

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

OLGA M. NEDELJKOVIĆ-ARSENOVIĆ

**EFEKAT BARIJATRIJSKE HIRURGIJE  
NA KARDIOPULMONALNI  
FUNKCIONALNI KAPACITET KOD  
BOLESNO GOJAZNIH OSOBA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

BEOGRAD, 2019.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

OLGA M. NEDELJKOVIĆ-ARSENOVIĆ

**EFFECTS OF BARIATRIC SURGERY ON  
CARDIOPULMONARY FUNCTIONAL  
CAPACITY IN MORBIDLY OBESE  
PATIENTS**

DOCTORAL DISSERTATION

BELGRADE, 2019.

Mentor teze: **Prof. dr Ivana Nedeljković**, vanredni profesor katedre Interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, uža oblast Kardiologija

Komentor teze: **Prof. dr Dejan Radenković**, redovni profesor katedre Hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, uža oblast Abdominalna hirurgija

Članovi Komisije za ocenu i odbranu završene teze:

**1. Prof. dr Ana Đorđević-Dikić**, vanredni profesor na katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, uža oblast Kardiologija

**2. Prof. dr Branko Beleslin**, redovni profesor na katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, uža oblast Kardiologija

**3. Doc. dr Snežana Polovina**, docent na katedri za Medicinsku biohemiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta Privredna akademija u Novom Sadu, uža oblast Endokrinologija

## ZAHVALNICA

*Veliku zahvalnost iskazujem:*

*Prof. dr Ivani Nedeljković, mom mentoru, čije su sjajne ideje i vizija naše saradnje, kao i nepokolebljiva odlučnost, predanost i poverenje bile jedna od ključnih stvari neophodnih za izradu ovoga rada.*

*Komentoru Prof. dr Dejanu Radenkoviću na velikoj podršci i stručnim sugestijama tokom pisanja ove teze.*

*Svim članovima komisije - Prof. dr Ani Đorđević-Dikić, Prof. dr Branku Beleslinu i Doc. dr Snežani Polovini na mudrim rečima, konstruktivnim kritikama i prijateljskim savetima.*

*Akademiku Prof. dr Miodragu Ostojiću, koji me je primio na naučni projekat kojim rukovodi, finansiran od strane Ministarstva za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije, kao mladog istraživača i omogućio dalje akademsko napredovanje i usavršavanje. Istraživanja u ovoj disertaciji finansirana su sa pomenutog projekta, i predstavljaju jedan od ostvarenih rezultata.*

*Kolegama i medicinskim sestrama iz kabineta za Ergospiometriju, Klinike za Kardiologiju, Kliničkog centra Srbije, koje su mi svesrdno omogućile da realizujem ovaj rad.*

*Takođe zahvalnost dugujem i pacijentima koji su rado prihvatili učestvovanje u studiji i redovno se odazivali i dolazili na kontrole.*

*Naučnom saradniku dr sc. med. Nemanji Rančiću, kolegi sa studija i mom dragom prijatelju, pred kojim je sjajna budućnost u medicinskoj nauci, na velikoj pomoći tokom nastanka ovog rada, kao i na statističkoj analizi podataka.*

*Posebno se zahvaljujem svojoj deci i supruzi na toleranciji, bezrezervnom poštovanju i razumevanju, bratu na velikoj podršci i ljubavi kao i divnim roditeljima koji su me učili da se poštenje i mukotrpan rad isplate. Nikada nisu prestali da veruju u mene i zaslužni su za sve što danas jesam.*

*Doktorat bih posvetila mom dragom kardiologu, doajenu ove medicinske grane, moralnom uzoru, mom dedi, pokojnom Srećku Nedeljkoviću.*

## **EFEKAT BARIJATRIJSKE HIRURGIJE NA KARDIOPULMONALNI FUNKCIONALNI KAPACITET KOD BOLESNO GOJAZNIH OSOBA**

### **REZIME**

**Uvod:** Gojaznost je vodeći javno zdravstveni problem u 21. veku. Ona predstavlja hroničnu bolest, uzrokovanu prekomernim nakupljanjem masti u telu i povećanjem telesne mase, koja dovodi do zdravstvenih poremećaja, lošeg kvaliteta života i morbiditeta. Takođe, gojaznost i prekomerna telesna masa povezani su sa poremećajima kardiopulmonalne funkcije i sa povećanim ukupnim mortalitetom, pre svega od kardiovaskularnih bolesti. Barijatrijska hirurgija, posebno Roux-en-Y želudačni bajpas (RYGB), postala je jedna od najefikasnijih hirurških metoda koja dovodi do značajnog i dugoročnog gubitka telesne mase kod ekstremne gojaznosti, sa veoma niskom stopom smrtnosti.

**Cilj:** Ispitivanje efekata barijatrijske hirurgije na kardiopulmonalni funkcionalni kapacitet kod morbidno gojaznih pacijenata posle šest meseci od zahvata, kao i efekat takve intervencije na poznate faktore rizika za kardiovaskularne bolesti. Takođe, praćena je stopa preživljavanja bolesnika kao i stepen održavanja stabilnog gubitka telesne mase posle pet godina od hirurške intervencije uz analizu uticaja na poznate kardiovaskularne faktore rizika.

**Metodologija:** Rađena je retrospektivna studija preseka koja je obuhvatila 66 morbidno gojaznih pacijenata ( $BMI \geq 40\text{kg/m}^2$  ili  $BMI \geq 35\text{kg/m}^2$  sa prisutnim komorbiditetima), starosti od 20 do 61 godine, uglavnom ženskog pola (77.3%) koji su podvrgnuti barijatrijskoj operaciji u periodu od 1.06.2011-31.12.2012. godine. Oni su u sklopu pripreme za operaciju pregledani od strane endokrinologa, dijetologa, pulmologa, kardiologa, psihijatra, anesteziologa i hirurga. Za pravljenje baze korišćeni su podaci iz istorije bolesti. Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem (CPET) rađen je na pokretnoj traci prema Bruce protokolu uz istovremenu analizu gasova u izdahnutom vazduhu preko maske na licu i sistema za ergospirometriju. Kardiopulmonalni funkcionalni kapacitet procenjivan je pre i šest meseci posle RYGB u Laboratoriji za

CPET. Kompletna statistička analiza podataka izvršena je pomoću statističkog softverskog paketa PASV Statistics 18<sup>®</sup> [SPSS (Hong Kong) Ltd., Hong Kong].

**Rezultati:** Značajan gubitak telesne mase ( $29.80 \pm 13.27\text{kg}$ ) nakon RYGB operacije bio je povezan sa značajnim smanjenjem komorbiditeta, posebno dijabetesa i sedentarnog načina života. ( $p = 0.005$ ,  $p = 0.002$ , redom). Što se tiče funkcionalnog kapaciteta, došlo je do značajnog povećanja maksimalne potrošnje kiseonika ( $\text{VO}_2$  peak,  $p = 0,003$ ), dužine trajanja testa fizičkim opterećenjem, metaboličkih ekvivalenata (vreme vežbanja i MET,  $p < 0,001$ ) i maksimalnog kiseoničnog pulsa (peak  $\text{O}_2$  pulse). Poboljšanje pomenutih parametara funkcionalnog kapaciteta posebno je izraženo u grupi pacijenata koji su izgubili više od 18% početne telesne mase. Takođe, plućni parametri kao što su ventilatorna efikasnost i rezerva disanja bili su značajno bolji nakon operacije kod pacijenata sa većim smanjenjem telesne mase. Petogodišnja stopa preživljavanja morbidno gojaznih bolesnika nakon operacije bila je 97% i predstavljena je Kaplan-Majerovom analizom. Znatna gubitak telesne mase ( $33,73 \pm 18,34\text{kg}$ ) nakon RYGB operacije zabeležen je kod 94% pacijenata, dok je samo 6% imalo povećanje telesne težine ( $5,50 \pm 2,12\text{kg}$ ) nakon petogodišnjeg perioda praćenja. Gubitak u kilaži bio je povezan i sa značajnim smanjenjem komorbiditeta, najviše dijabetesa i sedentarnog načina života. ( $p = 0.005$ ,  $p < 0.001$ , redom). Takođe treba napomenuti da je broj lekova za hipertenziju smanjen, ali se broj pušača povećao.

**Zaključci:** Smanjenje telesne mase nakon RYGB operacije morbidne gojaznosti povezano je sa značajnim poboljšanjem kardiopulmonalnog funkcionalnog kapaciteta šest meseci posle operacije, posebno kod pacijenata koji su izgubili više od 18% svoje početne telesne mase. Pored toga, značajno smanjenje telesne mase povezano je sa smanjenjem kardiovaskularnih faktora rizika kao što su dijabetes, pušenje, hipertrigliceridemija i sedentarni način života posle šest meseci. Dugoročno petogodišnje praćenje nakon operacije, pokazalo je da je RYGB siguran i efikasan tretman za morbidnu gojaznost. Značajno smanjenje telesne mase i BMI posle operacije bilo je povezano sa smanjenjem faktora rizika za kardiovaskularne bolesti kao što su dijabetes melitus i sedentarni način života.

**Ključne reči:** Barijatrijska hirurgija, kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem, Roux-en-Y gastrični bajpas, funkcionalni kapacitet, morbidna gojaznost, gubitak telesne mase, petogodišnje preživljavanje, dijabetes melitus, sedentarni način života.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

**UDK** (Univerzalna Decimalna Klasifikacija) **broj:** .....

## **EFFECTS OF BARIATRIC SURGERY ON CARDIOPULMONARY FUNCTIONAL CAPACITY IN MORBIDLY OBESE PATIENTS**

### **ABSTRACT**

**Background:** Obesity is a leading public health problem in the 21<sup>st</sup> century. It is a chronic disease caused by excessive body fat accumulation and weight gain leading to health disorders, poor quality of life and morbidity. Also, obesity and being overweight are associated with cardiopulmonary function disorders and with increased total mortality, especially due to cardiovascular disease. Bariatric surgery, especially Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), has become the most effective surgical method for significant and sustained weight loss in extreme obesity, with very low mortality rate.

**Objectives:** The aim of this study was to examine the effects of surgically induced weight loss on cardiopulmonary function six months after the procedure, as well as the effect of such an intervention on well known risk-factors for cardiovascular diseases. Also, how surgically induced weight loss is maintained after five years of follow up has been examined and how it effects on cardiovascular risk factors.

**Method:** This is cross-sectional study with 66 morbidly obese patients (BMI  $\geq 40\text{kg/m}^2$  or BMI  $\geq 35\text{kg/m}^2$  with present co-morbidities), age 20 to 61 years, mostly women (77.3%) who underwent bariatric surgery in the period 1.06.2011-31.12.2012. During the preparations for the operation, they were examined by endocrinologists, dieticians, pulmologists, cardiologists, psychiatrists, anesthesiologists and surgeons. Data from the history of the disease were used to create the database. The cardiopulmonary exercise test was done on treadmill using Bruce protocol, while simultaneously analyzing gases in the exhaled air through the facial mask and the ergospirometry system. Cardiopulmonary functional evaluation was performed prior and 6 months after RYGB. Also a follow up of those patients comparing their body mass and co-morbidities prior to and five years after Roux-en-Y bypass, as well as the global outcome has been done. All patients were examined at the Clinical Center of Serbia, in the Laboratory for CPET. Complete statistical analysis of data was done using the statistical software package, PASW Statistics 18<sup>®</sup> [SPSS (Hong Kong) Ltd., Hong Kong].



**Results:** The substantial amount of weight loss ( $29.80 \pm 13.27\text{kg}$ ) after RYGB surgery was associated with significant reduction of co-morbidities, especially diabetes and sedentary life-style. ( $p=0.005$ ,  $p=0.002$  respectively). Regarding functional capacity there was significant increase in peak oxygen uptake ( $\text{VO}_2$  peak,  $p=0.003$ ), duration of exercise testing, metabolic equivalents (exercise time and METs,  $p < 0.001$ ) and in peak  $\text{O}_2$  pulse. These findings were particularly pronounced in a group of patients who had lost more than 18% of initial weight. Also, ventilatory efficiency and breathing reserve were significantly better after surgery in patients with greater body mass reduction.

Five year survival rate of morbid obese patients after surgery was 97% as presented by Kaplan-Meier analysis. The substantial amount of weight loss ( $33,73 \pm 18,34\text{kg}$ ) after RYGB surgery was seen in 94% patients, while 6% have increased body mass ( $5,50 \pm 2,12\text{kg}$ ) after that period. Reduction of body mass weight was associated with significant reduction of co-morbidities, especially diabetes and sedentary life style ( $p = 0.005$ ,  $p < 0.001$ , respectively). The number of drugs taken for hypertension treatment was reduced, but number of smokers was increased.

**Conclusions:** Reduction of body weight after RYGB surgery is associated with significantly improved cardiorespiratory function 6 months after surgery, especially in patients who lost more than 18% of their initial body weight. In addition, substantial decreases in body weight were also associated with a reduction of cardiovascular risk-factors such as diabetes, smoking, hypertrygliceridemia and sedentary life-style after six months. Also, long term analysis after surgery showed that RYGB is a safe and an effective treatment for morbid obesity. Significant decreases in body weight and BMI after surgery were associated with a reduction of cardiovascular risk factors such as diabetes mellitus as well as sedentary life-style.

**Key words:** Bariatric surgery, cardiopulmonary exercise test, Roux-en Y gastric bypass, functional capacity, morbid obesity, weight loss, 5 years survival, diabetes mellitus, sedentary life stile.

Scientific field: Medicine, Internal Medicine

Specific scientific field: Cardiology

**UDC (Universal Decimal Classification) number: .....**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1 Predmet istraživanja – klasifikacija gojaznosti i metode njenog merenja u organizmu .....	2
1.2 Prevalencija gojaznosti kod nas i u svetu .....	4
1.3 Dosadašnja istraživanja – pregled literature, sa istorijskim osvrtom .....	4
1.4 Funkcija masnog tkiva i anatomska lokalizacija .....	9
1.5 Kardiovaskularne bolesti i gojaznost .....	11
1.6 Gojaznost i kardiopulmonalni kapacitet .....	12
1.7 Ergospirometrijski test .....	13
1.7.1 Parametri ergospirometrijskog testa .....	15
1.8 Operativno lečenje gojaznosti .....	23
1.8.1 Restriktivne metode barijatrijske hirurgije .....	26
1.8.2 Kombinovane metode barijatrijske hirurgije .....	31
1.8.3 Dominantno malapsorptivne metode barijatrijske hirurgije .....	34
1.8.4 Efekti barijatrijskih operacija na organizam .....	36
1.9 Alternativne metode lečenja gojaznosti .....	39
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>41</b>
<b>3. METODOLOGIJA</b> .....	<b>42</b>
3.1 Studirana populacija .....	42
3.2 Metode .....	42
3.2.1 Protokol testiranja .....	42
3.3 Snaga studije i veličina uzorka .....	43
3.4 Statistička analiza .....	44
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>45</b>
4.1 Osnovne karakteristike pacijenata pre operacije .....	45
4.2 Parametri kardiopulmonalnog funkcionalnog kapaciteta pacijenata pre operacije .....	47
4.3 Parametri kardiopulmonalnog funkcionalnog kapaciteta pacijenata šest meseci posle operacije .....	50

4.4 Usporedna analiza parametara pre operacije i posle 6 meseci od barijatrijske hirurgije .....	51
4.5 Razlike u parametrima kardiopulmonalnog funkcionalnog kapaciteta kod pacijenata koji su nakon operacije izgubili manje ili više od 18% telesne mase .....	66
4.6 Preživljavanje i karakteristike pacijenata posle petogodišnjeg praćenja .....	68
<b>5. DISKUSIJA .....</b>	<b>74</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>99</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>101</b>

## 1. UVOD

Gojaznost je najstariji i još uvek najčešći metabolički poremećaj. Sam Hipokrat, otac moderne medicine je 460 godina pre naše ere pisao: „Gojaznost nije bolest sama za sebe već preteča drugih”, ukazujući na povećan rizik od komplikacija i udružene komorbiditete. Za sobom je ostavio pisana dokumenta o povezanim rizicima: infertilitetu, poremećaju spavanja i povećanom mortalitetu (1). Malo kasnije, još jedan slavni lekar i filozof Avicena bavio se problematikom gojaznosti i opisao je u II veku naše ere.

Gojaznost se sve do 2013. godine nepravilno tumačila kao stanje uhranjenosti ili estetski problem (2). Tek u junu pomenute godine Udruženje lekara Amerike gojaznost svrstava u bolest koja samim tim zahteva lečenje i prevenciju. Danas se zna da je gojaznost hronična bolest kod koje dolazi do prekomernog nakupljanja masti u organizmu i povećanja telesne mase koje dovodi do narušavanja zdravlja (3). Ona predstavlja kompleksno oboljenje koje zahvata sve starosne i socijalne kategorije i spada među najznačajnije faktore rizika hroničnih nezaraznih bolesti. Gojaznost negativno utiče na kvalitet života dovodeći, ne samo do invaliditeta, već i do raznih drugih oboljenja.

Danas se gojaznost smatra multifaktorijalnom, pandemijskom bolešću koja je pretežno posledica neujednačenog odnosa između energetske unosa i energetske potrošnje. Disbalans u energetske prometu obično je uzrokovan neadekvatnim dijetarnim navikama, retkim vežbanjem i genetskom osnovom (4). Genetska ispitivanja su ukazala da čak više od 40 gena vrši kontrolu energetske unosa i potrošnje, kao i određenih funkcija masnog tkiva (5). Njihovo sadejstvo sa faktorima životne sredine utiče na fenotipsko ispoljavanje gojaznosti. Postoje neki monogenetski oblici gojaznosti koje srećemo kod Preder Willi-evog ili Moon-Bardet-Biedl sindroma, ali su u opštoj populaciji daleko češći poligenetski oblici gojaznosti. Poznato je takođe da gojaznost oca ima uticaj na pojavu gojaznosti kod dece. Međutim, faktori sredine i bihevioralni uticaji su apostofirani kao glavni razlozi pojave epidemije gojaznosti.

## 1.1 Predmet istraživanja – klasifikacija gojaznosti i metode njenog merenja u organizmu

Modernizacija, urbanizacija i globalizacija tržišta i hrane su otvorili vrata pojavi gojaznosti, ne samo kod odraslih već i kod dece što je dovelo do toga da je u 21. veku predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih svetskih problema (6, 7).

