna ($p = 0,0209$) povezanost postotka izgubljene tjelesne težine (%LTW) s porastom serumske koncentracije grelina nakon godinu dana.

U bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca postoji statistički značajna ($p = 0,0269$) povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) sa smanjenjem serumske koncentracije grelina nakon 6 mjeseci, kao i nakon godinu dana ($p = 0,0014$).

8.) U bolesnika liječenih intragastričnim balonom postoji statistički značajna povezanost postotka izgubljene tjelesne težine (%EWL) sa smanjenjem serumske koncentracije hormona leptina nakon 6 mjeseci ($p = 0,0264$), kao i nakon 6 mjeseci praćenja bolesnika po vađenju balona ($p = 0,0136$). U bolesnika liječenih kirurškim metodama postoji statistički značajna povezanost postotka izgubljene početne tjelesne težine (%LTW) sa smanjenjem serumske koncentracije hormona leptina nakon 6 mjeseci ($p = 0,0499$), s tim da je statistička značajnost ($p = 0,0320$) zabilježena samo u bolesnika liječenih želučanom vrpcom i to nakon 12 mjeseci.

Navedene promjene koncentracije hormona leptina možemo objasniti s početnim statistički značajno ($p < 0,0001$) višim serumskim koncentracijama u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, u odnosu na kirurške bolesnike.

Za razliku od serumske koncentracije hormona leptina, koji ima sklonost pada s gubitkom tjelesne težine, bilo kojom metodom liječenja pretilosti, kretanje serumskih koncentracija hormona grelina je varijabilno, odnosno ovisno o metodi liječenja pretilosti.

9.) Postoji statistički značajan ($p = 0,0103$) veći pad serumske koncentracije hormona leptina nakon 6 mjeseci u nemorbidno pretilih bolesnika ($ITM < 40 \text{ kg/m}^2$) liječenih intragastričnim balonom u odnosu na bolesnike liječene kirurškim metodama.

10.) **Postoji statistički značajna ($p = 0,0386$) povezanost pada serumskih koncentracija hormona leptina i C-peptida u bolesnika liječenih kirurškim metodama nakon 12 mjeseci.**

Postoji statistički značajna ($p = 0,0343$) povezanost porasta serumskih koncentracija hormona leptina i C-peptida u bolesnika 6 mjeseci po završetku liječenja intragastričnim balonom.

Multivarijantnom analizom dokazane su povezanosti postotka gubitka ekscerne tjelesne težine (%EWL) s promjenama serumskih koncentracija hormona leptina, inzulina i C-peptida nakon 6 i 12 mjeseci liječenja te da postoji statistički značajna povezanost postotka izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) s promjenom koncentracije leptina nakon 6

mjeseci (**p = 0,0352**) i nakon 12 mjeseci (**p = 0,0139**) u bolesnika liječenih intragastričnim balonom, te statistički značajna (**p = 0,0387**) povezanost postotka izgubljene ekscesne tjelesne težine (%EWL) s promjenom koncentracije leptina nakon 12 mjeseci u bolesnika liječenih želučanom vrpcom. Utjecaj inzulina i C-peptida na postotak gubitka ekscesne tjelesne težine nije bio statistički značajan.

11.) Postoji statistički značajna povezanost početnih serumskih koncentracija hormona grelina i postotka izgubljene ekscesne tjelesne težine (%EWL) nakon 6 mjeseci (**p = 0,0010**) i nakon 12 mjeseci (**p = 0,0009**) u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca. Veza je pozitivna, što znači da je **uz veće početne serumске koncentracije hormona grelina vezan veći gubitak tjelesne težine u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca.**

12.) U bolesnika liječenih intragastričnim balonom na granici statističke značajnosti ($p=0,0574$) je negativna ovisnost početnih serumskih koncentracija hormona grelina i postotka izgubljene početne tjelesne težine (%LTW) nakon 6 mjeseci. Veza je negativna, što znači da je **uz veće početne serumске koncentracije hormona grelina vezan manji gubitak tjelesne težine u bolesnika liječenih intragastričnim balonom.**

13.) Od tri ispitivane metode liječenja pretilosti »sleeve« resekcija želuca je najučinkovitija kroz cijeli vremenski period praćenja bolesnika uz najuži raspon vrijednosti gubitka tjelesne težine. Druga po učinkovitosti je želučana vrpca, a najmanje, najkraće učinkovit s najširim rasponom vrijednosti gubitka tjelesne težine je intragastrični balon.

14.) Nema statistički značajne razlike u serumskim koncentracijama hormona grelina na početku liječenja, kao niti u svim kasnijim mjerenjima po studijskom protokolu s obzirom na prisutnost infekcije *Helicobacter pylori*, bez obzira na početni indeks tjelesne mase (ITM), te bez obzira na metodu liječenja.

15.) U bolesnika liječenih intragastričnim balonom vidljiva je jasna tendencija povratka tjelesne težine u odnosu na gubitak do vađenja balona. Razlika u postotku izgubljene ekscesne tjelesne težine (%EWL) nakon 6 mjeseci po vađenju intragastričnog balona bila je na granici statističke značajnosti ($p = 0,0524$). Od početnih bolesnika liječenih intragastričnim balonom ukupno smo imali 86% u praćenju nakon 6 mjeseci, a od toga 9% ih je po vađenju balona operirano barijatrijskim zahvatom.