Stepen uhranjenosti se određuje na osnovu indeksa telesne mase (BMI – body mass index) koji je preporučila Svetska zdravstvena organizacija (SZO) 1997. godine. BMI je matematička formula koja predstavlja odnos telesne mase izražene u kilogramima i kvadrata telesne visine merene u metrima (8). Inače, BMI je prvi predložio belgijski matematičar Adolphe Quetelet 1869. godine, koji je uočio da je telesna masa proporcionalna kvadratu telesne visine (9).

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je klasifikovala stepen uhranjenosti na osnovu povezanosti BMI sa mortalitetom na sledeće kategorije (Tabela 1):

Tabela 1. Stepen uhranjenosti na osnovu BMI.

BMI ispod 18.5 kg/m <sup>2</sup>	Neuhranjenost, pothranjenost
BMI 18.5 – 24.9 kg/m <sup>2</sup>	Normalna uhranjenost
BMI 25 – 29.9 kg/m <sup>2</sup>	Prekomerna telesna masa – predgojaznost
BMI 30 – 34.9 kg/m <sup>2</sup>	Prvi stepen gojaznosti
BMI 35 – 39.9 kg/m <sup>2</sup>	Drugi stepen gojaznosti
BMI preko 40 kg/m <sup>2</sup>	Treći stepen gojaznosti – morbidna, patološka ili ekstremna gojaznost

BMI – indeks telesne mase.

U hirurškoj literaturi mogu se još naći termini: super gojaznost – čiji je BMI 45-50 kg/m<sup>2</sup> i super-super gojaznost sa BMI preko 50kg/m<sup>2</sup>. Prema ovoj klasifikaciji vrednosti BMI  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup> ukazuju na postojanje gojaznosti.

BMI ne mora uvek da bude u direktnoj proporciji sa sadržajem i rasporedom masnih naslaga u telu koje su presudne za dijagnostikovanje bolesti. Treba naglasiti da telesna masa i BMI, osim masne mase, uračunavaju i mišićnu masu i telesnu vodu, te zato variraju sa godinama i ne mogu da budu idealni pokazatelji gojaznosti. BMI je iz tog razloga nesavršen antropometrijski surogat ukupne masne mase tela. Zbog toga se u

istraživanjima za procenu masnih depoa u telu, pored BMI, koristi i obim struka, na osnovu koga se procenjuje akumulacija intraabdominalnog masnog tkiva (10, 11). Merenje obima struka (OS) predstavlja jednostavan i praktičan metod za pronalaženje osoba sa povećanim rizikom od bolesti na koje utiču nagomilane intraabdominalne masti. Nađeno je da je OS čak bolji prediktor koronarne bolesti, DM tip 2, hipertenzije i dislipidemije nego BMI (3). Generalno govoreći BMI i obim struka su podjednako dobri indikatori masnih depoa u telu.

Intraabdominalno masno tkivo je metabolički aktivan organ koji stvara i oslobađa u krvotok citokine, slobodne masne kiseline i druga jedinjenja koja utiču na homeostazu u kardiovaskularnom sistemu (12). Njegovo nakupljanje je povezano sa nizom metaboličkih poremećaja, kao što su smanjena glukozna tolerancija, smanjena insulinska senzitivnost i poremećaji lipidnog statusa (13). Osobe koje imaju povećani obim struka, za muškarce je to  $\geq 94\text{cm}$ , a za žene  $\geq 80\text{cm}$ , a normalni BMI, pod višim su rizikom za razvoj komorbiditeta (3, 14).

Količina masti u organizmu može se određivati direktnim, indirektnim i radiološkim metodama. Najčešće korišćene indirektne metode su: antropometrijska merenja (TT, BMI), obim struka, obim kukova i njihov međusobni odnos. Od direktnih metoda to su bioelektrična impedanca, merenje kožnih nabora kaliperom, dvostruka apsorpciometrija X-zraka – DEXA, pletizmografija, dok su radiološke metode ultrazvuk, magnetna rezonancija, CT, kao i pozitronska emisiona tomografija (11, 15). Primena ovih preciznijih metoda merenja omogućava mnogo bolji uvid u telesni sastav i regionalnu distribuciju masti, ali one su dosta skupe i nepraktične za istraživanja na široj populaciji (11).

Svetska zdravstvena organizacija za praćenje prevalencije gojaznosti kod odraslog stanovništva na nivou populacije preporučuje korišćenje BMI, s obzirom da je isti za oba pola i sve starosne kategorije (16). Normalan procenat masti u muškaraca varira od 12-20%, a u žena od 20-30%. Ukoliko je procenat masti aproksimativno veći od 25% kod muškaraca i 33% kod žena, smatra se da postoji gojaznost (17). Dakle, procenat masnog tkiva veći je kod žena nego kod muškaraca, raste sa godinama, i pomenute razlike se ne mogu otkriti preko BMI.

## **1.2 Prevalencija gojaznosti kod nas i u svetu**

Relevantna istraživanja ukazuju da se broj gojaznih progresivno uvećava počev od druge polovine osamdesetih, da bi tokom devedesetih godina konstantno bio u porastu. Gotovo svakodnevno u medijima je moguće čuti mnoštvo vesti i podataka koji govore o frapantnoj tendenciji porasta broja gojaznih osoba. Tako da problem gojaznosti polako postaje jedno od najurgentnijih pitanja u javnoj sferi najbogatijih zemalja.

Početak XXI veka došlo je do istorijske prekretnice, kada je prvi put u istoriji broj osoba sa prekomernom telesnom masom premašio broj pothranjenih osoba (18). Danas je broj gojaznih veći od broja pothranjenih osoba u svim regionima sveta, osim u pojedinim zemljama Supsaharske Afrike i Azije (19). Prevalencija gojaznosti u svetu je 1975. godine bila oko 3% kod muškaraca i 6% kod žena, da bi 2014. godine Svetska zdravstvena organizacija ukazala na drastičan skok pojave gojaznosti od 20.1% kod muškaraca i 30.5% kod žena (20). Procenjeno je da je oko 600 miliona svetske populacije gojazno u 2014. godini. Ukoliko se nastavi sa ovim trendom rasta gojaznosti, do 2030. godine 3 biliona ljudi će biti gojazno ili sa prekomernom telesnom masom (21, 22). U SAD više od trećine odraslog stanovništva je gojazno (35%), a više od dve trećine stanovništva ima prekomernu telesnu masu (69%) (23). Prevalencija prekomerne telesne mase u zemljama Evropskog regiona varira između 32-79% kod muškaraca i 28-78% kod žena, dok se prevalencija gojaznosti kreće između 5-23% kod muškaraca i između 7-36% kod žena. Prevalencija gojaznosti je viša kod žena nego kod muškaraca u većini evropskih zemalja (24).

U našoj zemlji, prema podacima poslednjeg istraživanja iz 2013. godine, prevalencija predgojaznosti je iznosila 35%, a gojaznosti 22%, što ukazuje da više od polovine stanovništva Srbije (56,3%) ima problem prekomerne uhranjenosti. Najveći procenat gojaznih zabeležen je kod osoba starosti 45-84 godine, nižeg ekonomskog statusa, najmanje obrazovanih i kod vangradskog stanovništva (25).

## **1.3 Dosadašnja istraživanja – pregled literature, sa istorijskim osvrtom**

Prekomerna telesna masa trenutno ne dovodi do hroničnih bolesti, već samo do metaboličkih i mehaničkih poremećaja, dok dugotrajna ima veće posledice po zdravlje.

Gojaznost pokreće niz metaboličkih poremećaja, kao što su rezistencija na insulin, arterijska hipertenzija, hipertrigliceridemija i sniženi nivoi HDL holesterola, a koji zajedno čine metabolički sindrom (26). Gojazne osobe su pod znatno većim rizikom da obole od mnoštva bolesti, prevashodno kardiovaskularnog sistema, dijabetesa tipa 2, endokrinih i metaboličkih poremećaja, osteoartritis i malignih bolesti. Međutim, sve se više epidemija gojaznosti povezuje sa nastankom reproduktivnih poremećaja i problema plodnosti.

Od svih zdravstvenih problema povezanih sa gojaznošću, najjače je povezan dijabetes melitus tip 2 (27). Longitudinalne studije su pokazale da odrasle predgojazne osobe imaju tri puta veći rizik da obole od dijabetesa u odnosu na normalno uhranjene osobe, dok je kod osoba sa  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  rizik povećan čak 20 puta (28).

Postoje pretpostavke da dugotrajna malnutricija utiče na nastanak abdominalne gojaznosti, koja je jedan od najznačajnijih nezavisnih riziko faktora za nastanak kardiovaskularnih oboljenja kao što su arterijska hipertenzija, dislipidemija, koronarna bolest i šlog (29). Gojazne osobe imaju čak četiri puta veći rizik za nastanak arterijske hipertenzije u odnosu na normalno uhranjene osobe (30), dok je rizik za dobijanje koronarne bolesti srca veći skoro dva puta (31).

Takođe, gojaznost se povezuje sa nastankom određenih karcinoma. Prema saopštenju Svetskog fonda za istraživanje raka i Američkog instituta za istraživanje raka, gojaznost i predgojaznost povećavaju rizik za nastanak karcinoma ezofagusa, pankreasa, kolona, rektuma, dojke, endometrijuma i bubrega (32). Povećanje BMI za  $5 \text{ kg/m}^2$  kod muškaraca povećava rizik za nastanak karcinoma ezofagusa za 53%, karcinoma debelog creva za 24%, dok kod žena povećava rizik za nastanak karcinoma endometrijuma za 59%, karcinoma žučne kese za 59% i postmenopauzalnog karcinoma dojke za 12% (33). Od svih karcinoma koji nastaju zbog povišenog BMI, većinu (64%) čine postmenopauzalni karcinom dojke, karcinom uterusa i kolona (34).

Povezanost gojaznosti i depresije je dvosmerna, pa tako osobe koje su gojazne imaju 55% veći rizik da obole od depresije, a depresivne osobe imaju za 58% povećan rizik da postanu gojazne (35).

Prekomerna telesna masa je bitan faktor rizika za razvoj drugih bolesti kao što su respiratorne (36), bolesti bubrega (37), bolesti mišićno-koštanog sistema (38), gastrointestinalne bolesti (39) i problemi psihološke prirode (40).



Adultna gojaznost je povezana sa skraćenjem očekivanog životnog veka za sedam godina prema rezultatima Framingamske studije (41), dok je ekstremna gojaznost u čvrstoj vezi sa brojnim komorbiditetima i sa skraćenjem očekivane dužine života za oko 12 godina. Ista studija ukazuje da bi gubitak telesne mase za 10% doveo do smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti za oko 20% (41).

Takođe je poznato da ona negativno utiče i na kvalitet života, na fizičko i psihosocijalno funkcionisanje (42), dok pojedini autori pronalaze da gojaznost više pogađa fizičko, nego mentalno zdravlje.

Prekomerna telesna masa je jedan od vodećih faktora rizika za mortalitet, pored visokog krvnog pritiska, povišenog šećera u krvi, pušenja i fizičke neaktivnosti, i odgovorna je za 5% svih smrtnih ishoda na svetskom nivou. Na osnovu istraživanja u kom je učestvovalo 900 000 ispitanika i obuhvaćeno bilo 57 prospektivnih studija širom sveta, pokazano je da povećanje BMI preko  $25\text{kg/m}^2$  utiče na mortalitet, s tim da svako dodatno povećanje BMI za  $5\text{kg/m}^2$  povećava mortalitet za 30% (43). Gojaznost dovodi do povišenog rizika za mortalitet jer povećava rizik za razvoj hroničnih bolesti, kao što su ishemijska bolest srca, dijabetes i maligne bolesti, prevashodno misleći na karcinome debelog creva i rektuma. Takođe, brojne studije su pokazale da je ona usko povezana i sa pojavom tromboze dubokih vena, čiji je rizik za nastanak čak dva puta veći kod gojaznih. U našoj zemlji gojaznost i predgojaznost su treći vodeći rizik za mortalitet, tačnije odgovorne su za 7% smrtnih ishoda (44).

Pojedina istraživanja navode da, pored toga što stepen gojaznosti varira po polu (žene imaju viši BMI i prevalenciju gojaznosti), postoje i socio-ekonomske razlike u gojaznosti, koje su više izražene kod žena nego kod muškaraca (45). Prevalencije gojaznosti obično rastu do srednjih godina, a zatim opadaju u starijem dobu (3).

Pojedini autori saopštavaju da osobe u braku imaju viši BMI u odnosu na osobe koje su same, s tim da ukoliko je jedan partner gojazan, verovatnoća da će i drugi postati gojazan se povećava za 37% (46).

Povezanost socio-ekonomskog statusa i gojaznosti zavisi od razvijenosti zemlje. Pa tako siromašni slojevi stanovništva uglavnom konzumiraju kaloričnu hranu, bogatu mastima i šećerima, dok je nutritivno kvalitetnija hrana dostupnija bogatijem društvenom staležu (47). Nivo obrazovanja je takođe jedna od socio-ekonomskih odrednica zdravlja koja utiče na prevalenciju gojaznosti, tako da obrazovanje povoljno

deluje na zdravlje. Postoje tri moguća objašnjenja za to: veća pristupačnost i veća sposobnost korišćenja informacija u vezi sa zdravljem, jasnije sagledavanje rizika koje nose određeni stilovi života i bolja samokontrola (48).

U nastanku gojaznosti, osim povećanog energetskeg unosa, važnu ulogu ima i fizička neaktivnost kojom je smanjena potrošnja energije. Fizička neaktivnost se može definisati kao odsustvo fizičke aktivnosti ili vežbanja. Fizička aktivnost predstavlja svaki pokret tela koji nastaje usled kontrakcije poprečnoprugastih mišića, a koji dovodi do potrošnje energije (49). Tačnije, to je svaka ritmička, koordinisana upotreba više grupa mišića, koja je praćena povećanjem srčane frekvencije. Istraživanja pokazuju da je nivo fizičke aktivnosti obrnuto povezan sa BMI, obimom struka i procentom masti u organizmu kod oba pola (50). U SAD ispitivanjem je dokazana jaka pozitivna korelacija između prevalencije gojaznosti i nedovoljne fizičke aktivnosti (51). Dakle, fizička aktivnost ima značajnu ulogu u prevenciji nastanka gojaznosti. Sprovedene studije ukazuju da je za prevenciju gojaznosti neophodno najmanje 45 do 60 minuta dnevno umerene fizičke aktivnosti, dok je za održavanje telesne mase kod onih koji su smršali potreban još viši nivo fizičke aktivnosti (60 do 90 minuta dnevno) (52).

Hodanje se pokazalo kao zaštitni faktor protiv povećanja telesne mase. Autori navode da je hodanje značajno u prevenciji gojaznosti i da 30 minuta i više brzog hodanja dnevno može sprečiti 30% slučajeva gojaznosti (53). Frank i saradnici navode da svaki dodatni kilometar hodanja dnevno smanjuje verovatnoću za nastanak gojaznosti za 4,8% (54). Hodanje je posebno značajno, jer je pristupačna i prihvatljiva fizička aktivnost skoro za celokupnu populaciju. Šetnje kao i vožnja bicikle smanjuju šansu za nastanak gojaznosti.

Sedentarno ponašanja podrazumeva sedenje na poslu, kod kuće, tokom prevoza i u slobodno vreme. Rezultati pojedinih prospektivnih studija apostrofiraju značaj sedentarnog stila života kao nezavisnog faktora rizika od fizičke neaktivnosti u nastanku prekomerne telesne mase. Gledanje televizora predstavlja jedan od oblika sedentarnog ponašanja, a smatra se da dva dodatna sata gledanja TV u toku dana povećavaju rizik za gojaznost za 25%. Ova povezanost je nezavisna kako od fizičke aktivnosti, tako i od unosa hrane (55).

Naučnici Blair i Brodney su pokazali da fizička aktivnost smanjuje rizik za morbiditet i mortalitet povezan sa gojaznošću, da gojazne, a fizički aktivne osobe imaju

manju verovatnoću da se razbole od hroničnih bolesti i prevremeno umru u poređenju sa normalno uhranjenim osobama koje vode sedentarni način života. Tako da je fizička neaktivnost podjednako važan prediktor mortaliteta, kao i predgojaznost i gojaznost (56).

U svetu je svaka treća odrasla osoba fizički neaktivna (31%), tačnije ne ispunjava ni jedan od tri kriterijuma fizičke aktivnosti: 30 minuta umerene fizičke aktivnosti bar pet dana nedeljno, 20 minuta intenzivne fizičke aktivnosti bar tri dana nedeljno ili kombinaciju umerene ili intenzivne fizičke aktivnosti od 600 metaboličkih ekvivalenata (MET) nedeljno. Prema navedenom kriterijumu 34% žena i 28% muškaraca je fizički neaktivno (57).

Prema istraživanju iz 2013. godine u našoj zemlji sportom se bavilo svega 9% stanovnika, dok se nekim drugim vidom rekreacije koja je podrazumevala fizičku aktivnost od najmanje 90min nedeljno bavilo samo 11% stanovnika. Bavljenje sportom i rekreacijom je bilo zastupljenije kod muškaraca sa 12%, nego kod žena (6%) (58).

Neredovnost u ishrani se povezuju sa višom prevalencijom gojaznosti. Jedna od najčešće ispitivanih navika je redovnost uzimanja doručka. Pokazano je da redovnost uzimanja svih obroka povezana sa većim smanjenjem telesne mase kod osoba koje su smršale (59).

Alkoholna pića imaju veliku kalorijsku vrednost, povećavaju apetit i stimulišu unos hrane. Povećano unošenje alkohola narušava energetska homeostazu i može dovesti do povećanja telesne mase (60). Međutim, povezanost alkohola i gojaznosti, kao i mehanizmi kako alkohol utiče na telesnu masu još uvek nisu dovoljno istraženi, jer ispitivanja često daju kontradiktorne rezultate, kako u pogledu smera povezanosti, tako i u različitoj povezanosti kod muškaraca i žena. Rezultati jednog populacionog istraživanja iz SAD pokazali su da se sa povećanjem učestalosti unosa alkoholnih pića smanjuje BMI, dok se sa povećanjem broja pića unetih u toku dana povećava BMI (61). Razlozi za protivrečne rezultate su mnogobrojni – od uticaja učestalosti i količine unetog pića, vrste alkohola, pola, ishrane, genetskih faktora, nivoa fizičke aktivnosti i drugih stilova života.

Povezanost pušenja i gojaznosti je kompleksna i nedovoljno istražena, iako najveći broj ispitivanja pokazuje da je pušenje povezano sa smanjenjem BMI, a prestanak pušenja sa porastom (62). CARDIA istraživanje (The Coronary Artery Risk

Development in Young Adults Study) je tokom petnaestogodišnjeg perioda praćenja pacijenata pokazalo da pušači imaju značajno manje šanse za povećanje telesne mase u odnosu na nepušače (63).

Osobe normalne telesne mase mogu imati povećanu količinu masnog tkiva u prisustvu redukovane mišićne mase, kao npr. u sarkopenijskoj gojaznosti, dok osobe prekomerne telesne mase ne moraju biti gojazne, jer imaju normalnu količinu masnog tkiva, a povećanu mišićnu masu: "bodi bilderi", atlete ili profesionalni vojnici. Upravo zbog toga važno je znati i količinu masnog tkiva, odnosno procenat masti u telu u odnosu na telesnu masu. U početku višak masti dovodi do porasta dimenzija adipocita tj. do njihove hipertrofije, koja vodi ka disfunkciji adipocita. Ukoliko deponovanje masti traje duži vremenski period, osim hipertrofije dolazi i do hiperplazije, tačnije povećanja broja adipocita. Ovaj drugi stepen gojaznosti se znatno teže leči.

#### **1.4 Funkcija masnog tkiva i anatomska lokalizacija**

Jean Vague je prvi, 1940. godine, uvideo da postoji razlika u rasporedu masnog tkiva kod muškaraca i žena. U odnosu na raspodelu masnog tkiva postoje centralna i periferna gojaznost. Periferna gojaznost je karakteristična za ženski pol i tu se masno tkivo nakuplja u predelu gluteusa i butina, što je opisano kao ginoidni tip gojaznosti, dok je kod muškaraca centralno nagomilavanje masti u predelu struka i to je androidni tip gojaznosti. Isti autor je 1956. godine ukazao na povećan morbiditet udružen sa androidnom gojaznošću (64, 65), odnosno da je centralna gojaznost povezana sa metaboličkim i kardiovaskularnim oboljenjima, dok periferna gojaznost nije praćena metaboličkim poremećajima.

Masno tkivo je inače endokrini organ koji se ispoljava u dva oblika: belo (unilokularno) i tamno (multilokularno) masno tkivo. Funkcija mrkog masnog tkiva je termogeneza, dok belo masno tkivo ima 3 uloge: 1. skladištenje viška energije u obliku triglicerida; 2. otpuštanje slobodnih masnih kiselina (SMK), kada energetska potrošnja premaši energetske unos; 3. sekrecija adipokina i citokina (66). Masno tkivo se uvećava na račun hipertrofije i hiperplazije, kao što je pomenuto. Adipokini (adiponektin, rezistin, apelin i visfatinsu) su bioaktivni peptidi, koji učestvuju u homeostazi glukoze, dok leptin ispoljava efekte na hipotalamičku regulaciju apetita i ima ulogu u održavanju

energetske ravnoteže. Ranije se smatralo da tamno masno tkivo (TMT) postoji samo kod beba, međutim danas se zna da određena količina TMT postoji i kod odraslih osoba, zahvaljujući njegovoj detekciji pomoću radioloških aparata (CT/PET). TMT sadrži veliku količinu mitohondrija, koje mu daju tamniju boju u poređenju sa belim masnim tkivom. Predilekciona mesta njegovog nakupljanja su duboki cervikalni regioni, supraklavikularno, interskapularno, paravertebralno i u okolini velikih krvnih sudova (67). Inervisano je od strane simpatikusa. Pri aktivaciji hladnoćom ili drugim fiziološkim stimulusima, kao i određenim lekovima, TMT troši izuzetno veliku količinu energije (glukoze), pa se očekuje da bi u budućnosti medikamentna aktivacija možda bila od pomoći u lečenju poremećaja povezanih sa energetske metabolizmom, kao što su refrakternost gojaznost i dijabetes rezistentan na insulin.

Masno tkivo prema anatomskoj lokalizaciji se može podeliti na subkutano i visceralno masno tkivo. Subkutano masno tkivo nalazi se između kože, aponeuroze i duboke mišićne fascije i sadrži oko 80-90% ukupne telesne masti. Visceralno masno tkivo podrazumeva masno tkivo lokalizovano oko unutrašnjih organa u grudnoj, abdominalnoj i karličnoj duplji. Ono predstavlja metabolički veoma aktivan deo masnog tkiva, čiji je višak presudan u nastanku određenih metaboličkih poremećaja, dok je potkožno masno tkivo dosta inertno i služi za deponovanje viška masti. Visceralna gojaznost je glavni faktor rizika za nastanak opstruktivne apneje tokom sna (OSA). Opstruktivna apneja sindrom se definiše ponavljanim serijama prestanka protoka vazduha kroz disajne puteve. Sama apneja se definiše kao prestanak disanja duže od 10 sekundi. Rezultati velikih svetskih epidemioloških studija pokazuju da 25% odraslih sa BMI između 25 i 28 kg/m<sup>2</sup> imaju neki blagi oblik OSA. Prevalencija OSA kod gojaznih osoba je preko 30%, a u morbidno gojaznih pacijenata je 70-80% (68). Centripetalno nagomilavanje masnog tkiva u predelu vrata, najviše u lateralnom zidu farinksa, dovodi do infiltracije i zadebljanja mišića koji pritiskaju i sužavaju gornje disajne puteve. Sa druge strane, isprekidan san u OSA dovodi do smanjenja leptina i povećanja grelina, podižući apetit, a samim tim i energetske unos. Preterana dnevna pospanost kod pacijenata sa OSA smanjuje fizičku aktivnost. Krajnji rezultat je da pacijenti sa OSA imaju smanjenu energetske potrošnju, a povećavan energetske unos, odnosno dalje povećanje telesne mase. Tako se stvara začarani krug između OSA i gojaznosti (69).

## 1.5 Kardiovaskularne bolesti i gojaznost

Kardiovaskularne bolesti se ubrajaju u najčešće komplikacije povezane sa gojaznošću (70). Gojaznost i prekomerna telesna masa povezani su sa povećanim ukupnim mortalitetom, pogotovu od kardiovaskularnih bolesti. Epidemiološke studije su istakle gojaznost kao glavni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti, uključujući koronarnu bolest, srčanu insuficijenciju, atrijalnu fibrilaciju, ventrikularne poremećaje ritma kao i iznenadnu srčanu smrt (13). Morbidna gojaznost dovodi do poremećaja kardiopulmonalnog kapaciteta koji se može poboljšati nakon gubitka telesne mase. Povezanost gojaznosti i kardiovaskularnog sistema je složena i na više nivoa. Ona može da dovede do razvoja ateroskleroze koronarnih arterija, dislipidemije, hipertenzije i dijabetesa melitusa (29, 71-74). Sistemska inflamacija kod gojaznosti je pokazana kao moćan prediktor kardiovaskularnih bolesti i to infarkta miokarda, cerebrovaskularnih bolesti i periferne arterijske bolesti (75). Prema literaturi rizik za dobijanje koronarne bolesti srca kod gojaznih pacijenata veći je skoro dva puta (31). Kod gojaznih osoba primećena je i povećana aktivnost simpatikusa koji ubrzava srčanu frekvenciju i podiže arterijski krvni pritisak (76). Gojazne osobe imaju čak četiri puta veći rizik za nastanak arterijske hipertenzije u odnosu na normalno uhranjene osobe (30).

Rađene elektrofiziološke studije su takođe pokazale električnu nestabilnost kod gojaznih osoba koja može uzrokovati komorske aritmije i dovesti do naprasne srčane smrti (77). Ubrzana srčana frekvencija i njeno smanjeno oscilovanje zbog poremećaja simpato – vagalne ravnoteže takođe su faktor rizika za naprasnu srčanu smrt. Jedna od najvećih studija Faramingamska, saopštila je da je iznenadna srčana smrt čak 40 puta češća kod gojaznih osoba (41). Pomenuta je i veza opstruktivne apneje tokom sna i gojaznosti koja je bidirekciona. Gojazne osobe često imaju opstruktivnu apneju koja izaziva hronični stres na organizam i predisponirajući je faktor za miokardnu ishemiju tokom sna. Kod bolesnika sa OSA incidencija infarkta miokarda je povećana u periodu sna, dok je za opštu populaciju tada najmanja (78). Pored OSA, poremećaj lipoproteina, povećana koncentracija cirkulišućih masnih kiselina i pojačan tonus simpatikusa ubrzavaju koronarnu aterosklerozu i povećavaju aterogeni potencijal. Gojazne osobe imaju povećan, tačnije dva puta veći rizik za nastanak srčane insuficijencije u odnosu na normalno uhranjene osobe (79). Studije su pokazale da osim hipertenzije, miokardna

fibroza je proporcionalna stepenu gojaznosti i udružena je sa ćelijskom degeneracijom i inflamacijom (80). Gojaznost je povezana sa strukturnim i funkcionalnim oštećenjima kardiovaskularnog i plućnog sistema (81, 82), kao i sa smanjenjem oksidativnog kapaciteta skeletnih mišića (83).

## **1.6 Gojaznost i kardiopulmonalni kapacitet**

Kardiopulmonalni funkcionalni kapacitet, kao nezavisan prediktor kardiovaskularne bolesti, značajno je snižen kod izrazito gojaznih osoba. Smanjenje kardiopulmonalnog kapaciteta je posledica smanjene plućne komplijanse i nižeg rezidualnog funkcionalnog kapaciteta, i najčešće smanjene fizičke aktivnosti (84). Mršavljenje je, pak, povezano sa redukcijom efekata prisutnih komorbiditeta, kao što su dijabetes, metabolički sindrom, opstruktivna apneja tokom sna, hipertenzija i dislipidemija. Malo ima studija koje ispituju kako samo gubitak telesne mase utiče na kardiopulmonalni kapacitet i izvođenje vežbi (85). Svakako on dovodi do brojnih zdravstvenih pogodnosti uz poboljšanje psihičkog, fizičkog i emotivnog stanja.

Zna se da morbidna gojaznost pored plućne funkcije remeti i dijasolnu funkciju srca. Tokom vežbanja dolazi do iscrpljivanja kardiopulmonalne rezerve i do značajnog zamora. Gojazne osobe imaju smanjen kapacitet pluća, poremećenu funkciju respiratornih mišića, povećan bazalni metabolizam i potrošnju kiseonika u miru (86-88). Dakle, bazalni metabolizam i  $VO_2$  u miru kod gojaznih su povišeni. Masno tkivo je manje metabolički aktivno od običnog tkiva (lean), tako da gojazne osobe imaju manji  $VO_2$  standardizovan po telesnoj masi (89). Oni sa mnogo više energije i napora obavljaju svakodnevne aktivnosti. Maksimalna potrošnja kiseonika je mera funkcionalnog kapaciteta kojom kardiovaskularni sistem obezbeđuje kiseonik ostalim tkivima. Potrošnja kiseonika je linearna u odnosu na napor, dok ne dostigne svoj maksimum. Sa daljim porastom opterećenja potrošnja kiseonika dostiže plato, ili se smanjuje. Za obavljanje bilo koje aktivnosti, gojazni bolesnici imaju veće odgovore i kardiovaskularnog i plućnog sistema. Gojaznost iziskuje povećanu potrošnju kiseonika za određeni rad. To je delom posledica povećanog bazalnog metabolizma, a delom zbog većeg utroška energije tokom rada. Disajna rezerva je smanjena zbog slabosti disajnih mišića. Najčešći plućni poremećaj registrovan kod gojaznih osoba je redukovan

ekspiratorni rezervni volumen i funkcionalni kapacitet zbog promena u mehanici grudnog koša (86-88).

Kardiorespiratorni poremećaji i funkcionalni status pacijenata važan su deo procene pre samog hirurškog tretmana gojaznosti zbog pojave neželjenih događaja postoperativno i komplikacija. Funkcionalni kapacitet smatra se veoma dobrim prediktorom perioperativnog ishoda i neželjenih događaja (90).

### **1.7 Ergospirometrijski test**

Kardiopulmonalni funkcionalni kapacitet predstavlja značajan prognostički faktor morbiditeta i mortaliteta. Za njegovu adekvatnu procenu koristi se kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem sa analizom ekspiratornih gasova ili ergospirometrijski test (CPET). On omogućava analizu sveobuhvatnog odgovora organizma na fizičko opterećenje, uključujući kardiovaskularni, mišićni, neuropsihološki i hematopoezni sistem. Informacija o razmeni gasova, kao dodatni parametar koji se ovde određuje, daje ergospirometriji superiorniju poziciju u odnosu na standardni test fizičkim opterećenjem.

Ergospirometrijski test je veoma koristan u identifikaciji precizne dijagnoze, tačnije organa koji je oštećen, proceni težine oštećenja, određivanju odgovora na lečenje i predviđanju mortaliteta. Analizom gasova se može proceniti aerobni funkcionalni kapacitet, uzrok smanjene tolerancije napora, kao i dati prognoza kod raznih grupa bolesnika sa srčanim, plućnim i drugim oboljenjima (91). Test bi trebalo da nađe širu primenu u dijagnostici, prognozi i terapiji, posebno prilikom određivanja intenziteta treninga u rehabilitaciji.

Inače, prvi pokušaji merenja potrošnje gasova tokom fizičke aktivnosti datiraju još od 1790. godine. Ergospirometrija je uvedena u kliničku praksu davne 1929. godine kada su Knipping i Brauer napravili sistem za ergospirometriju, ali je prvi konstruisani aparat sa svom pratećom opremom u upotrebi tek od 1950. godine (92).

U početku je bila namenjena za testiranje sportista i njihovih mogućnosti, da bi se kasnije počela primenjivati kod pacijenata koji imaju dispneju i smanjenu toleranciju napora. Mnogobrojne abnormalnosti u dopremanju i iskorišćavanju kiseonika kao i ventilatorni poremećaji mogu biti razlog dispneje. I tada CPET ima odlučujuću ulogu u



diferencijaciji uzroka njenog nastanka. On je važan i nezaobilazni test za procenu aerobnog funkcionalnog kapaciteta kod sportista. Takođe je veoma značajan za ispitivanje funkcionalnog kapaciteta mladih osoba sa umerenim do izraženim valvularnim manama radi odluke o eventualnoj hirurškoj intervenciji, utvrđujući da li je rani zamor posledica mane ili dekondicioniranosti (93). Kod bolesnika sa pejsmejkerima i nakon resinhronizacione terapije omogućava optimizaciju, kao i praćenje efekata lečenja (94). Važna indikacija njegove primene je u proceni funkcionalnog kapaciteta bolesnika u okviru preoperativne procene rizika, kako u slučaju planirane resekcije pluća, tako i drugih opsežnih hirurških intervencija (abdominalna hirurgija, barijatrijska hirurgija kod bolesno gojaznih osoba) (91).

Kontraindikacije za izvođenje CPET su svež infarkt miokarda, dokumentovana sinkopa, postojanje malignih srčanih aritmija, tesna aortna stenoza, plućna embolija. Tokom izvođenja testa postoje apsolutne i relativne indikacije za njegovo prekidanje. Pa su tako apsolutne indikacije za prekid testa: pad sistolnog pritiska za više od 10mmHg sa povećanjem opterećenja uz ishemijske promene, umeren do jak bol u grudima, nesvestica, zahtev pacijenta da stane i pojava malignih aritmija (VT). U relativne indikacija za prekid testa ubrajaju se pad sistolnog pritiska za 10mmHg, ali bez ishemijskih promena, pojava ekstrasistola i poremećaja ritma, nedostatak vazduha, zamor, hipertenzivna reakcija na napor uz pojavu sistolnog TA preko 230mmHg, dijastolnog TA preko 115mmHg, pojačavajući bol u grudima.

CPET je jedan moderan, jedinstven, visoko preporučen test za jasno razlikovanje srčanih od plućnih bolesti kod postojanje nejasnih simptoma. Značajan je i za otkrivanje uzroka dispneje i slabe tolerancije napora. Takođe prepoznata je i njegova uloga u proceni preoperativnog rizika i postoperativnih komplikacija nakon više različitih hirurških zahvata (95, 96). Kao takav, CPET je ušao u savremene preporuke za procene rizika od nesrčanih operacija sa posebnim osvrtom na barijatrijsku hirurgiju. Anaerobni prag, maksimalna potrošnja kiseonika i ventilatorni ekvivalenti pokazani su da imaju prediktivni značaj kod mortaliteta, dužine hospitalizacije, perioperativne nege i komplikacija (97).

Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem – ergospirometrija, predložena je za objektivnu procenu efekata barijatrijske hirurgije u lečenju morbidno gojaznih pacijenata. Poznato je da bolesnici sa sniženim preoperativnim funkcionalnim statusom

imaju povećan rizik od komplikacija. Suština testiranja je kvantifikacija ostvarenog rada koja se direktno dobija tokom ergospirometrijskog testa preko preračunavanja maksimalne potrošnje kiseonika u metaboličke ekvivalente (98). Neke studije su isticale i objavljujvale rezultate o koristi peak VO<sub>2</sub> kao parametra za predikciju postoperativnog rizika nakon barijatrijske hirurgije (99). Snižen funkcionalni i plućni kapacitet predstavljaju dodatne nezavisne faktore prevremene odnosno preuranjene smrti (100-102). Primena CPET je bezbedna, ozbiljne komplikacije, u koje spadaju infarkt miokarda ili ishodi koji zahtevaju bolničko lečenje, javljaju se u 1-5 testova na 10 000 izvedenih, a smrtni ishod u 0,5 na 10 000 (103).

### ***1.7.1 Parametri ergospirometrijskog testa***

Ergospirometrija (CPET) je test fizičkim opterećenjem (TFO) tokom kojeg se, pored klasičnih parametara (12-kanalni EKG i merenje arterijskog pritiska), neinvazivno u izdahnutom vazduhu analiziraju koncentracije kiseonika (O<sub>2</sub>) i ugljen-dioksida (CO<sub>2</sub>) i izražavaju se u tabelarnom ili grafičkom prikazu. Na osnovu toga se dobijaju ključni parametri kardiopulmonanog odgovora na progresivno rastuće opterećenje: potrošnja kiseonika (VO<sub>2</sub>), minutna ventilacija (VE) i proizvodnja ugljen dioksida (VCO<sub>2</sub>). Tokom testa ostvaruje se određeni rad, odnosno troše se energija i kalorije. Samim tim njegova važna komponenta je evaluacija i kvantifikacija tog uloženog rada.