7. SAŽETAK

Uvod: Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je pretilost globalnom epidemijom 21. st. Glavnu ulogu u homeostazi tjelesne težine i energetskeg metabolizma imaju hormoni i neuroendokrini sustav. Dva najvažnija hormona koja se istražuju u tom pogledu su grelin i leptin, poznati tek posljednjih desetak godina s kontraregulatornim ulogama u energetskeg homeostazi pulsatilno se otpuštajući, ovisno o ciklusima gladovanja i sitosti. Liječenje debljine intragastričnim balonom postaje sve popularnija semi-invazivna endoskopska metoda liječenja pretilosti koja se primjenjuje nakon neuspjeha medikamentoznog, a prije invazivnog kirurškog. Istraživanja promjene koncentracije grelina, u odnosu na gubitak tjelesne težine, posredovana intragastričnim balonima su oskudna, za razliku od brojnih u barijatrijskoj kirurgiji.

Cilj rada: U prospektivnom istraživanju analizirati učinkovitost, podnošljivost i sigurnost liječenja pretilosti primjenom intragastričnog balona (BIB), želučanom vrpcom i «sleeve» resekcijom želuca. U odnosu na spol, dob i kategoriju pretilosti usporediti promjenu serumskih koncentracija grelina i leptina s gubitkom tjelesne težine, te prikazati relativne učinkovitosti ispitivanih metoda. Pratiti dugoročni uspjeh po terapiji BIB-om. Analizirati povezanost serumskih koncentracija regulatornih peptida sitosti (inzulin/C-peptid) i leptina, ovisno o gubitku tjelesne težine. Istražiti moguću povezanost infekcije *Helicobacter pylori*, koncentracije hormona grelina i stupnja pretilosti.

Hipoteza istraživanja je bila da se ovisno o serumskoj koncentraciji hormona grelina i leptina može procijeniti uspješnost terapijskog odgovora ispitivanim metodama.

Ispitanici i metode: U studiju je uključeno 80 bolesnika (17♂, 63♀) s ITM ≥ 35 kg/m² uz komorbiditet debljine, odnosno ITM > 40 kg/m² koji su zadovoljili kriterije za liječenje intragastričnim balonom ili kirurškim barijatrijskim procedurama. Od toga 44 bolesnika (8♂;36♀) liječeno je intragastričnim balonom, te 36 kirurškim metodama (21 želučanom vrpcom (5♂;16♀), 15 «sleeve» resekcijom želuca (4♂;11♀)). Svim bolesnicima učinjen je internistički pregled uz ispitivanje parametara antropometrije, demografije, te obiteljskog herediteta. Učinjena je ciljana gastroenterološka, endokrinološka i psihološka obrada, a po potrebi pregled kirurga. Tijekom studije, u definiranim vremenskim odsječcima učinjeni su kontrolni pregledi (početak 0 mj.; 1 mj.; 3 mj.; 6 mj.; 7 mj.; 12 mj. 18/24 mj.) koji su uključivali pregled specijaliste, uzv abdomena i laboratorijske pretrage: biokemijske i hormonske (grelina, leptin, inzulin, C-peptid). Ispitivani parametri analizirani su prema kategorijama pretilosti nemorbidna (ITM < 40 kg/m²), vs. morbidna (ITM ≥ 40 kg/m²) i metodi liječenja.

Rezultati: Postotak izgubljene ekscerne tjelesne težine (%EWL) u svih bolesnika liječenih intragastričnim balonom (BIB) nakon 6 mjeseci liječenja bio je 31,8%, a analizirani odvojeno nemorbidno, vs. morbidno pretili dobili smo različitu učinkovitost %EWL: 35,45% u skupini (ITM < 40 kg/m²) i 27,64% u skupini (ITM ≥ 40 kg/m²), bez statističke značajnosti. Zbirno gledajući, BIB je bio učinkovit u 77,3%. %EWL u bolesnika operiranih barijatrijskim procedurama nakon 18 mjeseci liječenja bio je 65,2%. Odvojeno analiziran po procedurama %EWL (želučanom vrpcom, vs. »sleeve« resekcijom želuca) nakon 6. mj. liječenja bio je 43,8%, vs. 50,8%, nakon 12. mj. 47,8%, vs. 58,9%, nakon 18 mj. 61,5%, vs. 72,8%.

Bolesnici liječeni kirurškim metodama imali su statistički značajno u svim antropometrijskim varijablama i prema većini metaboličkih parametara bolju učinkovitost u odnosu na bolesnike liječene intragastričnim balonom. Od tri ispitivane metode »sleeve« resekcija želuca je najučinkovitija, a druga po učinkovitosti je želučane vrpca, statistički značajno za ženski spol, a bez korelacije za dob. U bolesnika liječenih BIB-om uočena je tendencija povratka izgubljenih kilograma nakon vađenja balona. Postoji razlika u kretanju serumskih koncentracija hormona grelina između bolesnika liječenih intragastričnim balonom, resekcijom i vrpcom kroz cijelo vrijeme trajanja studije. Nije uočeno statistički značajnih razlika u serumskim koncentracijama hormona grelina na početku liječenja, kao niti u svim kasnijim mjerenjima s obzirom na prisutnost infekcije *Helicobacter pylori*, bez obzira na početni indeks tjelesne mase (ITM), te bez obzira na metodu liječenja. Koncentracije grelina su nakon »sleeve« resekcije želuca padale, a po terapiji vrpcom i balonom rastle. U bolesnika liječenih balonom nije bilo značajne povezanosti gubitka tjelesne težine i promjena koncentracije grelina. U nemorbino pretilih bolesnika s BIB-om zabilježene su značajne promjene koncentracije grelina u prvih šest mjeseci, dok u morbidno pretilih nisu. Nakon vađenja BIB-a koncentracija grelina je padala bez obzira na početni ITM. U bolesnika liječenih vrpcom postoji značajna povezanost postotka izgubljene početne tjelesne težine (%LTW) s porastom koncentracije grelina nakon godinu dana, a u »sleeve« resekiranih povezanost %EWL sa smanjenjem njegove koncentracije nakon 6 i 12 mjeseci. U bolesnika liječenih BIB-om bila je značajna povezanost %EWL sa smanjenjem koncentracije leptina nakon 6 mj., kao i nakon 6 mj. po vađenju. U bolesnika liječenih kirurškim metodama nađena je značajna povezanost %LTW sa smanjenjem koncentracije leptina nakon 6 mj., s time da je značajnost zabilježena samo u bolesnika liječenih vrpcom. Značajna povezanost pada koncentracije hormona leptina i C-peptida u bolesnika liječenih kirurškim metodama prisutna je i nakon 12 mjeseci, dok je za iste varijable značajna povezanost s porastom 6 mj. po završetku liječenja BIB-om. Uočena je značajna povezanost početnih serumskih koncentracija hormona grelina i %EWL nakon 6 i 12 mj. u bolesnika liječenih »sleeve« resekcijom želuca. Pronađena je obrnuto proporcionalna ovisnost početnih serumskih koncentracija hormona grelina i %LTW nakon 6 mj. liječenja balonom.