Potrošnja energije se meri metaboličkim ekvivalentima (MET) na različitim stepenima opterećenja. Kao što je već naglašeno suština testa fizičkim opterećenjem je da se kvantifikuje ostvareni rad, a to se postiže direktno preračunavanjem VO<sub>2</sub>max u MET. Tokom testa, potrošnja kiseonika korelira sa kalorijskom potrošnjom, tj. energetske, pa tako kod zdravog čoveka težine 70kg jedan MET odgovara nivou potrošnje (VO<sub>2</sub>) od 3.5ml kiseonika po kilogramu za jedan minut u stanju mirovanja (104). Direktno preračunavanje je dakle moguće samo tokom ergospirometrijskog testa kad je poznata VO<sub>2</sub>max. MET se može odrediti i indirektno preko formule na osnovu postignutog nivoa opterećenja na pokretnoj traci (80).

$$\text{MET} = \frac{\text{BrzinaTrake} \times [0.1 + (\text{NagibTrake} \times 0.18)] + 3.5}{3.5}$$

Određivanje MET-a je neophodno za procenu funkcionalnog statusa i radne sposobnosti (Tabela 2).

Tabela 2. Procena sposobnosti i funkcionalnog statusa na osnovu postignutih MET.

MET	ograničenje/sposobnost	NYHA klasa
>10	Visoke sposobnosti	Nema
7-10	Normalne sposobnosti	I
5-7	Minimalno ograničenje*	II
3-5	Umereno ograničenje*	III
<3	Izrazito ograničenje*	IV

NYHA – New York Heart Association.

\* ukoliko postoji miokardna ishemija uz nizak MET, rizik od neželjenih događaja je veći.

Glavna funkcija kardiovaskularnog sistema je snabdevanje tkiva i mišića kiseonikom i uklanjanje ugljen dioksida ( $\text{CO}_2$ ) iz njih. Zajedno sa plućnim, kardiovaskularni sistem omogućava razmenu gasova. U stanju ravnoteže, potrošnja kiseonika u jedinici vremena ( $\text{VO}_2$ ) i stvaranje ugljen-dioksida ( $\text{VCO}_2$ ), koje se meri analizom ekspiratornih gasova, podjednake su iskorišćavanju  $\text{O}_2$  i produkciji  $\text{CO}_2$  u ćelijama, tačnije eksterna i interna respiracija su ekvivalentne (104).

Kardiopulmonalnim testom meri se količina  $\text{O}_2$  i  $\text{CO}_2$  u izdahnutom vazduhu, volumen izdahnutog vazduha, ili protok vazduha – minutna ventilacija (VE), preko maske na licu povezane sa sistemom za analizu gasova. Za opterećenje pacijenata koriste se razni protokoli, bilo sa stepenastim skokom opterećenja (Bruce) ili konstantnim porastom (Ramp protokol). Optimalno trajanje testa je između 8-12 minuta. Pre izvođenja svakog testa potrebno je da se aparat kalibriše i da uslovi ambijenta budu odgovarajući.

Potrošnja energije, stvorene u procesima ćelijskog metabolizma i sačuvane u vidu depoa glikogena i masti, odlika je svakog živog organizma. Prilikom mišićnog rada dolazi do potrošnje energije koja je u ćelijama uskladištena u vidu energijom-bogatih molekula ATP. Hidrolizom molekula ATP oslobađa se molekul 5 fosfata i energija neophodna za mišićnu aktivnost. Poznato je takođe da tokom fizičkog napora dolazi do smanjenja sistemskog vaskularnog otpora, povećanja ekstrakcije kiseonika, udarnog volumena (SV) i srčane frekvencije, što dovodi do porasta minutnog volumena srca

(CO). Veza transporta  $O_2$  i kardiovaskularnog sistema definisana je Fick-ovom jednačinom:

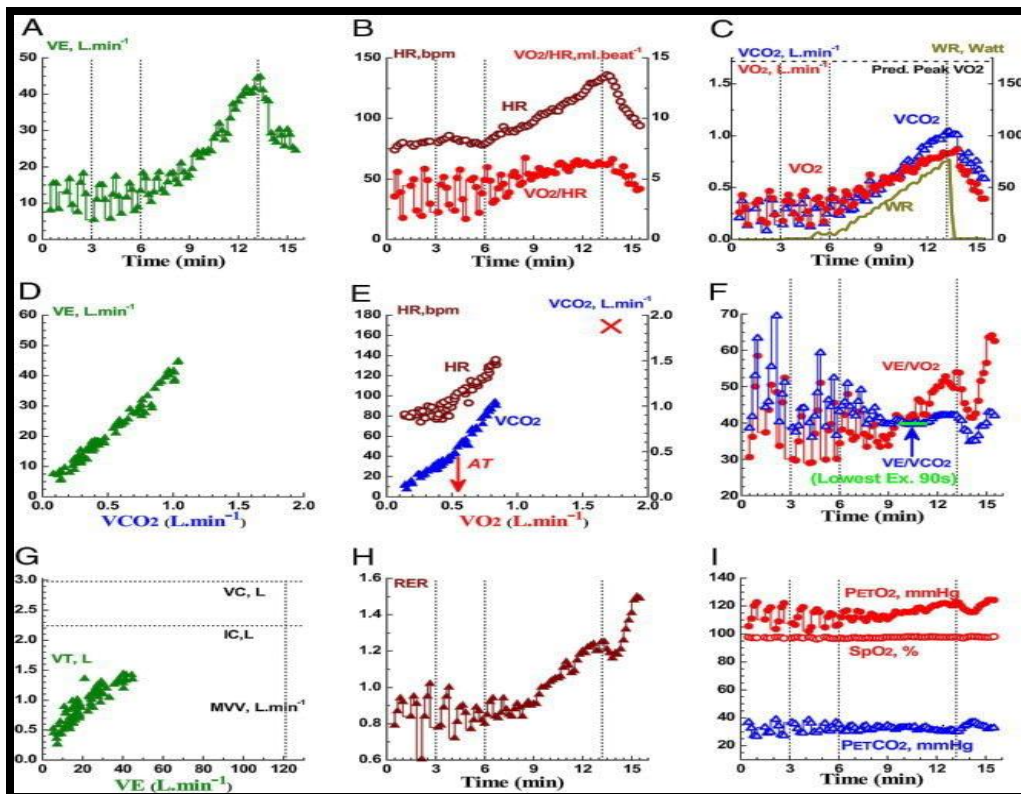
$$VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2),$$

gde je CO – minutni volumen;  $CaO_2$  – arterijska koncentracija  $O_2$ , i  $CvO_2$  – mešoviti venski sadržaj gasova.

Ova formula se može predstaviti i na sledeći način (104):

$$VO_2 = (HR \times SV) \times (CaO_2 - CvO_2).$$

Postoji mnoštvo CPET parametara koji se mogu analizirati i ukazati na postojanje određenih poremećaja. U upotrebi je nekoliko varijabli koje nam daju značajnu dijagnostičku i prognostičku informaciju. Oni se predstavljaju na 9 grafikona – Wasserman-ove krive (Slika 1).



Slika 1. Wasserman-ove krive.

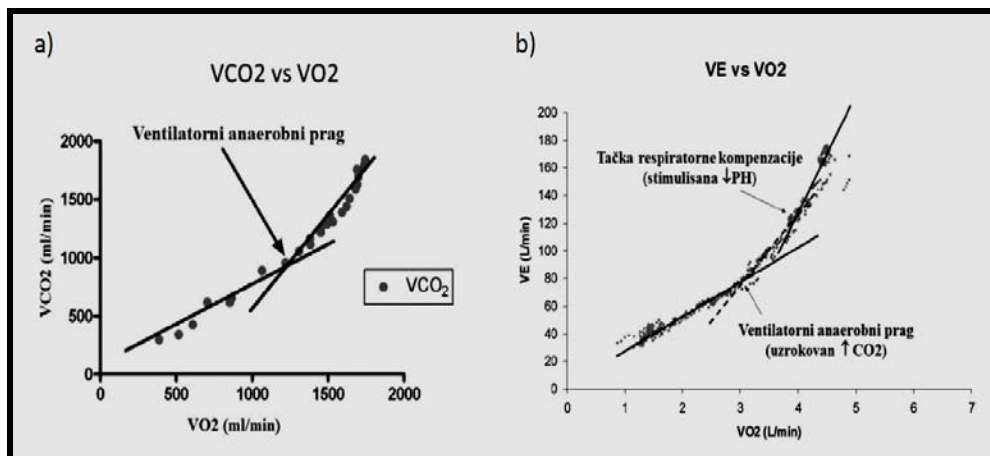
**Peak VO<sub>2</sub>** ukazuje na najviše postignutu – vršnu potrošnju kiseonika tokom testa, tj. pri maksimalnom opterećenju. Maksimalna potrošnja kiseonika predstavlja maksimalni aerobni kapacitet tj. maksimalnu količinu energije koja se dobija aerobnim metabolizmom u jedinici vremena. To je parametar koji se najčešće analizira pri kvantifikovanju kardiorespiratornog fitnesa, odnosno aerobnih sposobnosti. Ukoliko se pojavi plato pri maksimalnom opterećenju, onda se potrošnja kiseonika definiše kao VO<sub>2</sub>max. Pošto VO<sub>2</sub> zavisi od minutnog volumena, prerani plato može da ukaže na miokardnu ishemiju. Normalno potrošnja kiseonika opada sa starošću od 8-10% tokom svake decenije kod osoba koje nisu sportisti, a 5% tokom svake decenije kod osoba koje stalno vežbaju (Tabela 3) (105). Potrošnja se smatra sniženom ukoliko nije postignuto 85% predviđenog. Muškarci imaju za 10-20% veće vrednosti VO<sub>2</sub> zbog veće mišićne mase, veće koncentracije hemoglobina i većeg udarnog volumena (106). Takođe osobe sa većom telesnom masom imaju veću potrošnju kiseonika.

Tabela 3. Očekivane vrednosti VO<sub>2</sub> za normalno uhranjene muškarce.

Godine starosti	Loše	Normalno	Dobro	Odlično
<29	<25	34-42	43-52	>52
30-39	<23	31-38	39-48	>48
40-49	<20	27-35	36-44	>44
50-59	<18	25-33	34-42	>42
60-69	<16	23-30	31-40	>40

U toku progresivnog povećanja mišićnog opterećenja dolazi do iscrpljivanja sposobnosti ćelija za aerobni metabolizam, pa se dodatna energija stvara iz procesa anaerobne glikolize tokom prelaza na anaerobni metabolizam. Kao što je poznato tokom anaerobne glikolize, pored molekula ATP, stvara se i molekul laktata. Kako se odnos laktata i vodonikovih jona u krvi povećava za vreme fizičkog opterećenja zbog nedostatka kiseonika, onda se nivo laktata može meriti u svrhu procene fizičke pripremljenosti osobe ili u svrhu definisanja intenziteta rada. Pri radu visokog intenziteta, ubrzanje procesa anaerobne glikolize praćeno je jednako brzom akumulacijom mlečne kiseline u radnoj muskulaturi, odakle se širi u okolna tkiva i krv. Stoga i koncentracija mlečne kiseline u krvi može ukazati na metabolički put. Ukoliko je koncentracija mlečne kiseline visoka, energija za mišićni rad dobijena je dominantno procesom anaerobne glikolize. Analogno tome ukoliko je koncentracija niska znači da u

procesu mišićnog rada dominira aerobni metabolizam. Nivo potrošnje kiseonika pri kojem dolazi do porasta koncentracije laktata u serumu naziva se **anaerobni prag (AT – anaerobic threshold)** (107). Metabolička acidoza je razlog kompenzatorne hiperventilacije, jer se mlečna kiselina puferuje bikarbonatima uz povećanu eliminaciju ugljen dioksida ( $VCO_2$ ). Zbog toga se anaerobni prag naziva još i ventilatorni prag (VAT), a javlja se između 47-64 % predviđene  $VO_2$ max kod neutreniranih zdravih osoba, i raste sa utreniranošću (104, 108). Kao parametar, značajan je u propisivanju treninga i rehabilitacije, kao i za ukazivanje na preoperativni rizik od smrti kod starijih osoba.

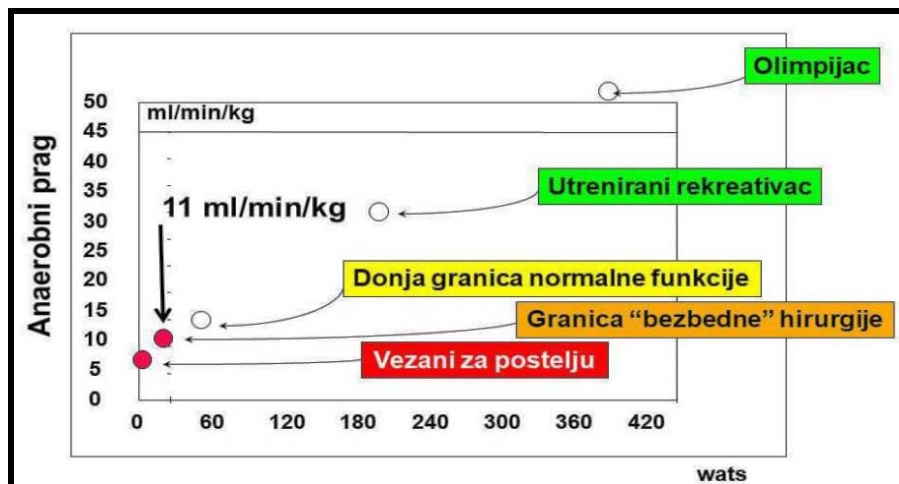


Slika 2. Anaerobni prag.

Postoje dva praga. Prvi ventilatorni prag je onaj kad se registruje porast eliminacije ugljen dioksida uz porast koncentracije laktata i na njega se obično misli kad se test opisuje. On je nalazi, kao što je gore već pomenuto, između 47% i 64% predviđene  $VO_2$ max kod zdravih neutreniranih osoba i ukazuje na stepen kondicije i fitnesa. Drugi anaerobni prag predstavlja trenutak maksimalnog porasta ventilacije i on je veoma blizu  $VO_2$  max i kraju testa. Wasserman je prvi uveo metodu "V-slope" za određivanje anaerobnog praga, po kojoj prvi anaerobni prag predstavlja prvu promenu nagiba krive  $VCO_2$  kao i krive VE, dok se drugi registruje pri maksimalnom porastu ventilacije (107) (Slike 2 i 3).

Odnos  $VO_2$  i  $VCO_2$  naziva se odnosom disajne razmene (**respiratory exchange ratio – RER**), koji je ranije u literaturi nazivan – respiratornim koeficijentom

(RQ). RER je parametar koji nam direktno ukazuje na izvor energije korišćene za ćelijski metabolizam. U stanju mirovanja RER je obično do 0.7 i tada se za ćelijski metabolizam koriste uglavnom masti. Sa opterećenjem raste proizvodnja CO<sub>2</sub> i RER prelazi preko 1 kad se troše ugljeni hidrati. Takođe rastu i laktati koji su odgovorni za zamor koji se pri tome javlja pa se RER može smatrati objektivnom merom postignutog napora. Kada je vrednost RER > 1, tada je to siguran znak iscrpljenja aerobnog metabolizma, tj. dostizanja anaerobnog praga, gde je povećana potrošnja laktata i prisutan objektivni zamor. Tolerancija napora je, kod zdravih i obolelih osoba, ograničena dispnejom i pojavom mišićnog zamora usled nakupljanja laktata, posle iscrpljivanja aerobnog metabolizma. Vrednosti RER < 1.0 ukazuju na slab napor, 1.0 do 1.1 ukazuju na umeren napor, 1.1 do 1.2 ukazuju na dobar napor, dok vrednosti RER preko 1.2 ukazuju na izraziti fizički napor (104).



Slika 3. Distribucija anaerobnog praga i procena bezbednosti hirurgije.

**Kiseonični puls (O<sub>2</sub> puls)** podrazumeva količinu kiseonika koja se dopremi tkivima sa svakim srčanim ciklusom, a zavisi od udarnog volumena i arteriovenske razlike O<sub>2</sub>. U većoj meri zavisi od funkcije leve komore nego od potrošnje kiseonika (104).

$$VO_2 = (HR \times SV) \times (CaO_2 - CvO_2),$$

$$O_2 \text{ pulse} = VO_2/HR = SV \times (CaO_2 - CvO_2).$$

Generalno govoreći, O<sub>2</sub> puls je pokazatelj udarnog volumena srca i smanjen je kod bolesti sa disfunkcijom leve komore i nekim valvularnim manama.

Glavna veza između cirkulatornog i ventilatornog odgovora na opterećenje jeste zapravo proizvodnja CO<sub>2</sub> (90). Ventilatorni zahtevi tokom opterećenja opisuju se kao:

$$VE = VCO_2 \times VE/VCO_2,$$

gde je VE/VCO<sub>2</sub> slope ventilatorni ekvivalent za ugljen dioksid, koji ukazuje na acido-bazni status i ventilatornu efikasnost. Grafički predstavljen odnos VE i VCO<sub>2</sub> je linearan, i nagib ove krive pokazuje ventilatornu efikasnost za vreme napora, kao količinu ventilacije koja je neophodna za eliminaciju 1 litra CO<sub>2</sub> prema modifikovanoj alveolarnoj jednačini:

$$VE = 863 \times VCO_2 / PaCO_2 \times (Vd/Vt),$$

gde su Vd i Vt volumeni pulmonalnog mrtvog prostora i tidalni volumen. Normalne vrednosti nagiba VE/VCO<sub>2</sub> krive su između 20-30 (90).

**Oscilatorna ventilacija (EOV)** može se registrovati tokom sna, ali i tokom fizičkog opterećenja, kada obično ukazuje na neko patološko stanje, premda je njihova pojava i povezanost i dalje neispitana. Kriterijum da postoji oscilatorna ventilacija je oscilacija amplitude ventilacije koja traje više od 60% trajanja testa, a sa amplitudom većom od 15% od prosečne amplitude u mirovanju (80).

Tokom maksimalnog testa opterećenjem određuje se **disajna rezerva (BR)** koja ne treba da bude manja od 20%, a obično je između 30-50%. Ona se i bazalno meri spirometrijom pre samog testa (80).