Zaključak: Intragastrični balon i barijatrijske kirurške procedure: »sleeve« resekcija želuca i želučana vrpca su dobro podnošljive i sigurne metode liječenja pretilosti. »Sleeve« resekcija želuca je najučinkovitija po svim antropometrijskim i većini metaboličkih varijabli, a nešto manje učinkovita je želučana vrpca. Intragastrični balon ima povoljan prolazan učinak na gore navedene ispitivane varijable s tendencijom povratka tjelesne težine po njegovom vađenju. Za razliku od varijabilnog kretanja serumskih koncentracija hormona grelina ovisno o metodi liječenja, koncentracije leptina padaju s gubitkom tjelesne težine bilo kojom metodom liječenja. Našim istraživanjem pokazali smo da je uz početne visoke serumske koncentracije hormona grelina optimalna metoda liječenja pretilosti Kirurška »sleeve« resekcija želuca, odnosno ti bolesnici nisu dobri kandidati za liječenje pretilosti intragastričnim balonom. Buduća multicentrična istraživanja trebala bi se fokusirati uz grelin i na neke nove potencijalne hormonalne interakcije.

8. SUMMARY

Introduction: World Health Organization pronounced the global epidemic of obesity in the 21st century. Body weight regulation and energy balance are dominantly mediated by interactions of hormones and neuroendocrine factors. In the last decade ghrelin and leptin were found to be the two most important hormonal representatives for pathophysiology of obesity. Concentration pulses of those two hormones were found to be of inversely reciprocal manner in relation to hunger or conversely during satiety. Treating of obesity with minimally invasive endoscopic implantation of intragastric balloons becomes more and more popular option, indicated upon failure of conservative treatment and preceding the bariatric surgery. While abundantly covered in bariatric surgery, studies that investigate ghrelin behavior and roles in relation to body weight reduction by intragastric balloon are scarce.

Objectives: To prospectively analyze efficiency, tolerability and safety of obesity treatment by intragastric balloons, laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) and by laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG). Behavior of ghrelin and leptin in relation to body weight changes will be studied concerning age, gender and grade of obesity, along with evaluating relative efficiency scores related to each method. Efficiency of BIB will be monitored during the long term follow up. The “satiety” peptides (insulin, c-peptide and leptin) concentrations will be assessed in accordance to body weight changes during treatment. Potential role of *Helicobacter pylori* infection in regard to ghrelin concentration or obesity grade will be appraised as well.

Hypothesis stated that efficiency of the applied treatment could be predicted by concentration of ghrelin and leptin.

Patients and methods: Study enrolled 80 addressees (17♂, 63♀) of BMI ≥ 35 kg/m² plus obesity comorbidity or BMI >40 kg/m² and meeting criteria of the treatment by intragastric balloons or bariatric surgery. BIB treatment was applied in 44 patients (8♂;36♀) while 36 were operated (21 LAGB (5♂;16♀) and 15 LSG (4♂;11♀)). Study protocol included medical history and assessment of anthropometric, demographic and hereditary factors in relation to obesity by internist. Subspecialized diagnostics included gastroenterologic, endocrinologic and psychology workup with occasional assessment by bariatric surgeon in particular cases. Study included periodic outpatient follow up (start-0 month;1 month; 3 months; 6 months; 7 months; 12 months; 18/24 months) by specialist, with abdominal ultrasound and laboratory tests; biochemical and hormonal (ghrelin, leptin, insulin, c-peptide). Studied parameters were assessed in relation to nonmorbid (BMI <40 kg/m²) vs. morbid (BMI ≥ 40 kg/m²) class of obesity and the treatment applied.

Results: Percentage excess weight lost (%EWL) in the BIB group after 6-month treatment period was 31,8%, without statistical significance between classified to nonmorbid vs. morbid 35,45% and 27,64% respectively. BIB was efficient in 77,3% of treated patients. The 18th month %EWL for patients that were operated was 65,2%. Further classification by type of procedure %EWL at 6th month was 43,8% vs. 50,8% for the lapbanding vs. sleeve resection, 12th month 47,8% vs. 58,9%, and in 18th month 61,5% vs. 72,8%. Treatment efficiency in manner of anthropometric variables and most of the metabolic laboratory parameters was