VO<sub>2</sub> parametar je najčešće analiziran i korišćen za procenu funkcionalnog statusa i prognoze. Najveća mana ovog parametra je što bolesnik mora da uradi maksimalni test kako bi se on mogao pravilno interpretirati. Može biti potcenjen u slučaju ranijeg prekida testa. Postoji nekolicina studija u kojima se **VE/VCO<sub>2</sub> slope** pokazao kao bolji parametar u odnosu na VO<sub>2</sub> za predviđanje prognoze bolesti, jer ne zavisi od motivacije pacijenta (106, 109). Uz VE/VCO<sub>2</sub> slope, peak VO<sub>2</sub> je parametar koji se najviše ispitivao kod bolesnika sa srčanom slabošću, i pokazao se kao nezavistan prognostički faktor. Prema nekim radovima predložena "cut – off" vrednost za VO<sub>2</sub> je



14, jer je uočeno da kod bolesnika sa nižim vrednostima od te jednogodišnji mortalitet raste čak više od 30% (110). Kako vrednosti  $VO_2$  zavise od pola, starosti, telesne mase, preporučeno ih je indeksirati prema kilogramima telesne mase, pa tako je onda "cut – off " vrednost za  $VO_2$  10ml/kg/min. Za  $VE/VCO_2$  slope vrednosti veće od 35 su povezane sa većim rizikom za mortalitet.

CPET se našao u preporukama za lečenje srčane insuficijencije, gde je, pored  $VO_2$  parametra, prognostičku ulogu imalo i oscilatorno disanje (111). Studije su pokazale značaj primene CPET za procenu stepena dijasolne disfunkcije i prognoze kod bolesnika sa očuvanom ejekcionom frakcijom (HF-PEF) (Tabela 4) (112).  $VE/VCO_2$  slope i EO<sub>V</sub> imaju prognostički značaj i kod osoba sa sistolnim popuštanjem. Slična istraživanja su potvrdila ulogu CPET i kod urođenih srčanih mana (93).

Tabela 4. Klasifikacija bolesnika prema prema postignutoj peak $VO_2$ .

Klasa	Stepen SI	peak $VO_2$ (ml/kg/min)	
A		60-80	Elitni sportisti
		40-59	Dobro utrenirani
		30-39	Kondicionirani
	Bez/blaga	21-29	Dekondicionirani
B	Blaga/umerena	16-20	Kardiopulmonalno oboljenje (praćenje)
C	Umerena/izražena	10-15	Kardiopulmonalno oboljenje (potencijalni kandidati za transplantaciju)
D	Izražena	6-9	Kardiopulmonalno oboljenje (kandidati za transplantaciju)
E	Veoma izražena	<6	Kardiopulmonalno oboljenje (rizik od operacije)

SI-srčana insuficijencija; peak $VO_2$  – vršna potrošnja kiseonika.

Korišćenjem ovog testa moguće je razlikovanje pacijenata sa hipertrofijom leve komore. Sportisti imaju fiziološku, reverzibilnu hipertrofiju, dok je patološka prisutna u hipertrofičnoj kardiomiopatiji. U preporukama za plućnu hipertenziju, ergospirometrija je isto našla svoje mesto kao korisnija metoda od klasičnog testa fizičkim opterećenjem. Istraživanja su pokazala da je peak  $VO_2$  prognostički marker neželjenih događaja kod bolesnika sa HOBP. Kao i kod srčane insuficijencije, peak  $VO_2$  < 10ml/kg/min ukazuje na lošu prognozu. Ovaj prognostički marker je takođe bitan u preoperativnoj proceni rizika kod bolesnika pre resekcije pluća (113). Pokazano je,

takođe, da je  $VO_2$  na anaerobnom pragu najbolji pokazatelj rizika od barijatrijske intervencije, pa su tako vrednosti  $VO_2 > 11\text{ml/kg/min}$  u vezi sa manjim rizikom od komplikacija, dok je  $VO_2$  na  $AT < 11\text{ml/kg/min}$  povezan sa većim rizikom od smrtnog ishoda u postoperativnom periodu (114, 115).

Neke kardiopulmonalne varijable, kao što su: trajanje testa, maksimalna potrošnja kiseonika, pulsna oksimetrija – obrnuto su proporcionalne BMI. Odnos ( $VE/VCO_2$ ) je direktno proporcionalan BMI (116). Dužina trajanja testa je bila snižena kod gojaznih osoba i to kod oba pola, većina je završavala test za 6min. (žene su duže šetale, muškarci 5 minuta, a žene 6min). Moguće objašnjenje za to je sniženi plućni volumen, snižena minutna ventilacija, smanjen oksidativni učinak mišića (117). Problemi sa zglobovima isto mogu biti jedan od razloga kraćeg trajanja testa. Redukcijom telesne mase očekuje se poboljšanje parametara funkcionalnog kapaciteta.

## **1.8 Operativno lečenje gojaznosti**

Lečenje gojaznosti ne odnosi se samo na redukciju telesne mase već i na lečenje njenih pratećih komplikacija. Postojeći lekovi dostupni na tržištu namenjeni dugoročnom lečenju gojaznosti su malobrojni i ograničene uspešnosti. Najefikasniji metod za postizanje značajnog i trajnog gubitka u telesnoj masi kod ekstremno gojaznih osoba je barijatrijska hirurgija. Ona predstavlja aktuelni pristup lečenja morbidne gojaznosti. Tokom prethodnih decenija barijatrijska hirurgija se pojavila kao atraktivna, naučno dokazana opcija koja omogućava zadovoljavajući i dugotrajan gubitak kilograma uz poboljšanje zdravstvenog stanja kod bolesno gojaznih osoba. Ona dovodi do značajnog gubitka masnog tkiva ali i pridružene mišićne mase. Trenutno važi za jedinu, pravu efikasnu terapiju morbidne gojaznosti na dugoročnom nivou. Konvencijalno lečenje gojaznosti tip III daje slabe trajne rezultate jer se kod 95% pacijenata povratila inicijalna težina unutra dve godine (118). Hirurško lečenje podrazumeva multidisciplinarni pristup, a to znači da u pripremi bolesnika za operaciju kao i u njihovom postoperativnom praćenju učestvuje čitav tim lekara sastavljen od hirurga, anesteziologa, kardiologa, pulmologa, endokrinologa, specijaliste za ishranu i psihijatra. Treba istaći da je motivisanost pacijenta jedan od bitnih faktora koji utiče na uspeh lečenja. Podrška porodice i prijatelja ili grupe je, takođe, jako važna.

Hirurško lečenje gojaznosti se u literaturi može naći pod terminom metabolička ili barijatrijska hirurgija. To je savremeni vid lečenja koji dugotrajno pomaže u rešavanju ne samo problema gojaznosti već i poboljšanju kvaliteta života i metaboličkog statusa uključujući bolju regulaciju šećera u krvi, krvnog pritiska i serumskih masnoća.

Ovom invazivnom metodom se ne može eliminisati nezdrava ishrana, već su promene životnih navika, u smislu konzumiranja zdrave hrane i povećanja fizičke aktivnosti, neophodni za uspeh i poboljšanje ove nove, aktuelne terapije.

Generalno govoreći barijatrijska hirurgija se smatra bezbednom intervencijom, sa niskom stopom mortaliteta i morbiditeta u odnosu na laparoskopsku operaciju žučne kese (119, 120). Ipak to nije operacija bez rizika, procenjeni rizik mortaliteta od gastrične bajpas operacije je oko 0.4%, dok je od većih postoperativnih komplikacija rizik od 3.4-5.1% (120, 121). Kod starijih osoba, preko 65 godina rizik od mortaliteta je trostruko veći nego kod mlađih u prva tri meseca (122), tako da je neophodna procena rizika za svakog pacijenta ponaosob pre operacije. Nekoliko studija je pokazalo da barijatrijska hirurgija povećava očekivani životni vek kod odraslih (123, 124).

Prema podacima iz literature prosečan gubitak telesne mase hirurgijom je 20-21.6%, dok je medikamentno taj gubitak od 1.4-5.5% njihove inicijalne težine (125). Prema godišnjem izveštaju Američkog udruženja za barijatrijsku hirurgiju od 2015. godine urađeno je 196 000 barijatrijskih operacija, pri čemu su na prvom mestu sliv gastrektomija (sleeve gastrectomia) pa slede Roux-en-Y gastrični bajpas i revizija gastričnog bajpasa (126). Prema njihovim navodima ova hirurgija daje ozbiljnije komplikacije kod svega 4% pacijenata, dok je zabeležena učestalost mortaliteta od 0.1% (127).

Odabir pacijenata za hirurško lečenje je jednostavno zasnovan na vrednostima BMI većim od  $35\text{kg/m}^2$ . Bolesnici kandidati za barijatrijsku hirurgiju su prevashodno osobe sa  $\text{BMI} > 40\text{kg/m}^2$  bez komorbiditeta ili osobe sa  $\text{BMI} > 35\text{kg/m}^2$  koje imaju jednu ili više komplikacija vezanih za gojaznost (128).

Prema trenutnim preporukama Britanskog Instituta za kliničke veštine (UK National Institute for Clinical Excellence – NICE) prednost se daje barijatrijskoj hirurgiji kod bolesnika sa  $\text{BMI}$  veći od  $40\text{kg/m}^2$  ili  $\text{BMI}$  veći od  $35\text{kg/m}^2$  i nekom pridruženom bolešću kao što su arterijska hipertenzija ili dijabetes melitus tip II (129).

Kao što je već navedeno indikacija za operaciju se postavlja na osnovu BMI, prisustva metaboličkih bolesti, uvida u efekat dijeta terapije, saradnje pacijenta tokom lečenja i kliničke procene kardiologa, pulmologa, endokrinologa, psihijatra i anesteziologa. Odluku o hirurškom lečenju donosi konzilijum nakon najmanje 6 meseci uspešnog konzervativnog lečenja. Uspešno lečenje podrazumeva smanjenje telesne mase najmanje 5% od početne, dok po nekim autorima minimum preoperativnog smanjenja telesne mase je 10% (130). Dakle da bi neko bio dobar i pravi kandidat za barijatrijsku hirurgiju mora da pokaže volju i istrajnost u promeni životnog stila i pre operacije.

Za procenu podobnosti bolesnika za hirurško lečenje gojaznosti kao i za odabir tehnike mogu se koristiti određeni upitnici koji ispituju stepen gojaznosti, prisustvo i težinu komorbiditeta, stepen psihopatologije, opšte stanje. Najpoznatiji su CCBRS (Cleveland Clinic Behavioral Rating System), Edmontonov i DRS (Diabetes Remission Score) sistem.

Internacionalno udruženje dijabetologa predložilo je barijatrijsku hirurgiju kao tretman – metod lečenja samog dijabetesa kod gojaznih osoba. Kandidati bi bili pacijenti sa DM tip II čiji je BMI  $> 40\text{kg/m}^2$ , zatim bolesnici čiji je BMI  $35\text{-}40\text{kg/m}^2$  a koji nemaju odgovarajuću kontrolu glikemije i pored intenzivne medikamentne terapije. Takođe barijatrija se smelo ubacuje u algoritam lečenja bolesnika i sa nižim BMI  $30\text{-}35\text{kg/m}^2$  i nekontrolisanom glikemijom uz optimalnu medikamentnu terapiju (131, 132). Dalji razvoj i osavremenjavanje barijatrijske hirurgije ogleda se u tome da u budućnosti može biti metod lečenja DM tip II čak i kod normalno uhranjenih pacijenata. Pories i saradnici su dijabetes uvrstili u „hiruršku bolest” jer se barijatrijska hirurgija kod njih pokazala kao najefikasniji pristup u lečenju (133). Rubino je zato predložio njeno preimenovanje u metaboličku hirurgiju (134).

Generalno govoreći barijatrijska hirurgija se preporučuju i treba da bude prioritet lečenja kod ekstremno gojaznih bolesnika čiji je BMI  $> 50\text{kg/m}^2$  ili kod treće klase gojaznosti BMI  $> 40\text{kg/m}^2$ . Ujedno se savetuje i mlađim osobama koji mogu vremenom da razviju komplikacije gojaznosti.

Apsolutnih kontraindikacija za barijatrijsku hirurgiju je jako malo i tu spadaju postojanje srčane insuficijencije, teška hronična opstruktivna bolest pluća, teži

psihijatrijski poremećaji, zloupotreba alkohola, narkotika i druge bolesti zavisnosti, ozbiljna krvarenja, poremećaji ishrane, maligna bolest u poslednjih pet godina.

Poznate su različite hirurške metode koji se koriste u lečenju odabranih bolesnika sa ekstremnim tipovima gojaznosti praćenim komplikacijama. Sve barijatrijske intervencije se mogu klasifikovati u tri grupe: restriktivne, malapsorptivne i kombinovane. Takođe u pogledu trajnosti ove operacije se dele na reverzibilne i ireverzibilne. Reverzibilne se obično koriste u lečenju umerene gojaznosti ili kao priprema za izvođenje neke ireverzibilne barijatrijske procedure.

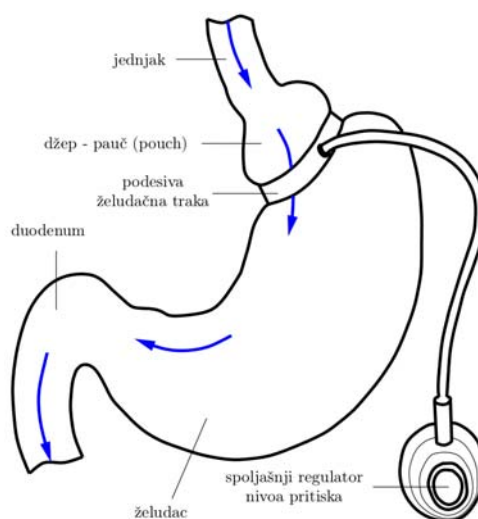
### ***1.8.1 Restriktivne metode barijatrijske hirurgije***

U praksi lečenja morbidne gojaznosti se najčešće koriste tri grupe tehnika: čisto restriktivne, kombinovane intervencije i dominantno malapsorptivne.

Operacije čiji je cilj da se ograniči unos hrane ili restriktivne intervencije su:

a) Podesiva želudačna traka (Laparoscopic Adjustable Gastric Band –AGB) je najmanje invazivna metoda koja je čisto restriktivna. Ona dovodi do redukcije unosa hrane postavljanjem trake na fundus želuca gde se formira mali džep (pouch) veličine palca, zapremine 10-15cm<sup>3</sup> u koji dospeva hrana. Restrikcija unosa hrane se postiže spoljašnjim regulisanjem nivoa pritiska u potkožno implantiranom rezervoaru. Prve trake koje su se koristile nisu bile podesive, dok novija generacija istih jeste, regulišući tako unos hrane. Sada su u upotrebi silikonske trake. Inače Edvard Mason je prvi 1982. godine opisao hiruršku intervenciju plasiranja gastrične trake (135), da bi nakon 4 godine Kuzmak u cilju smanjenja incidencije postoperativnih komplikacija uveo silikonsku traku sa podesivim pritiskom (136). Belachew prvi izvodi laparoskopsko plasiranje podesive gastrične trake 1993. godine (137). Postavljanje želudačne trake tj. omče je rezervabilna metoda kojom se izbegava pojava malapsorpcije. U svetu postoji nekoliko vrsta podesivih traka, ali se najviše upotrebljavaju LAP-BAND I REALIZE sistem (138). Svaka traka je povezana sa potkožnim rezervoarom pa njegovom insulacijom ili desulacijom se menja kalibar trake individualno za svakog pacijenta u zavisnosti od potreba. Postoje dva hirurška pristupa plasiranja trake: perigastrični koji se više ne koristi zbog brojnih postoperativnih komplikacija i pars flaccida. Traka se postavlja distalno od ezofagogastričnog spoja formirajući mali gastrični rezervoar iz

koga dobro sažvakana hrana prolazi u želudac. Drugi deo sistema je potkožni rezervoar koji se postavlja na prednji trbušni zid i uvek je dostupan palpaciji. Njegovom insuflacijom ili desuflacijom menja se promer trake. Komplikacije koje se mogu javiti su povreda jednjaka, intraabdominalno krvarenje, infekcija na mestu plasiranja trake, akutna opstrukcija distalnog jednjaka i želuca, njihova perforacija, tromboembolijske komplikacije. Nakon operacije pacijent unosi malu količinu hrane koja brzo izaziva sitost (Slika 4). U slučaju da se sa hranom pretera nastaju tegobe kao što su osećaj težine i bola u stomaku, muka, povraćanja, refluks. Postoperativno ostajanje u bolnici je do jednog dana, a može se i ambulantno uraditi intervencija. Prvo kalibrisanje trake vrši se nakon šest nedelja kada se preporučuje unos čvrste hrane. Pre tog perioda peroralni unos čvrste hrane može dovesti do povraćanja, dislokacije trake, otežanog gutanja i akutne dilatacije želuca.

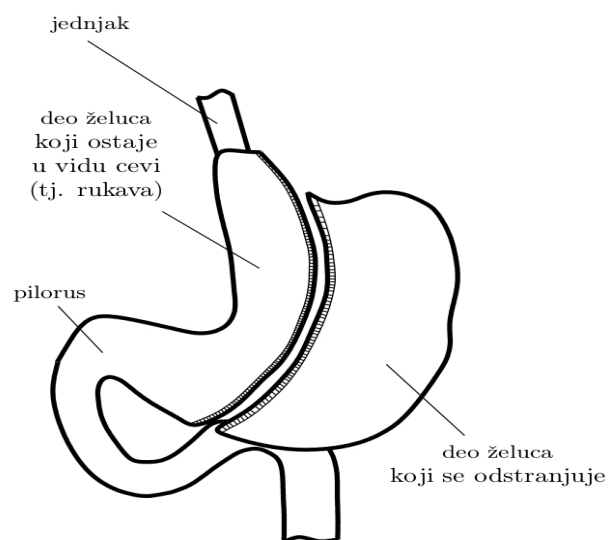


Slika 4. Podesiva želudačna traka (Laparoscopic Adjustable Gastric Band – AGB).