better with surgery than with BIB. The most efficient method was sleeve gastrectomy followed by adjustable lapband operation, with female gender being significant, without statistical correlations to age. Patients treated with BIB were prone to body weight re-gain. The differences in ghrelin concentrations were seen between BIB treatment and adjustable lap band operation during study follow up. Helicobacter pylori failed to show statistical significance in relation among concentrations of ghrelin at all monitored outpatient controls, initial BMI or treatment applied. Ghrelin decreased upon sleeve operation, and rose after the lap band operation or BIB treatment. BIB treatment weight loss failed to show correlation to ghrelin concentration. Nonmorbidly obese patients treated with BIB showed significant ghrelin change in the first 6-month treatment period, while morbidly obese group did not. Ghrelin levels decreased after BIB removal in all patients. Significant correlation of ghrelin increase to %LTW at 1 year after lapband operation was found, while group of patient with sleeve resection had correlation of %EWL to ghrelin decrease in 6th and 12th months. Patients treated with BIB had significant correlation of the %EWL to leptin decrease at 6th month and in 12th month. Change of leptin in relation to surgical procedure was significant in group of patients treated with adjustable lapband. Significant correlation of leptin and c-peptide decrease in surgically treated patients even after 12th month, while patients treated with BIB had elevation after the 6th month. Concentration of ghrelin and %EWL were significantly correlated at 6th and 12th months after sleeve resection. Inversely reciprocal relationship of initial ghrelin level and %LTW was seen in the initial 6 months period of BIB treatment.

Conclusion: BIB and bariatric sleeve gastrectomy or adjustable lapband operations are well tolerable and safe treatment options for dealing with obesity. Sleeve resection was the most efficient treatment option according to all anthropometric data and through most of the metabolic parameters, followed by adjustable lapband. BIB showed transient ameliorative effect on all studied parameters during treatment, with patient being prone to weight re-gain post removal. Ghrelin concentrations varied in relation to treatment method applied, while leptin levels decreased in relation to body weight reduction through all studied methods. Our study showed that patients with high initial ghrelin concentration were better suited candidates for the bariatric sleeve resection. Latter patients stood for the BIB treatment-resistant cases. Further multicentre studies might have focus on the other prospective neuro-endocrinologic interactions beyond the ghrelin.

9. LITERATURA

1. Jelčić J, Baretić M, Koršić M. 4. smjernice o dijagnostici i liječenju debljine. *Liječ Vjesn* 2010; 132: 269-71.
2. Fontaine KR, Redden DT, Wang C et al. Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA* 2003; 289:193-97.
3. Nebiolo PE, Bocchia P. Obesity. In: Parini U, Nebiolo PE, eds. *Bariatric Surgery*. Valle d' Aosta: Musumeci Editore, 2007: 3-31.
4. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva, WHO 2000
5. Ljubičić N. Nacionalni program kako spriječiti prekomjernu tjelesnu težinu, Republika Hrvatska Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, Zagreb, 2007.
6. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J et al. Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes* 2004; 28 (Suppl 3): S29-S36.
7. Waseem T, Mogensen KM, Lautz DB, Robinson MK. Pathophysiology of Obesity: Why surgery remains the most effective treatment. *Obes Surg* 2007; 17: 1389-98.
8. Kalra SP, Dube MG, Pu S et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20: 68 -100.
9. 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.
10. Druce MR, Small CJ, Bloom SR. Minireview: Gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004; 145: 2660-5.
11. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
12. Havel PJ. Leptin production and action: relevance to energy balance in humans: *Am J Clin Nutr.* 1998; 67: 355-6.
13. Sivitz WI, Walsh S, Morgan D, Donohoue P, Haynes W, Leibel RL. Plasma leptin in diabetic and insulin-treated diabetic and normal rats. *Metabolism* 1998; 47:584-91.
14. Havel PJ. Mechanisms regulating leptin production: implications for control of energy balance. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70: 305-6.
15. Havel PJ. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc.* 2000; 59: 359-71.
16. Coleman DL, Hummel KP. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol.* 1969; 217:1298-304.

17. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9: 294-8.
18. Harris RB, Martin RJ. Specific depletion of body fat in parabiotic partners of tube-fed obese rats. *Am J Physiol* 1984; 247: R380-6.
19. Wilson BE, Meyer GE, Cleveland JC Jr, Weigle DS. Identification of candidate genes for a factor regulating body weight in primates. *Am J Physiol* 1990; 259: R1148-55.
20. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.
21. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995 ; 269:546-9.
22. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-6
23. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
24. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*. 1996; 84: 491-5.
25. Baratta M. Leptin – from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit*. 2002; 8: RA282-92.
26. Webber J. Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2003; 62: 539-43.
27. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-71.
28. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23: 22-8.
29. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6.
30. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004; 50: 1511-25.
31. Rosická M, Krsek M, Matoulek M, Jarkovská Z, Marek J, Justová V, et al. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. *Physiol Res*. 2003;52: 61-6.

32. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-75.
33. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*. 1996; 45: 1455-62.
34. Schwartz MW, Baskin DG, Kaiyala KJ, Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 584-96.
35. Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science*. 1998; 280: 1378-83.
36. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med*. 1996; 2: 949-50.
37. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 3424-7.
38. 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.
39. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-61.
40. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2000; 346: 1623-30.
41. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4753-8.
42. Dornonville de la Cour C, Björkqvist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao CM, Chen D, et al. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul Pept*. 2001; 99:141-50.
43. Gokcel A, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Serin E, Ozer B, Ozsahin AK, et al. *Helicobacter pylori* has no effect on plasma ghrelin levels. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:423-6.
44. Murray CD, Kamm MA, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin for the gastroenterologist: history and potential. *Gastroenterology* 2003; 125: 1492-502.
45. Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, et al. Ghrelin – producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 2002; 23:531-6.

46. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML . Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-13.
47. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24: RC19-21.
48. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in human. *Diabetes.* 2001; 50: 1714-19.
49. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-9.
50. Salbe AD, Tschöp M, DeParigi A, Venti Ca, Tataranni PA. Negative relationship between fasting plasma ghrelin concentrations and ad libitum food intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2951-6.
51. Smith RG, Pong SS, Hickey G, Jacks T, Cheng K, Leonard R, et al. Modulation of pulsatile GH release through a novel receptor in hypothalamus and pituitary gland. *Recent Prog Horm Res.* 1996; 51: 261-85.
52. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight . *Physiol Behav* 2006; 89: 71-84.
53. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2984.
54. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin - 1. *Br J Pharmacol.* 2002; 136:1146-52.
55. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 240-4
56. 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.
57. 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.
58. Bagnasco M, Kalra PS, Kalra SP. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology* 2002; 143: 726-9.
59. Cummings DE, Foster KE. Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. *Gastroenterology* 2003; 124:1532-5.

60. Jovanović Z, Crncević-Orlić Z, Stimac D, Kokić S, Persić V, Ruzić T. Effects of obesity reduction on cardiovascular risk factors: comparison of individual and group treatment-substudy of the Croatian Healthy Weight Loss Programme. *Coll Antropol.* 2009; 33: 751-7.
61. 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.
62. 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.
63. Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R. Pharmacological therapy of obesity. *G Ital Cardiol (Rome)* 2008; 9: 83S-93S.
64. 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.
65. Genco A, Bruni T, Doldi SB, Forestieri P, Marino M, Busetto L, et al. Bioenterics Intragastric Balloon: The Italian Experience with 2515 Patients. *Obes Surg* 2005; 15: 1161-4.
66. Nikolic M, Mirosevic G, Ljubicic N, Boban M, Supanc V, Pezo Nikolic B, et al. Obesity Treatment Using a Bioenterics Intragastric Balloon (BIB) - Preliminary Croatian Results. *Obes Surg.* 2010 Mar 30. [in press].
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. MacDonald KG Jr. The role of open bariatric surgery. 2004 ABS Consensus Conference. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1:301-3.
71. 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
72. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA* 2002; 288: 2793-96.
73. Carlson MJ, Cummings DE. Prospects for an anti-ghrelin vaccine to treat obesity. *Mol Interv.* 2006; 6: 249-52.

74. Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA, Chang J, Otsuji J, Inoue K, et al. Vaccination against weight gain. 2006; 103:13226-31.
75. Mantzoros CS, Flier JS. Editorial: leptin as a therapeutic agent-trials and tribulations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4000-2.
76. Mathus Vliegen EMH. Intra-gastric balloon treatment for obesity: What does it really offer. *Dig Dis* 2008; 26:40-44.
77. Nieben OG, Harboe H. Intra-gastric ballon as an artificial bezoar for the tretment of obesity. *Lancet* 1982; 1 : 198-9.
78. Davies IJ. Hairballs or haircasts of stomach and gastrointestinal tract. *Lancet* 1921: 791-95.
79. DeBakey M, Ochsner A. Bezoars and concretions. A comprehensive review of the literature with an analysis of 303 collected cases and a presentation of 8 additional cases. *Surgery* 1938; 4: 934-63 and *Surgery* 1939; 5: 132-60.
80. Lal MM, Dhall JC. Trichobezoar: a collective analysis of 39 cases from India with a case report. *Indian Pediat* 1975; 4: 351-53.
81. Garren L. Garren Gastric bubble. *Bariatr Surg* 1985; 3:14-15.
82. Gostout CJ, Rajan E. Endoscopic treatments for obesity: past, present and future. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34: 143-50.
83. Schapiro M, Benjamin S, Blackburn G, Frank B, Heber D, Kozarek R, et al. Obesity and the gastric balloon: a comprehensive workshop. Tarpon Springs, Florida, March 19-21, 1987. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 323-27.
84. Favretti F, Mazrizio DL, Segato G, Busetto L, Bortolozzi E, Magon A., et al. The BioEnterics intra-gastric 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.
85. Genco A, Cipriano M, Bacci V, Maselli R, Paone E, Lorenzo M, et al. Intra-gastric balloon followed by diet vs intra-gastric ballon followed by another ballon: a prospective study on 100 patients. *Obes Surg*. 2010; 20: 1496-500.
86. Lopez-Nava G, Rubio MA, Prados S, Pastor G, Cruz MR, Companioni E, et al. BioEnterics(R) Intra-gastric Balloon (BIB(R)). Single Ambulatory Center Spanish Experience with 714 Consecutive Patients Treated with One or Two Consecutive Balloons. *Obes Surg* 2010. Mar 20. [in press] .
87. Coskun H, Bostanci O, Dilege E, Bozbora A. BioEnterics intra-gastric ballon: clinical outcomes of the first 100 patients-a Turkish experience. *Obes Surg*. 2008; 18:1154-6.
88. Engert RB, Weiner R, Weiner S, Matkowitz R, Göttig S, Daskalakis M. The gastric balloon-a retrospective cohort analysis of 634 patients. *Obes Facts*. 2009;1:24-6.

89. Imaz I, Martinez-Cervell C, Garcia-Alvarez EE, Sendra-Gutiérrez JM, González-Enriquez J. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta analysis. *Obes Surg.* 2008; 18: 841-6.
90. Dumonceau JM. Evidence-based review of the Bioenterics intragastric balloon for weight loss. *Obes Surg.* 2008; 18: 1611-7.
91. Roman S, Napoleon B, Mion F, Bory RM, Guyot P, D'Orazio H, et al. Intragastric balloon for »non morbidly« obesity: a retrospective evaluation of tolerance and efficacy. *Obes Surg* 2004; 14: 539-44.
92. Al-Momen A, El-Mogy I. Intragastric balloon for obesity: a retrospective evaluation of tolerance and efficacy. *Obes Surg.* 2005;15:101-5.
93. Al Kahtani K, Khan MQ, Helmy A, Al Ashgar H, Rezeig M, Al Quaiz M, et al. Bio-enteric intragastric balloon in obese patients: a retrospective analysis of King Faisal Specialist Hospital experience. *Obes Surg* 2010; 20: 1219-26.
94. Ohta M, Kitano S, Kai S, Shiromizu A, Eguchi H, Endo Y, et al. Initial Japanese experience with intragastric balloon placement. *Obes Surg.* 2009; 19: 791-5.
95. Herve J, Wahlen CH, Schaecken 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.
96. Doldi SB, Micheletto G, Di Prisco F, Zappa MA, Lattuada E, Reitano M. Intragastric balloon in obese patients. *Obes Surg.* 2000;10:578-81.
97. Loffredo A, Cappuccio M, De Luca M, de Werra C, Galloro G, Naddeo M., et al. Three years experience with the new intragastric balloon, and a preoperative test for success with restrictive surgery. *Obes Surg.* 2001; 11:330-3
98. Busetto L, Segato G, De Luca M, Bortolozzi E, MacCari T, Magon A, et al. Preoperative weight loss by intragastric balloon in super-obese patients treated with laparoscopic gastric banding: a case-control study. *Obes Surg.* 2004;14:671-6.
99. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V, Giuffré M, Fonderico C, Capece G. Is bariatric surgery necessary after intragastric balloon treatment?. *Obes Surg.* 2006 ;16:1135-7.
100. Dastis NS, François E, Deviere J, Hittélet A, Ilah Mehdi A, Barea M, et al. Intragastric balloon for weight loss: results in 100 individuals followed for at least 2.5 years. *Endoscopy* 2009; 41: 575-80.
101. Ganesh R, Rao AD, Baladas HG, Leese T. The Bioenterics Intragastric Balloon (BIB) as a treatment for obesity: poor results in Asian patients. *Singapore Med J* 2007: 48: 227-31.
102. Göttig S, Weiner RA, Daskalakis M. Preoperative weight reduction using the the intragastric balloon. *Obes Facts.*2009; 1:20-3.

103. Mion F, Napoleon B, Roman S, Malvoisin E, Trepo F, Pujol B, et al. Effects of intragastric balloon on gastric emptying and plasma ghrelin levels in non-morbid obese patients. *Obes Surg* 2005; 15: 510-6.
104. Martinez-Brocca MA, Belda O, Parejo J, Jimenez L, del Valle A, Pereira JL, et al. Intragastric balloon- induced satiety is not mediated by modification in fasting or postprandial plasma ghrelin in morbid obesity. *Obes Surg*. 2007; 17: 649-57.
105. Konopko-Zubrzycka M, Baniukiewicz A, Wróblewski E, Kowalska I, Zarzycki W, Górska M, et al. The effect of intragastric balloon on plasma ghrelin, leptin, and adiponectin levels in patients with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1644-9.
106. Genco A, Cipriano M, Bacci V, Cuzzolaro M, Materia A, Raparelli L, et al. Bioenterics intragastric balloon (BIB): a short-term, double-blind, randomised, controlled, crossover study on weight reduction in morbidly obese patients. *Int J Obes* 2006; 30: 129-33.
107. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Intragastric balloon for the treatment-resistant obesity: safety, tolerance, and efficacy of 1-year balloon treatment followed by a 1-year balloon-free follow-up. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:19- 27.
108. Mun EC, Blackburn GL, Matthews JB. Current status of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology* 2001; 120:669-81.
109. Saber AA, Elgamal MH, McLeod MK. Bariatric surgery: the past, present, and future. *Obes Surg*. 2008;18:121-8.
110. O'Brien PE. Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 ;25:1358-65.
111. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, 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: 339-52.
112. Scopinaro N. Biliopancreatic diversion: mechanism of action and long-term results. *Obes Surg*. 2006; 16:683-89.
113. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg*. 2008; 18:145-50.
114. Sugerman HJ. Bariatric surgery for severe obesity. *J Assoc Acad Minor Phys*. 2001; 12:129-36.
115. 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.
116. Anthone GJ, Lord RV, DeMeester TR, Crookes PF. The duodenal switch operation for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 2003 ; 238: 618-27.

117. Van Hee RH. Biliopancreatic diversion in the surgical treatment of morbid obesity. *World J Surg.* 2004; 28:435-44
118. Karlsson J, Taft C, Rydén A, Sjöström L, Sullivan M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS study. *Int J Obes (Lond).* 2007;31:1248-61.
119. Marceau P, Biron S, Bourque RA et al. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy. *Obes Surg* 1993; 3: 29-35.
120. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Obes Surg* 1998; 8: 267-82.
121. Ianneli A, Dainese R, Piche T, Facchiano E, Gugenheim J. Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *World J Gastroenterol* 2008; 14:821-27.
122. Shi X, Karmali S, Sharma AM, Birch DW. A review of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2010; 20: 1171-7.
123. Lalor PF, Tucker ON, Szomstein S, Rosenthal RJ. Complications after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2008; 4: 33-8.
124. 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.
125. 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.
126. Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L, Reibel N, Quilliot D. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes Metab.* 2009; 35: 544-57.
127. Li VK, Pulido N, Martinez-Suarte P, Fajnwaks P, Jin HY, Szomstein S. Symptomatic gallstones after sleeve gastrectomy. *Surg Endosc.* 2009; 23: 2488-92.
128. Kotidis EV, Koliakos GG, Baltzopoulos VG, Ioannidis KN, Yovos JG, Papavramidis ST, et al. Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: Comparasion of three methods of treatment - a prospective study. *Obes Sur* 2006; 16:1425-32.
129. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg* 2005; 15:1024-29.
130. Wang Y, Liu J. Plasma ghrelin modulation in gastric band operation and sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2009; 19: 357-62.