Ovo je najpoznatija tehnika, ali su rezultati pomenute operacije i najslabiji jer je gubitak telesne mase umeren. Intragastrična traka namenjena je osobama sa teškom gojaznošću čiji je BMI veći od  $35\text{kg/m}^2$  i komorbiditetima kao i starijim osobam jer predstavlja sigurniju i manje invazivnu metodu lečenja gojaznosti. S obzirom da predstavlja čisto restriktivnu metodu lečenja često nije potrebna nadoknada vitamina i oligoelemenata. Nedavno objavljeni rezultati studije sa dugoročnim praćenjem pacijenata u periodu od 10 godina ukazuju da je procenat gubitka viška telesne mase

ovom metodom iznosio 51.7% (139). Postoperativni mortalitet je mali i iznosi od 0.05-0.4% prema svetskoj literaturi (140), dok je procenat postoperativnih komplikacija svega 0.2%. Terapijski cilj ove barijatrijske procedure je moguć samo uz veliku komplijantnost i motivisanost pacijenata, a rezultati se postižu postepeno u periodu od tri godine. Dakle gubitak kilograma je postepen i spor kod ove metode, dok druge barijatrijske procedure dovode do bržeg gubitka kilaže. Očekivano prosečno smanjenje telesne mase je najmanje kod operacije sa podesivom želudačnom trakom, ali je zato i rizik kod ovih operacija najniži.

b) Želudačna »sleeve« resekcija ili leva vertikalna gastrektomija (Laparoscopic Sleeve Gastrectomy) je druga po učestalosti barijatrijska operacija sa zastupljenošću od 25%. Ovom metodom se vertikalno odstranjuje deo želuca i njegova zapremina se redukuje na 20-25% prvobitne. Želudac tako dobija izgled cevi tj. rukava. Pri intervenciji ostavlja se pilorična valvula tako da je varenje nepromenjeno. Smanjenjem zapremine želuca na 80-120ml onemogućava se prekomerni unos hrane (Slika 5). »Sleeve« resekcija ne predstavlja reverzibilnu metodu. Njom se odstranjuje fundus želuca čije ćelije luče grelin – hormon gladi i na taj način se smanjuje apetit. Ubrzani prolazak hrane kroz suženi želudac dovodi do lučenja GLP 1 (glucagon like peptide 1) i polipeptida YY (PYY) koji stimulišu lučenje insulina i izazivaju sitost (141). Ova operacija može biti prva i jedina kod bolesno gojaznih osoba, a može biti i druga hirurška intervencija nakon odstranjivanja želudačne podesive trake ili gastričnog pejsmejкера. Pre same intervencije je neophodno uraditi gastroduodenoskopiju radi procene stanja sluzokože jednjaka i želuca s obzirom da se intervencija ne preporučuje kod postojanja gastroezofagusnog refluksa, Baretovog jednjaka i ulkusa na maloj krivini (142). Faktički se operacijom odstranjuje više od 80% želuca i pravi se kesa odnosno vreća oblika rukava koja ograničava količinu i zapreminu unosa hrane. Ona se svrstava u restriktivne barijatrijske metode sa neurohumoralnim efektom koji se ogleda u smanjenoj sekreciji grelina i povećanom lučenju GLP I PYY. Zbog pomenutih efekata okarakterisana je kao metabolička operacija. Komplikacije su dosta retke jer ne dolazi do poremećaja varenja. Nekada može doći do povraćanja usled prejedanja. Sama intervencija se izvodi brzo. Postoperativno ostajanje u bolnici je 1-2 dana. Prvog dana pacijenti piju vodu ili čaj, dok se drugog dana uvodi pasirana hrana. Ovim zahvatom se ograničava i redukuje količina hrane koju bolesnik može da unese nakon operacije.



Slika 5. Želudačna vertikalna resekcija (Laparoscopic Sleeve Gastrectomy).

Postoperativne komplikacije koje se mogu javiti kod ove intervencije su gastroezofagusni refluks, hemoragija, strikture, curenje na šavnoj liniji, duboka venska tromboza, pothranjenost, dehidracija (143). Curenje na šavu predstavlja jednu od najopasnijih komplikacija sa stopom javljanja od 0-7% operisanih kao posledicu povećanog pritiska u novoformiranom želucu (144). Obično se javlja kod bolesnika sa BMI većim od  $50\text{kg/m}^2$ , kod starijih osoba i kod pacijenata koji su prethodno imali podesivu gastričnu traku. Striktore obično nastaju na »incisuri angularis« želuca i obično su funkcionalne zbog presavijenog ostatka želuca (142). Od kliničkih simptoma javljaju se mučnina, povraćanje, otežano gutanje. Nakon leve vertikalne gastrektomije pogoršanje postojeće refluksne bolesti ili pojava iste javlja se kod 6-40% pacijenata (145). Kod ovih pacijenata metoda izbora lečenja gojaznosti bila bi pre gastrični bajpas. Iako se ranije smatralo da ova operacija ne remeti apsorpciju nutrijenata, neke studije su ukazale na deficit vitamina B grupe, folata i gvožđa nakon 2 godine kod 57% pacijenata. Najrealnije objašnjenje za to je nedostatak parijetalnih ćelija fundusa želuca koje su neophodne za resorpciju vitamina B12 kao i dugotrajna primena inhibitora protonske pumpe (146). Smanjena koštana gustina je posledica smanjenog pritiska na kosti koji nastaje gubitkom telesne mase pa je nadoknada vitamina D i kalcijuma neophodna prvih meseci nakon operacije. Prema literaturi efekat smanjenja telesne mase prisutan je kod 59.3% operisanih nakon godinu dana, a održava se kod 50% nakon



pet godina. Procenat smanjenja viška telesne mase nakon dve godine je 47-83%, a nakon tri godine 66% kod pacijenata gde je »sleeve« resekcija rađena kao jedina barijatrijska intervencija (142). Remisija dijabetesa, hipertenzije i hiperlipidemije kod operisanih u visokom procentu nastupa kod pomenute procedure.

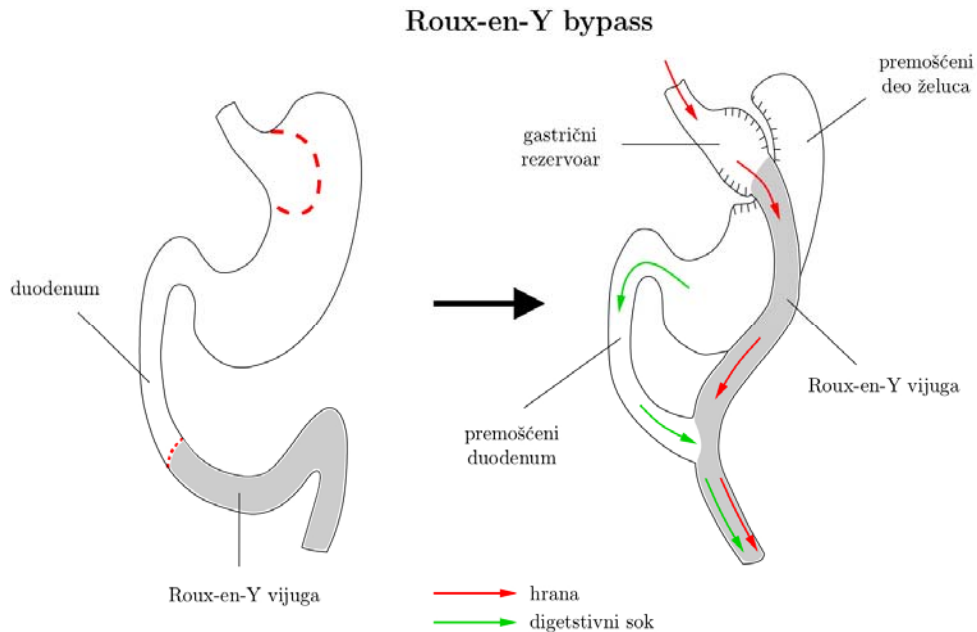
Ovoj metodi se može dodati i bajpas obično nakon 6-12 meseci ukoliko dođe do proširenja želuca i nedovoljne restrikcije unosa hrane. »Sleeve« resekcija sa duodenojejunalnim bajpasom je nova kombinovana barijatrijska procedura nazvana »duodenal switch« metoda o kojoj će kasnije biti više reči i koja dovodi do značajnijeg gubitka kilograma i redukcije komorbiditeta slično kao kod gastričnog bajpasa (147). Duodenojejunalni bajpas omogućava da hrana direktno prođe u distalni deo tankog creva, zaobilazeći proksimalni deo i na taj način se pretpostavlja da se smanjuje intolerancija glukoze i poboljšava regulacija dijabetesa (148). U nekim studijama kod osoba koje nisu gojazne za lečenje dijabetesa korišćen je samo duodenojejunalni bajpas bez resekcije (149). Od mogućih komplikacija pominju se interne hernijacije. Podesiva gastrična traka, vertikalna resekcija i endoskopsko postavljanje balona u želudac su osmišljene kao restriktivne procedure. U novije vreme sve je popularnija laparoskopska gastrična plikacija čiji su rezultati slični i uporedivi sa rezultatima sliv resekcije, ali sa mnogo ređim komplikacijama.

c) Želudačna imbrikacija odnosno plikacija (naboranost) je relativno nova barijatrijska metoda kojom se ne odstranjuje želudac. Ovom procedurom se stomak sam preklapa, tj. vrši se plikacija velike krivine želuca i on se sužava stvarajući tako oblik uske cevi, sličnog je izgleda kao kod sliv resekcije, samo što se ne odstranjuje i ne seče organ (85). Najčešća intraoperativna komplikacija je krvarenje koje se rešava hemostazom. Od tegoba mogu se javiti mučnina, povraćanje, pojačano lučenje pljuvačke. Ne postoji dovoljan broj studija koje govore o reverzibilnosti same procedure, mada pojedinačna iskustva hirurga ukazuju na mogućnost reverzije do 16 meseci nakon operacije (142). Posle učinjene operacije preporučuje se unos tečne hrane prve dve nedelje. Pomenuta procedura se može kombinovati i biti dodatna intervencija podesivoj gastričnoj traci. Prednosti su joj što se ne odstranjuje deo želuca ni creva, nema curenja po šavovima, nema klipsi, a sa ekonomskog stanovišta je najjeftinija barijatrijska intervencija.

### *1.8.2 Kombinovane metode barijatrijske hirurgije*

Operacija čiji je cilj da se ograniči unos hrane i smanji njena resorpcija je gastrični bajpas (Roux-en-Y gastric bypass). To je hirurška metoda koja kombinuje restriktivnu i malapsorptivnu tehniku. Po učestalosti zauzima vodeće mesto jer je pokazao veliki uspeh u pogledu gubitka telesne mase i rezolucije pratećih oboljenja. Prvi koji je opisao ovu proceduru bio je Mason 1969. godine ali kao otvorenu operaciju (150). Nakon 25 godina Wittgroove opisuje prvu laparoskopsku gastričnu bajpas operaciju. Ona se izvodi tako što se želudac hirurški deli na dva dela, proksimalni manji tzv. gastrični rezervoar i drugi slepo zatvoreni ostatak želuca koji se nastavlja na duodenum i proksimalni jejunum. Ovom resekcijom se postiže restriktivni efekat. Malapsorpcija se obezbeđuje kreiranjem dugačke Roux vijuge koja spaja gastrični rezervoar sa ostatkom jejunuma. Dužina te vijuge je obično između 75 i 150cm, a anastomozira sa tankim crevom na 40-50cm od Treitz-ovog ligamenta (151). Gastrični rezervoar je oblika vreće ili džepa (pouch) zapremine do 50ml koji se ušiva za deo tankog creva tj. jejunum preko te vijuge. Time se iz procesa varenja isključuje veći deo želuca, duodenum i proksimalni deo tankog creva. Dokazano je da je manji rezervoar udružen sa većim gubitkom u telesnoj masi. Bolesnici sa ovim tipom operacije gube više u težini od onih sa podvezanim želucom, čemu verovatno doprinosi izvestan stepen malapsorpcije. Malapsorpcija hranljivih materija je posledica direktnog prolaska hrane iz rezervoara u jejunum (85). Kod laparoskopске RYGB koriste se obično tri tehnike stvaranja gastro-jejunalne anastomoze upotrebom cirkularnog staplera, linearnog i ručno šivena anastomoza. Cirkularnu anastomozu prvi je opisao Wittgrove i saradnici 1994. godine (152), dok je linearno povezivanje opisano prvi put 2003. godine kod Korenkov i saradnika (153). U svetu ručno šivenje je manje zastupljeno, negde čak i napušteno, jer je tehnički najzahtevnije i teško izvodljivo. Prve dve vrste se mnogo češće koriste pri stvaranju anastomoze premda i dalje nije dokazano koja od njih ima prednost. Brojne studije su ih upoređivale. Najčešća postoperativna komplikacija je pojava hernije na otvoru. Edholm i Sundbom (154), su ukazali na veće popuštanje anastomoze kod upotrebe cirkularnog nego linearnog staplera, mada druge studije nisu pronašle značajniju razliku. Nasuprot ovoj studiji Bendewald i saradnici (155) su pokazali veće popuštanje anastomoze u grupi sa linearnim u odnosu na cirkularno ušivanje

anastomoze. Generalna preporuka je da sam hirurg odluči i izvede operaciju u kojoj je najveštiji i najiskusniji jer su sve tri metode sigurne i uspešne. Zadržavanje u bolnici posle operacije je između 2-7 dana (slika 6).



Slika 6. Gastroični bajpas (Roux-en-Y bypass).

Postoperativne komplikacije koje se javljaju mogu se podeliti na akutne koje se ispoljavaju do sedmog dana, rane do šest nedelja nakon operacije, kasne koje se manifestuju od 6-12 nedelje i hronične nakon 12 nedelja.

Akutne i rane podrazumevaju popuštanje ili stenozu anastomoze, akutnu želudačnu dilataciju, krvarenje, stvaranje fistula, opstrukciju tankog creva, pojavu intestinalne hernije, duboku vensku trombozu. Fistule predstavljaju drugi po učestalosti uzrok mortaliteta. Mesta gde se mogu javiti su gastro-jejunalna anastomoza, gastroični rezervoar, želudačni ostatak i slepo zatvoreni kraj jejunuma. Najčešće mesto je gastro-jejunalna anastomoza sa stopom javljanja od 70-80%, a zatim gastroični rezervoar sa 10-15% (156). Predisponirajući faktori za njihovu pojavu su muški pol, bolenici sa BMI preko 50kg/m<sup>2</sup>, starost bolesnika preko 55 godina, ranije hirurške intervencije, povećana trakcija na nivou anastomoze, ishemija tkiva kao i neadekvatna upotreba staplera. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike i radiološkim metodama, a lečenje je ili

konzervativno ili hirurško. Bez obzira na pristup kojim se tretira fistula, mortalitet je i dalje visok i iznosi oko 10% (157). Postoperativno krvarenje se javlja kod 1.9-4.4% operisanih. Iako neke studije ukazuju na manji procenat krvarenja nakon ojačavanja staplerske linije, skorija istraživanja nisu pokazala značajniju razliku u incidenciji njenog javljanja (158). Opstrukcije creva se obično javljaju u prvih mesec dana od operacije. Mogu se javiti na bilo kom delu pa je značajno osim određivanja mesta opstrukcije proceniti i stanje proksimalne crevne vijuge i želuca jer može nastati sindrom slepo zatvorene vijuge koji vodi ka perforaciji želudačnog ostatka.

Kasne i hronične komplikacije nastaju sekundarno u odnosu na hirurške i metaboličke promene u organizmu. Tu spadaju unutrašnje hernije sa procentom javljanja od 9% (156). Istraživanja ukazuju na to da gubitak visceralnog masnog tkiva ima uticaja u njihovom nastanku. Takođe pojava marginalnih ulkusa i striktura vezana je za kasniji postoperativni period. Njihova incidencija javljanja je između 1-16% za ulkuse i 27% za strikture (158). Striktura se smatraju češćom pojavom kod anastomoza formiranih cirkularnim staplerom i one se obično rešavaju putem endoskopske dilatacije. Upotreba resorptivnih konaca prilikom formiranja anastomoza smanjila je incidenciju pojave kako marginalnih ulkusa tako i striktura. Nekoliko istraživanja ukazalo je na povećanu stopu javljanja nefrolitijaze i holelitijaze nakon gastičnih bajpas intervencija. Patogeneza nastanka pomenutih poremećaja nije u potpunosti razjašnjena, ali se kao najverovatniji mehanizam nastanka kalkulusa navodi povećano oslobađanje holesterola prilikom redukcije telesne mase. Dokazano je prisustvo kalkulusa u žučnoj kesi kod oko 30% ispitanika nakon naglog gubitka kilograma (156).

Ponekad nakon operacija može se javiti Damping sindrom i pothranjenost (158). Damping sindrom ili sindrom brzog pražnjenja želuca obično se javlja ubrzo posle obroka i obuhvata niz vazomotornih pojava kao što su znojenje, tahikardija, bledilo, osećaj toplote, nadutost u stomaku, mučninu, povraćanje i proliv. Takođe, česti su nedostaci vitamina kao što su B12, gvožđa, kalcijuma, vitamina D, pa je neophodna njihova doživotna nadoknada i praćenje.

Bolesnici podvrgnuti ovoj barijatrijskoj intervenciji u proseku gube oko 60-70% viška telesne mase uz značajno poboljšanje komorbiditeta kod više od 75% bolesnika. Mortalitet nakon gastične bajpas operacije iznosi 0.3-1%, dok je učestalost morbiditeta 18.7%. Najčešće perioperativne komplikacije su infekcija rane sa 3%,

pojava fistula sa 2%, krvarenje 1.93%, crevna opstrukcija 1.73% i plućna embolija 0.41%, dok su najučestalije kasne komplikacije striktura anastomoze sa 4.73%, ileus 3.15% i unutrašnje hernije sa 0.47% (156).

### ***1.8.3 Dominantno malapsorptivne metode barijatrijske hirurgije***

»Biliopancreatic diversion« (BPD) i duodenalni »switch« (DS) predstavljaju primarno malapsorptivne procedure koja se više rutinski ne izvode u svetu, a inače kao metode nisu se primenjivale u našoj zemlji. Osim malapsorptivnog ovim metodama se postiže i restriktivni efekat. Pomenute dve operacije i njihove modifikacije predstavljaju najkomplikovanije i tehnički najzahtevnije procedure u barijatrijskoj hirurgiji. Narušavajući anatomiju digestivnog tubusa njima se postiže najbolji efekat kod morbidno gojaznih osoba, kako u gubitku telesne mase tako i u lečenju komplikacija ove bolesti. BPD i DS se koriste kod super gojaznih bolesnika čiji je BMI preko  $50\text{kg/m}^2$ . Scopinaro je 70-tih godina XX veka izveo resekciju želuca kojom se postiže restriktivni efekat smanjenjem zapremine želuca na 200-250ml, dok se malapsorptivni efekat postiže kreiranjem dugačke Roux vijuge koja se anastomozira sa ostatkom želuca i uključivanjem biliopankreatične vijuge koja anastomozira na oko 50-100cm od ileocekalnog ušća (159). Crevni bajpas na taj način skraćuje trakt tankog creva na oko 50-100cm dužine koji je sposoban za apsorpciju hranljivih materija. Procedura dakle podrazumeva horizontalno uklanjanje želuca pri čemu se stvara vreća koja se povezuje sa tankim crevom. Nedostaci ove intervencije su bili visok procenat perianastomotskih ulkusa na tankom crevu.