131. 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.
132. 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.
133. Mason EE. Vertical banded gastroplasty. *Arch Surg* 1982; 117: 701-6.
134. Oria HE. Marcel Molina: the loss of a pioneer. *Obes Surg* 2003; 13:806-7.
135. Kuzmak LI. Stoma adjustable silicone gastric banding. *Probl Gen Surg* 1992; 9: 298-303.
136. Szinicz G, Müller L, Erhart W, Roth FX, Pointner R, Glaser K. «Reversible gastric banding» in surgical treatment of morbid obesity-results of animal experiments. *Res Exp Med (Berl)*. 1989: 189:55-60.
137. Forsell P, Hallberg D, Hellers G. A gastric band with adjustable inner diameter for obesity surgery. *Obes Surg* 1993; 3: 303-6.
138. Schneider BE, Mun EC. Surgical management of morbid obesity. *Diabetes Care* 2005; 28: 475-80.
139. Deitel M. A synopsis of the development of bariatric operations. *Obes Surg* 2007; 17: 707-10.
140. 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.
141. 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.
142. Singhal R, Bryant C, Kitchen M, Khan KS, Deeks J, Guo B, et al. Band slippage and erosion after laparoscopic gastric banding: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2010; 24: 2980-6.
143. Novinscak T, Franjic BD, Glavan E, Bekavac-Beslin M. Early results of recently introduced laparoscopic adjustable gastric banding procedure for morbid obesity in Croatia, *JLS*. 2006;10:421-5.
144. DuBois D; DuBois EF: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916 17:863-71.
145. Dietel M, Gawdat K, Melissas J. Reporting weight loss 2007. *Obes Surg* 2007;17: 565-8.
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. Osawa H, Nakazato M, Date Y, Kita H, Ohnishi H, Ueno H, et al. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 10-6.
148. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucosae on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240-4.
149. Wu MS, Lee WJ, Wang HH, Huang SP, Lin JT. A case-control study of association of *Helicobacter pylori* infection with morbid obesity. *Arch Intern Med*. 2005 11;165:1552-5.
150. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292: 1724-37.
151. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43.
152. 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.
153. Buchwald H. Metabolic surgery: a brief history and perspective. *Surg Obes Relat Dis*. 2010; 6:221-2.
154. Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A, Ufnal M, Zera T. Brain and cardiovascular diseases: common neurogenic background of cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61: 509-21.
155. Alfredo Martinez J, Enriquez L, Moreno-Aliaga MJ, Marti A. Genetics of obesity. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1138-44.
156. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2003; 52: 637-40.
157. Kyriazanos ID, Sfiniadakis I, Gizaris V, Hountis P, Hatziveis K, Dafnopoulou A, et al. The incidence of *Helicobacter pylori* infection is not increased among obese young individuals in Greece. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 541-6.
158. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Skinner S, Proietto J, McNeil J, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 625-33.
159. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 316-23.
160. Milione L, Strong V, Gagner M. Laparoscopic sleeve gastrectomy is superior to endoscopic intragastric balloon as a first stage procedure for super-obese patients (BMI > or = 50). *Obes Surg* 2005; 15: 612-7.

161. Genco A, Cipriano M, Materia A, Bacci V, Maselli R, Musmeci L, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus intragastric balloon: a case-control study. *Surg Endosc* 2009; 23: 1849-53.
162. Abu-Jaish W, Rosenthal RJ. Sleeve gastrectomy: a new surgical approach for morbid obesity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 101-19.
163. Weiner RA, Weiner S, Pomhoff I, Jacobi C, Makarewicz W, Weigand G. Laparoscopic sleeve gastrectomy—influence of sleeve size and resected gastric volume. *Obes Surg* 2007; 17: 1297-305.
164. Totté E, Hendrickx L, Pauwels M, Van Hee R. Weight reduction by means of intragastric device: experience with the bioenterics intragastric balloon. *Obes Surg* 2001; 11: 519-23.
165. Schouten R, Wiryasaputra DC, van Dielen FM, van Gemert WG, Greve JW. Long-term results of bariatric restrictive procedures: a prospective study. *Obes Surg* 2010; 20: 1617-26.
166. Boza C, Gamboa C, Perez G, Crovari F, Escalona A, Pimentel F, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB): surgical results and 5-year follow-u. *Surg Endosc*. 2010 Jul 22. [in press]
167. Favretti F, Segato G, Ashton D, Busetto L, De Luca M, Mazza M, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in 1,791 consecutive obese patients: 12-year results. *Obes Surg* 2007; 17: 168-75.
168. Jonas E, Marsk R, Rasmussen F, Freedman J. Incidence of postoperative gallstone disease after antiobesity surgery: population-based study from Sweden. *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6: 54-8.
169. Tymitz K, Engel A, McDonough S, Hendy MP, Kerlakian G. Changes in Ghrelin Levels Following Bariatric Surgery: Review of the Literature. *Obes Surg*. 2010 Nov 23. [in press]
170. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN, Veldhuyzen-Offermans EA. Intragastric balloon in the treatment of superior-morbid obesity. Double-blind, sham-controlled, crossover evaluation of 500-milliliter balloon. *Gastroenterology*. 1990; 99: 362-9.
171. Mars M, de Graaf C, de Groot LC, Kok FJ. Decreases in fasting leptin and insulin concentrations after acute energy restriction and subsequent compensation in food intake. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 570-7.
172. Schindler K, Prager G, Ballaban T, Kretschmer S, Riener R, Buranyi B, et al. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on plasma ghrelin, eating behaviour and body weight. *Eur J Clin Invest* 2004;34:549-54.
173. Pournaras DJ, le Roux CW. Ghrelin and metabolic surgery. *Int J Pept*. 2010 Jan 27.[in press]

174. Miller LE, Volpe JJ, Coleman-Kelly MD, Gwazdauskas FC, Nickols-Richardson SM. Anthropometric and leptin changes in women following different dietary approaches to weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2009 ; 17: 199-201.
175. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51-9.)
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Pérusse L, Rankinen T, Tschöp M, et al. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes Res* 2002; 10: 782-91.
181. Himmerich H, Fulda S, Künzel HE, Pfennig A, Dzaja A, Cummings DE, et al. Ghrelin plasma levels during psychopharmacological treatment. *Neuropsychobiology*. 2005; 52: 11-6.
182. Dixon JB, O'Brien PE. Selecting the optimal patient for LAP-BAND placement. *Am J Surg* 2002; 184: 17S-20S .
183. Feigerlová E, Diene G, Conte-Auriol F, Molinas C, Gennero I, Salles JP, et al. Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2800-5.
184. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 174-8.

10. POPIS KRATICA

Indeks tjelesne mase (ITM)

Republika Hrvatska (RH)

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO)

Hrvatsko društvo za debljinu (HDD)

Središnji živčani sustav (SŽS)

Nucleus tractus solitarius (NTS)

Area postrema (AP)

Obesity mice (ob/ob)

Diabetic mice (db/db)

Helicobacter pylori (H. pylori)

Tjelesna težina (TT)

Postotni gubitak ekscerne tjelesne težine (%EWL)

Razlika (Δ delta)

Postotni gubitak ukupne težine (%LTW)

»Ruova želučana premosnica» (RYGBP)

laparosospska »sleeve« resekcija želuca (LSG)

laparoskopski podesiva želučana vrpca (lapbanding ili LABG)

Švedska podesiva gastrična vrpca (SAGB)

Bioenterics intragastrični balon (BIB)

Nealkoholna masna upala jetre (NASH)

Ekscesna tjelesna težina (EBW)

Površina tijela (BSA)

Kalij (K)

Natrij (Na)

Klor (Cl)

Glukoza (GUK)

Bilirubin (Bil)

Laktat-dehidrogenaza (LDH)

Aspartat-aminotransferaza (AST)

Alanin-aminotransferaza (ALT)

Gama-glutamilttransferaza (GGT)

Mokraćna kiselina (urat)

Glikirani hemoglobin (HBA1c)

C reaktivni protein (CRP)

Željezo serum (Fe)

Kompletna krva slika (KKS)

Protrombinsko vrijeme (PV)

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV)

Trombinsko vrijeme (TV)

Nezasićeni kapacitet vezivanja serumskog željeza (UIBC)

Nacionalni glikirani hemoglobin standardizacijski program (NGSP)

Kolesterol visoke gustoće (HDL)

Kolesterol niske gustoće (LDL)

Luteotropni hormon (LH)

Folikulstimulirajući hormon (FSH)

Estradiol (E2)

Prolaktin (PRL)

Radioimunoesej (RIA)

Tireotropin (TSH)

Tiroksin (T4)

Trijodtironin (T3)

Ukupni testosteron (T)

Antitijela na peroksidazu štitnjače (antiTPO)

Kortizol (KORT)

Apsolutni gubitak težine (AWR)

Postototak izgubljenog ekscenog indeksa tjelesne mase (%EBL)

Elektrokardiogram (EKG)

Versus (protiv) (vs.)

Biliopankreatična diverzija s isključenjem dvanaesnika« (BPD-DS)

Mjesec (mj.)

Godina (god.)

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 19. kolovoza 1972. godine u Zagrebu. 1991. god. nakon mature u Matematičkom informativnom centru (MIOC-u) u Zagrebu upisao sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirao sam 1997. godine. Pripravnički staž obavljao sam od 1997. do 1998. godine, kada sam položio državni stručni ispit. Tijekom 1997. godine upisao sam znanstveni poslijediplomski studij «Medicinske znanosti» na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Staž, a potom i specijalizaciju iz Interne medicine (2000. - 2004.), obavljao sam kao djelatnik Klinike za plućne bolesti Jordanovac u Zagrebu. Po položenom specijalističkom ispitu radio sam kao odjelni liječnik u istoj ustanovi. Od travnja 2005. djelatnik sam Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice», gdje sam obavljao subspecijalizaciju iz gastroenterologije i hepatologije od 2006. do 2008. Nakon položenog subspecijalističkog ispita 2008. godine, radim kao odjelni liječnik Jedinice intervencijske gastroenterologije.

Pod mentorstvom prof. dr. sc. Duška Kuzmanića izradio sam magistarski znanstveni rad: «Polimorfizam ACE gena i renovaskularna bolest» te sam ga obranio 13. 6. 2007. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

29. 9. 2009. Fakultetsko vijeće Medicinskoga fakulteta prihvatilo mi je temu doktorske disertacije naslova : «Vrijednost praćenja koncentracije grelina i leptina u serumu u procjeni učinkovitosti liječenja intragastričnim balonom i barijatrijskim zahvatom» pod mentorstvom prof. dr. sc. Nevena Ljubičića.

Moj znanstveni rad u gastroenterologiji usko je povezan s mojim stručnim radom. Subspecijalizirao sam se u uže područje endoskopije: endoskopske intervencijske procedure, endoskopsko liječenje pretilosti, endoskopski ultrazvuk te enteralnu i parenteralnu prehranu. Iz tih područja pohađao sam u nekoliko navrata i međunarodne edukacije.

Od rujna 2009. godine sam u znanstveno - nastavnom zvanju asistenta pri Katedri za internu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Autor sam 10 recenziranih znanstvenih radova od kojih se 4 citiraju u Current Contents-u, te 6 u Excerpta Medica ili Index Medicusu. Aktivno sam, putem pismenih kongresnih priopćenja i/ili usmenih izlaganja, sudjelovao na većem broju domaćih i stranih kongresa, te simpozija iz kliničke medicine.

Oženjen sam, otac dvoje djece, sina i kćeri.