DS proceduru je razvio Douglas Hess 1998. godine kada je umesto distalne gastrektomije restrikciju unosa hrane postigao vertikalnom resekcijom velike krivine želuca. Michael Gagner i Ren su imena vezana za prvu laparoskopsku DS operaciju izvedenu 2000. godine (160). Modifikacija BPD je, osim u načinu resekcije želuca, u tome što se proksimalni krak Roux vijuge anastomozira sa dudenumom na oko 2cm ispod pilorusa što sprečava direktan kontakt sluznice tankog creva sa kiselim želudačnim sadržajem i time se smanjuje incidencija javljanja perianastomotskih ulkusa. Efekti DS metode su podjednako dobri kao kod BPD, ali uz značajno smanjenje učestalosti pomenutih ulkusa i Damping sindroma. Duodenalni »switch« je faktički

ubačen u ovu intervenciju kako bi se smanjile česte postoperativne komplikacije. Ove operacije se mogu raditi u dve etape, prvo restriktivna, a nakon obično godinu dana i malapsorptivna procedura. Izvođenjem samo restriktivne procedure uočeni su povoljni rezultati pa se tako vertikalna gastrektomija izdvojila kao zasebna barijatrijska metoda. Apendektomija je sastavni deo DS metode. Osnovni koncept malapsorptivnih operacija je u smanjenju apsorptivne površine tj. dužine tankog creva što dovodi do smanjenja telesne mase. Što je veći segment creva premošćen, odnosno što je veći deo želuca resecciran, to je gubitak u telesnoj masi izraženiji.

Ostavljanje suviše dugog segmenta creva može dovesti do fenomena adaptacije, što bi posle nekog vremena rezultiralo vraćanjem telesne mase. Sa druge strane suviše kratko crevo može dovesti do malapsorptivnog sindroma koji može imati posledice po nervni i imuni sistem. Poznato je da skraćenje creva uzrokuje dijareju koja može remetiti radnu sposobnost pacijenata ukoliko je česta (2-4 stolice se tolerišu). To ukazuje da postoji uzan terapijski prozor između suviše kratkog i ostavljanja suviše dugačkog segmenta tankog creva koji zavisi od umeća hirurga. Najozbiljnija komplikacija koja se može javiti je plućna embolija sa incidencijom javljanja do 1% i mortalitetom od 0.003% (161). Dehiscencija anastomoze je takođe čest uzrok reintervencija i mortaliteta sa stopom javljanja do 8% (162). Pomenuti perianastomotski ulkusi na intestinalnoj strani gastro-entero anastomoze ili duodeno-ileo anastomoze javljali su se u oko 5% slučajeva (163). Modifikovanjem operacije u DS pomenuti ulkusi svedeni su na minimum uz uvođenje inhibitora protonske pumpe. Od mogućih komplikacija tu se pominju još stenoze na bilo kojoj anastomozi, ileus kao i Damping sindrom. Rani Damping je posledica naglog prolaska hrane u crevo i posledičnog povlačenja vode uz pojavu hipotenzije i aktivaciju simpatikusa. Kasni Damping je posledica lučenja veće količine insulina kao odgovor na hiperkalorijski unos i dovodi do hipoglikemije. Pojava kalkulusa u žučnoj kesi usled naglog gubitka telesne mase prisutna je kod 50% pacijenata (154). Pojava dijareja i neprijatan miris stolica može predstavljati ozbiljan problem i uticati na kvalitet života. Ostavljanje suviše velikog dela želuca ili dugačke crevne vijuge može dovesti do vraćanja telesne mase. Kao i kod drugih malapsorptivnih procedura česte su metaboličke komplikacije kao što su nedostaci vitamina, proteina, cinka, bakra pa je njihova nadoknada i praćenje neophodno. Sideropenijska anemija je najčešća i javlja se kod 26% pacijenata (165).

Posledica je smanjenog unosa mesa zbog dijete i nedostatka želuca sa parijetalnim ćelijama. Deficit vitamina B12 javlja se kod 15-20% pacijenata usled nedostatka unutrašnjeg faktora zbog resekcije želuca (166). Retko kad su prisutni megaloblastna anemija, demijelinizacija i drugi neurološki poremećaji. Nedostaci vitamina D i kalcijuma uzrokuju sekundarni hiperparatireoidizam, osteoporozu i patološke frakture. Čest je nedostatak liposolubilnih vitamina (A, D, E i K) nakon barijatrijskih intervencija.

Incidencija hirurških komplikacija je nakon izvođenja BPD 1.2-2.8%, dok je kod DS stopa komplikacija viša i iznosi od 1.7-23%. Takođe DS operacije imaju veći mortalitet u odnosu na BPD (1.4-6.5% prema 0.6-0.8%) (162). Očekivani procenat gubitak viška telesne mase je oko 75% što prevazilazi sve ostale barijatrijske procedure kao i ređi nastanak recidiva gojaznosti. Iako su superiornije u odnosu na ostale barijatrijske operacije u pogledu gubitka telesne mase i rezolucije komorbiditeta, BPD i DS čine svega 15% svih barijatrijskih procedura koje se izvode u svetu.

#### ***1.8.4 Efekti barijatrijskih operacija na organizam***

Ishodi kod sliv resekcije i gastričnog bajpasa su slični i bolji su nego kod podesive trake. Kod ljudi sa veoma visokim BMI »biliopancreatic diversion« i duodenalni »switch« dovode do veće redukcije telesne mase nego kod RYGB operacije. Duodenojejunalni bajpas udružen sa sliv resekcijom daje slične rezultate kao laparoskopska RYGB, dok izolovana vertikalna gastrektomija daje bolje rezultate od podesive trake. Efekti ovih hirurgija su obično praćeni i procenjivani nakon godinu do dve dana tako da dugoročni efekti pomenutih hirurgija nisu još uvek jasno definisani i ispitani (85).

Kao što je više puta naglašeno sa gubitkom kilograma najčešće dolazi do značajnog poboljšanja udruženih bolesti. Kod osoba koje boluju od dijabetesa tip 2, značajno se poboljšava regulacija šećera u krvi, pa je potrebno smanjiti, a često i potpuno ukinuti lekove za dijabetes. Kliničke studije su pokazale kompletnu remisiju kod 78.1% bolesnika koja je podrazumevala prekid uzimanje lekova za šećer uz normalizaciju glikemije (167). Randomizovane kontrolisane studije su pokazale da je lečenje gojaznosti barijatrijskom hirurgijom superiornije u kontroli hiperglikemije kod

bolesnika sa DM tip II u odnosu na medikamentnu terapiju (168). Poboljšanje u metabolizmu glukoze nastaje i pre nego što nastupi značajan gubitak težine. Ovo se pripisuje izmenama u sekreciji crevnih hormona. Postprandijalni nivoi glukagonu-sličnog peptida-1 (glucagon like peptide-1 – GLP-1) i peptida tirozin-tirozin (peptide tyrosine tyrosine – PYY), koji uslovljavaju inhibiciju apetita, rastu u krvi posle želučanog „bypassa”, ali ne i posle podvezivanja želuca. GLP-1 takođe deluje na pankreasne β-ćelije tako da stimuliše oslobađanje insulina, što utiče na regulaciju šećera. Pored bolje kontrole glikemije, odžavani gubitak telesne mase kao posledica hirurške intervencije povoljno utiče i na druge komplikacije izazvane gojaznošću kao na primer: arterijsku hipertenziju, masnu jetru, hiperlipidemiju, opstruktivnu apneju, itd. Postoperativno često se smanjuje doza i broj lekova za povišen krvni pritisak, dok potpuni prekid antihipertenzivne terapije zabeležen je kod 43% bolesnika (98). Mršavljenjem je olakšano kretanje i smanjuju se bolovi u zglobovima. Gubitak telesne mase dovodi do gubitka koštane mase i povećanog rizika za nastanak preloma i kod trauma niskog intenziteta. Malapsorptivne procedure su povezane sa gubitkom koštane mase jer su česti nedostaci hranljivih sastojaka bitnih za koštani sistem kao što su proteini, folati, gvožđe, magnezijum, vitamin B12. Postojeće studije jedino nisu utvrdile pozitivan efekat gubitka telesne mase na rizik od pojave moždanog infarkta (169). Velika meta analiza je pokazala da je smrtnost od kardiovaskularnog uzroka i maligniteta skoro prepolovljena kod osoba koje su hirurški operisane u odnosu na one koje nisu bile hirurški tretirane (170, 171).

Nakon uspešne barijatrijske operacije i značajnog smanjenja telesne mase postoji potreba za korektivnom plastičnom i rekonstruktivnom hirurgijom zbog viška i opuštenosti kože i potkožnog tkiva.

Gubitak u telesnoj masi (TM) se smatra jednim od glavnih parametara uspešnosti barijatrijske hirurgije. Pozitivan učinak predstavlja gubitak od najmanje 50% preoperativnog viška kilograma. On se izračunava kao:

$$\% \text{ gubitka viška kilograma} = (TM \text{ pre} - TM \text{ posle}) / (TM \text{ pre} - TM \text{ idealna}) \times 100.$$

Idealna telesna masa se izračunava umanjenjem visine (TV) za fiksni broj centimetara, i to kod žena kao:  $TV \text{ (cm)} - 105\text{cm}$ , a kod muškaraca:  $TV \text{ (cm)} - 100\text{cm}$  (172).



**Laparoskopija** je glavna prednost barijatrijske hirurgije jer je smanjila vreme ostajanja u bolnici, broj komplikacija i ubrzala oporavak pacijenata. Otvorene operacije se obično ne izvode rutinski osim ako za to nema potrebe. Rana rehabilitacija je neophodna u cilju smanjenja postoperativnih komplikacija. Sprovodi se obično nakon 4-6 sati od operacije. Najčešće komplikacije koje prate abdominalnu hirurgiju su plućne bolesti (pneumonija, atelektaza, edem pluća, pneumotoraks), tromboembolijske komplikacije, prolongirani ileus i sekvele vezane za dugu imobilizaciju kao što su dekondicioniranost, atrofija mišića, dekubitus, razvoj kontraktura, pojava depresije. Poznato je da posle jedne nedelje mirovanja mišićna snaga može oslabiti za 20% i takav mišić ima veće potrebe za kiseonikom (173). Plućna tromboembolija je najčešći uzrok smrti kod bolesnika posle barijatrijske hirurgije. Analize sa obdukcije su pokazale da je ona bila neposredni uzrok smrti kod 30% pacijenata, dok je čak kod 80% bolesnika dokazana na obdukciji (174).

Cilj ovih hirurških metoda je da nakon njih pacijenti jedu manje obroke i sporije. Takođe postiže se smanjenje apetita postoperativno. Da bi se održao željeni rezultat pacijenti nastavljaju sa balansiranim deficitnim dijetama čiji je energetska unos od 1000-1200kcal. Po završetku operacije postoji nekoliko faza uvođenja hrane. Prvo se uzima isključivo tečna hrana koja podrazumeva namirnice koje su tečne na temperaturi tela kao što su voda, bistra supa, mleko, jogurt. Nakon ove faze sledi pire faza gde se namirnice miksiraju i imaju konzistenciju pirea. Tu se uključuju jaja, mleveno meso, bela riba, voće, povrće, mekani sirevi. Potom sledi faza sočne mekane dijetete gde se jede uglavnom kuvano povrće i mekano voće. Takođe prethodno uvedene namirnice se mogu jesti pri čemu one sada nisu pasirane već se mogu sitno seckati. I krajnja faza je uključivanje tvrdih sireva, pečenog mesa, hleba, svežeg voća i povrća. Obično period adaptacije na hranu i na nove navike uzimanja iste traje od 5-8 nedelja (175).

Kod gojaznih osoba čest je nedostatak mikronutrijenata i pre operacije, a najčešće su to vitamini grupe B, B12, vitamin D, gvožđe i kalcijum. Makronutritivni deficiti se jako retko viđaju kako pre tako i nakon operacija. Za razliku od deficita makronutrijenata nedostaci mikronutrijenata se sreću skoro uvek kod malapsorptivnih procedura. Nadoknada gvožđa, vitamina D, folne kiseline, kalcijuma neophodna je u dozi koja je predviđena. Preporuka za nadoknadu mikronutrijenata je 200% kod malapsorptivnih procedura i doza od 100% dnevnih potreba kod ostalih procedura

(175). Kontrole krvne slike i biohemijskih analiza su obavezne na šest meseci, a po potrebi i ranije.

Osim menjanja navika u ishrani neophodna je i svakodnevna fizička aktivnost. Umerena fizička aktivnost neophodna je bar 150 min nedeljno, a cilj je 300 min nedeljno uz jačanje snage 2-3 puta nedeljno (131).

„Bypass“operacije su skupe, ali su usvojene od strane Nacionalnog Instituta za zdravlje 1991. godine kao najefektivniji modaliteti lečenja ekstremne gojaznosti. Dve najčešće primenjivane procedure su podesivo podvezivanje želuca i Roux-en-Y gastrični bajpas. Treba naglasiti da sa godinama raste rizik od postoperativnih komplikacija i mortaliteta, tako da je neophodan oprez kod pacijenata starijih od 65 godina (122). Veoma je važno motivisati bolesnike postoperativno da se pridržavaju promena u životnim navikama i uzimanju suplemenata da bi se obezbedio uspeh terapije i lečenja, jer barijatrijske procedure uključuju morfološke i fiziološke promene u gastrointestinalnom traktu koje dovode do željenog gubitka u telesnoj masi.

Prema postojećim podacima uobičajeno povećane telesne mase nakon 10 godina je 20-25% i češće je prisutno nakon restriktivnih operacija. Obično nakon dve godine od inicijalnog gubitka težine dolazi do postepenog povećanja telesne mase kao posledice nepridržavanja preporuka za ishranu i fizičku aktivnost.

## **1.9 Alternativne metode lečenja gojaznosti**

Pored pomenutih barijatrijskih operacija u efikasne alternativne načine lečenja gojaznosti ubrajaju se endoskopske intraluminalne procedure i metode neuromodulacije (gastrični pejsmejker, crevni pejsmejker, blokada vagalnog nerva). Endoskopske intraluminalne procedure se isto dele na restriktivne i malapsorptivne. Najpoznatije restriktivne metode su intragastrični balon, transoralni endoskopski restriktivni implant, dvolumenski pilorusni balon i endoskopske gastroplastike (176).

Najčešće korišćena privremena restriktivna procedura je intragastrični balon. On predstavlja adekvatnu terapijsku opciju kod lečenja umerene gojaznosti bolesnika čiji je BMI manji od  $35\text{kg/m}^2$  ili kao pripremna procedura pre same barijatrijske hirurgije kod bolesnika sa BMI većim od  $35\text{kg/m}^2$ . Plasiranje balona je endoskopsko uz sedaciju ili anesteziju. Obično se nakon 6 meseci uklanjaju zbog rizika od ispumpavanja

i pomeranja (177). Ugradnja balona kao što je pomenuto može prethoditi i biti priprema za naredne barijatrijske intervencije. Ovom metodom ostvareno je da pacijenti jedu manje i gube na težini, ali takav gubitak je ponekad moguć i medikamentno. Novija generacija balona izgrađena je od biokompatibilnog silikona koji je otporan na delovanje želudačnog soka. Najviše su u upotrebi BIB baloni koji se obično nakon šest meseci od implantacije vade (178). Baloni se endoskopski pozicioniraju između fundusa i korpusa želuca, a nakon toga se u njega upumpava oko 400-700ml sterilnog obojenog rastvora ili vazduha.

Opisane komplikacije nakon ugradnje balona su erozija želudačne sluznice, dilatacija ezofagusa, pogoršanje refluksa, spontana deflacija balona, perzistentno povraćanje, manji gubitak kilograma uz često vraćanje istih, češća potreba za revizijom balona i njegovim uklanjanjem (179).

Endoskopska gastroplastika predstavlja restriktivnu proceduru kojom se volumen želuca smanjuje za 80% (180). Sama procedura je reverzibilna, podrazumeva nabiranje prednjeg i zadnjeg zida želuca sa tim da u slučaju popuštanja staplerske linije ne dolazi do razlivanja želudačnog sadržaja u trbušnu duplju (180). U poslednje vreme pojedini autori navode endoskopske procedure kao metode izbora nakon neuspelih barijatrijskih operacija. Prednosti ovih procedura, koje treba naglasiti, su minimalno invazivni pristup bez otvaranja trbušne duplje i ožiljaka, reverzibilnost kao i manja učestalost postproceduralnih komplikacija u lečenju umerene i ekstremne gojaznosti.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U vezi sa ispitivanjem uticaja gojaznosti na kardiopulmonalni funkcionalni kapacitet, na osnovu prikazanog u literaturi, kod nas u zemlji nije rađena nijedna studija koja se bavila tom problematikom i dugoročnim praćenjem pacijenata nakon hirurškog lečenja bolesti.

Ciljevi sprovedenog istraživanja u kohorti ekstremno gojaznih osoba su sledeći:

1. Procena efekta barijatrijske hirurgije na funkcionalni kapacitet bolesnika nakon 6 meseci od hirurške intervencije.
2. Procena uticaja barijatrijske hirurgije na klasične faktore rizika za kardiovaskularna oboljenja: hipertenziju, dijabetes melitus, hiperholesterolemiju i hiperlipidemiju nakon 6 meseci.
3. Ispitivanje stepena održanja telesne mase nakon pet godina od barijatrijske operacije.
4. Ispitivanje povezanosti redukcije telesne mase i kliničkih efekata hirurškog lečenja gojaznosti nakon 5 godina.
5. Predlog konkretnih mera za poboljšanje funkcionalnog kapaciteta i redukciju pratećih komorbiditeta.

### 3. METODOLOGIJA

#### 3.1 Studirana populacija

U studiju je uključeno 66 pacijenata kod kojih je planirano hirurško lečenje morbidne gojaznosti, od toga 15 muškaraca, srednje starosti 41 godina i 51 žena, srednje starosti 38 godina. Kriterijum za uključenje bio je BMI  $\geq 40\text{kg/m}^2$  ili BMI  $\geq 35\text{kg/m}^2$  uz prisutne komorbiditete. Starost ispitivane populacije bila je između 20-61 godine. Svi pacijenti su ispitani u Kliničkom centru Srbije, u Kabinetu za Ergospirometriju. Pre samog početka učestvovanja u studiji, oni su potpisali saglasnost, tačnije pristanak informisanog pacijenta. Samo istraživanje je odobreno od strane etičkog komiteta KCS. Takođe, ispitivanje je odobrio i etički odbor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Studijsku populaciju je činilo 66 ekstremno gojaznih bolesnika koji su se hirurški operisali u KCS između 1.06.2011-31.12.2012.godine.

Tabela 5. Distribucija polova i starosna struktura studirane populacije.

	Muškarci	Žene	p vrednost
Broj (%)	15 (22,7%)	51 (77,3%)	
Starost; M $\pm$ SD	41,40 $\pm$ 11,46	38,04 $\pm$ 9,63	p = 0,259*

\* Independent-samples t test; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija.

#### 3.2 Metode

Svim bolesnicima rađen je ergospirometrijski test pre operacije i šest meseci nakon intervencije. Oni su u sklopu pripreme za operaciju pregledani od strane endokrinologa, dijetologa, pulmologa, kardiologa, psihijatra, anesteziologa i hirurga. Za pravljenje baze korišćeni su podaci iz istorije bolesti. Pre testa opterećenja pacijenti su kardiološki pregledani i uzeta je anamneza.

##### 3.2.1 Protokol testiranja

Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem rađen je na pokretnoj traci prema Bruce protokolu (181), uz istovremenu analizu gasova u izdahnutom vazduhu preko maske na

licu i sistema za ergospiometriju (Schiller CS-200). Analiza gasova se radila preko udah-udah metode i tokom fizičkog opterećenja su se automatski analizirali uzorci izdahnutog vazduha na svakih 15-45 sec i izražavali u tabelarnom ili grafičkom formatu uz praćenje ostalih standardnih parametara testa fizičkim opterećenjem (80). Pre testa se izvodi spirometrija u mirovanju. Tokom testa pratila se i određivala potrošnja kiseonika ( $VO_2$ ) na anaerobnom pragu, kao i vršna potrošnja kiseonika (peak  $VO_2$ ) kao maksimalno postignuta  $VO_2$  tokom testa. Ventilatorni prag je određivan preko "V-slope" metode (107). Kardiopulmonalni test se smatra maksimalnim kada je odnos proizvodnje ugljen dioksida ( $VCO_2$ ) i potrošnje kiseonika ( $VO_2$ ) na kraju testa 1.1 ( $VCO_2/VO_2=1.1$ , tj. RER=1.1).

Tokom testa se kontinuirano prati 12 kanalni EKG, srčana frekvencija, krvni pritisak koji se meri u mirovanju, na kraju svakog stepena i u oporavku. Razlozi za prevremeni prekid testa bili su: 1. Pojava ST depresije/elevacije  $> 2$ mm u trajanju od 0.08 s nakon J tačke, 2. Izraženi simptomi kao što su bol u grudma, gušenje, vrtoglavica i zamor, 3. Opasni poremećaji ritma.

Iz studije su isključeni svi bolesnici sa: neregulisanom hipertenzijom, koronarnom bolešću, značajnim valvularnim manama (posebno aortna stenoza i velika mitralna regurgitacija), atrijalna fibrilacija, izražena opstruktivna bolest pluća, sinkope, bolesnici koji nisu iz nekog razloga lečeni operativnim putem.

Svi bolesnici su operisani laparoskopski gastričnom R-en-Y bajpas operacijom na Prvoj hirurškoj klinici KCS. Posle šest meseci od laparoskopske operacije rađen je kontrolni ergospiometrijski test po istom protokolu i sa istim parametrima za praćenje.

### **3.3 Snaga studije i veličina uzorka**

Istraživanje je planirano i urađeno po tipu retrospektivne studije preseka svih pacijenata koji su upućeni na operativno lečenje gojaznosti. U drugom koraku izdvojeni su samo ispitanici koji su ispunili sve kriterijume za uključivanje i urađena je prospektivna studija serije slučajeva ovih pacijenata šest meseci nakon hirurškog lečenja. Na osnovu standardnih statističkih parametara (snaga studije 80% - 0,80, verovatnoća  $\alpha$  greške 0,05, dvostrano testiranje), da bi se pronašla značajna razlika u vrednosti  $VO_2$  tokom ergospiometrijskog testa pre i šest meseci nakon hirurške terapije gojaznosti ( $VO_2$  pre

terapije –  $15,9 \pm 3,3$  ml/kg/min;  $VO_2$  posle terapije –  $24,3 \pm 6,3$  ml/kg/min), veličina efekta je bila 1,5390192 (11), dok je izračunata potrebna veličina uzorka Studentovim t testom za zavisne uzorke (upareni test na osnovu prosečnih vrednosti pre i posle intervencije), koristeći G\*Power 3.1, od 6 pacijenata. Međutim, u ovoj studiji je uključeno ukupno 66 pacijenata, kako bi se osigurala dovoljna snaga studije i za druge varijable od interesa.

### 3.4 Statistička analiza

Statistička obrada podataka urađena je u statističkom softveru *PASW Statistics*, verzija 18. Sve deskriptivne varijable predstavljene su frekvencijom pojedinih kategorija, a  $\chi^2$  test je upotrebljen za ispitivanje statističke značajnosti između pojedinih kategorije. Kontinualne varijable predstavljene su u obliku srednje vrednosti  $\pm$  standardne devijacije (ukoliko su podaci imali normalnu raspodelu). Za ispitivanje postojanja razlika u kontinualnim varijablama korišćen je *Student*-ov t test za nezavisne i zavisne uzorke u zavisnosti od normalnosti raspodele koja je ispitivana upotrebom *Kolmogorov-Smirnov* testa.

Kod testiranja iste varijable u tri ponovljena merenja rađen je Friedman-ov test pošto se radilo o neparametarskim podacima. Korelacija između pojedinih varijabli testirana je *Pearson*-ovom korelacijom, a stepen korelacije je procenjivan u skladu sa *Cohen*-ovim kriterijumima:  $r > 0,50$  veoma jaka korelacija;  $r 0,30-0,49$  srednje jaka korelacija;  $r < 0,29$  slaba korelacija. Grafička analiza ukupnog preživljavanja urađena je uz pomoć Kaplan-Majerove krive. Za sve analize statistička značajnost je procenjena za  $p < 0,05$ . Nakon statističke obrade podataka rezultati su predstavljani tabelarno i grafički.

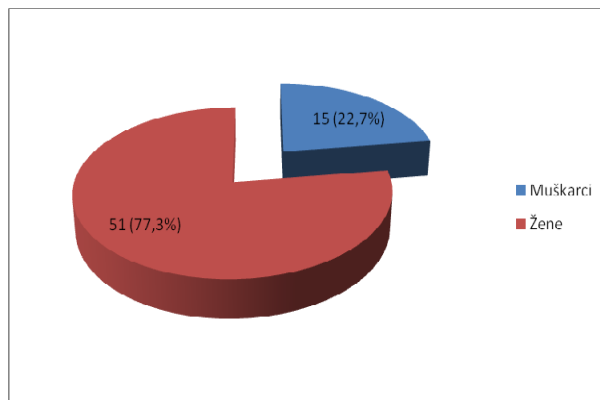
Kod nedostajućih podataka (*missing data*) ova polja su ostavljena nepopunjena u bazi, tako da oni nisu ušli u analizu. Zbog toga ako se radi o atributivnim varijablama, kod nedostajućih podataka procentualna zastupljenost je računata u odnosu na broj pacijenata koji je imao popunjene podatke. A ako se radilo o numeričkim podacima, ovi pacijenti nisu ušli u deskriptivnu statističku analizu.

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

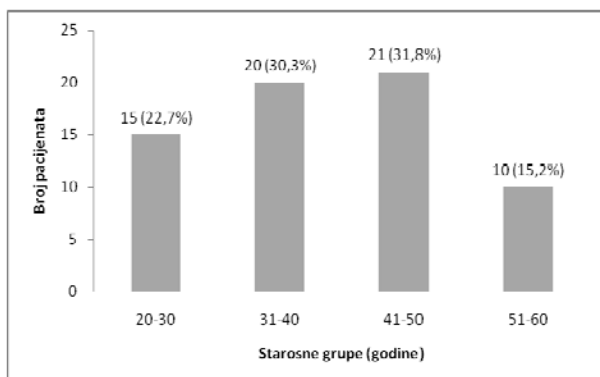
### 4.1 Osnovne karakteristike pacijenata pre operacije

U ovoj studiji analizirani su podaci 66 morbidno gojaznih bolesnika operisanih barijatrijskom hirurgijom. Ukupno je bilo 22,7% pacijenata muškog pola i 77,3% ženskog pola (Grafikon 1). Između polova nije nađena značajna razlika u starosti pacijenata (Independent-samples t test;  $p = 0,259$ ). Muškarci su bili u proseku stariji oko 3,5 godine. Većina pacijenata (62,1%) je bila u rasponu od 31 do 50 godina starosti (Grafikon 2), ali je najmlađi imao 20, dok je najstariji imao 61 godinu.

Grafikon 1. Polna distribucija ispitanika.



Grafikon 2. Distribucija pacijenata u odnosu na starosne kategorije.

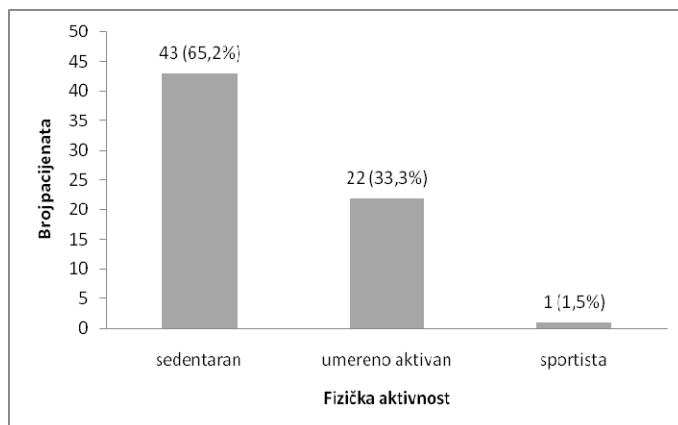


U odnosu na stepen fizičke aktivnosti nađena je dominacija sedentarnog načina života (65,2% pacijenata), dok se na drugom mestu nalaze pacijenti sa umerenom



fizičkom aktivnošću (33,3%) (Grafikon 3). Od svih pacijenata, samo je jedan ispitanik bio sportista.

Grafikon 3. Distribucija pacijenata u odnosu na stepen fizičke aktivnosti.



U Tabeli 6 prikazane su antropometrijske karakteristike pacijenata. Prosečna telesna masa bila je 126,76kg, odnosno indeks telesne mase je bio 43,69kg/m<sup>2</sup>. Između muškaraca i žena nađena je značajna razlika u ovim antropometrijskim karakteristikama, dok između prosečnih vrednosti indeksa telesne mase nije nađena značajna razlika prema polu.

Tabela 6. Antropometrijske karakteristike pacijenata.

M ± SD	Svi	Muškarci	Žene	p vrednost*
Telesna masa (kg)	126,76 ± 19,32	137,47 ± 22,77	123,61 ± 17,20	p = 0,013
Telesna visina (cm)	171,24 ± 14,03	178,07 ± 5,60	169,23 ± 15,14	p = 0,031
Telesna površina (m <sup>2</sup> )	2,31 ± 0,21	2,45 ± 0,26	2,26 ± 0,17	p = 0,002
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	43,69 ± 5,30	43,07 ± 5,23	43,88 ± 5,36	p = 0,610

\* Independent-samples t test; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija.

Ako posmatramo medikamentnu terapiju koju su pacijenti uzimali pre same operacije, vidimo da su pacijenti najčešće uzimali od kardiološke terapije ACE inhibitore i beta blokatore, dok su nešto ređe uzimali kalcijumske antagoniste (Tabela

7). Što se tiče terapije za hiperholesterolemiju, statine je uzimalo svega 7,6% pacijenata, dok je antidiijabetike uzimalo 36,4% pacijenata.

Tabela 7. Medikamentna terapija pacijenata pre operacije.

Terapija; broj (%)	Da	Ne
Antihipertenzivna terapija	20 (30,3%)	46 (69,7%)
Beta blokatori	15 (22,7%)	51 (77,3%)
Kalcijumski antagonisti	9 (13,6%)	57 (86,4%)
Nitrati	1 (1,5%)	65 (98,5%)
ACE inhibitori	16 (24,2%)	50 (75,8%)
Statini	5 (7,6%)	61 (92,4%)
Antidiijabetici	24 (36,4%)	42 (63,6%)

Gledajući učestalost oboljenja pre operacije (Tabela 8), vidimo da su pacijenti najčešće imali arterijsku hipertenziju (39,4%), dijabetes melitus i insulinsku rezistenciju (34,8%), dok je sve ostalo bilo značajno ređe.

Tabela 8. Komorbiditeti pacijenata pre operacije – kumulativna učestalost\*.

Broj (%)	Da	Ne
Arterijska hipertenzija	26 (39,4%)	40 (60,6%)
Hronična opstruktivna bolest pluća	-	66 (100,0%)
Opstruktivna apneja tokom sna (OSA)	1 (1,5%)	65 (98,5%)
Dijabetes melitus i insulinska rezistencija	23 (34,8%)**	43 (65,2%)
Hiperholesterolemija	6 (9,1%)	60 (90,9%)
Hipertrigliceridemija	6 (9,1%)	60 (90,9%)
Pušački status	13 (19,7%)	53 (80,5%***)

\* kumulativna učestalost podrazumeva da su neki pacijenti mogli da imaju i više različitih oboljenja; \*\* od 23 pacijenata sa dijabetesom, 5 pacijenata je imalo insulinsku rezistenciju ili 7,6% od ukupno 66 pacijenata; \*\*\*jedan od nepušača je bivši pušač.

#### 4.2 Parametri kardiopulmonalnog funkcionalnog kapaciteta pacijenata pre operacije

Pre same hirurške intervencije urađen je kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem – spiroergometrija na pokretnoj traci i dobijeni su rezultati koji su prikazani u Tabeli 9.

Tabela 9. Prosečne vrednosti postignute na kardiopulmonalnom testu fizičkim opterećenjem – ergospirometriji kod pacijenata pre operacije.

Parametri	M ±SD
FEV1 (l)	2,99 ± 0,58
FEV1 (%)	91,88 ± 14,63
VC (l)	3,47 ± 0,72
VC (%)	89,04 ± 13,98
FEV1/VC (%)	104,85 ± 11,18
Vreme VAT (sec)	255,94 ± 103,24
Vreme trajanja testa (sec)	376,15 ± 116,70
VO <sub>2</sub> u miru (ml/kg/min)	3,42 ± 1,27
VO <sub>2</sub> /VAT (ml/kg/min)	18,14 ± 3,50
Peak VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	21,11 ± 4,08
%VO <sub>2</sub> max/pred (%)	114,29 ± 22,17
%VAT (VO <sub>2</sub> ) (%)	100,62 ± 21,71
Apsolutni VO <sub>2</sub> u miru (l/min)	0,42 ± 0,19
Apsolutni VO <sub>2</sub> na VAT (l/min)	2,26 ± 0,46
Apsolutni VO <sub>2</sub> max (l/min)	2,61 ± 0,46
dVO <sub>2</sub> (l/min)	2,19 ± 0,43
O <sub>2</sub> pulse na AT (ml/otk)	14,96 ± 2,74
Peak O <sub>2</sub> pulse (ml/otk)	17,26 ± 4,21
%O <sub>2</sub> pulse max/pred (%)	91,30 ± 19,83
Bas VE (l/min)	11,39 ± 4,66
Max VE (l/min)	67,82 ± 12,86
Rezerva disanja –BR (%)	36,18 ± 14,02
Vd/Vt	0,12 ± 0,04
VE/VO <sub>2</sub>	25,56 ± 3,03
VE/VCO <sub>2</sub>	25,59 ± 2,92
VE/VCO <sub>2</sub> slope	26,70 ± 4,87
PET CO <sub>2</sub> (mmHg)	35,98 ± 4,32
PET CO <sub>2</sub> max (mmHg)	40,42 ± 4,19
PET O <sub>2</sub> max (mmHg)	104,96 ± 5,86
RER	1,02 ± 0,07

M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, VC – vitalni kapacitet, VAT – ventilatorni anaerobni prag, peak VO<sub>2</sub> – vršna potrošnja kiseonika, VO<sub>2</sub>/VAT – potrošnja kiseonika na ventilatornom pragu, O<sub>2</sub> pulse – kiseonični puls, Bas VE – minutna ventilacija u miru, BR – rezerva disanja, Vd/Vt – mrtvi prostor, VE/VCO<sub>2</sub> – ventilatorni ekvivalent za ugljen dioksid, VE/VO<sub>2</sub> – ventilatorni ekvivalent za kiseonik, VE/VCO<sub>2</sub> slope – ventilatorna efikasnost, PET CO<sub>2</sub> – parcijalni pritisak ugljen dioksida, PET O<sub>2</sub> – parcijalni pritisak kiseonika, RER – indeks respiratorne razmene gasova.

Posmatrajući respiratorne parametre kod pacijenata nisu registrovani opstruktivni poremećaji disajne funkcije jer je FEV1 bio preko 2l, odnos FEV1/VC

preko 85%. Što se tiče restriktivnog poremećaja disanja on je bio prisutan kod 29% pacijenata definisanog kao VC < 80%, a uz normalan odnos FEV1/VC > 85%. Prosečno vreme trajanja testa na pokretnoj traci bilo je oko 6,3 min. Maksimalna potrošnja kiseonika bila je oko 21ml/kg/min, dok je potrošnja kiseonika na anaerobnom pragu bila oko 18ml/kg/min. Maksimalni kiseonični puls tokom testa bio je oko 17,2ml/otkucaju. Ventilatorna efikasnost (VE/VCO<sub>2</sub> slope) bila je kod većine pacijenata očuvana, ispod 30, dok je kod njih 16 ili 24,24% zabeleženo smanjenje ventilatorne efikasnosti. Rezerva disanja pre i nakon testa bila je očuvana. Takođe uredne se bile vrednosti minutne ventilacije u miru i naporu. Kod svih pacijenata zapažena je hipokapnija sa hiperventilacijom pluća na početku i tokom testa. (PET CO<sub>2</sub> < 6KPa).

Tabela 10. Hemodinamski parametri tokom ergospirometrijskog testa pre operacije.

Parametri	M ±SD
METs	6,02 ± 1,13
HR u miru (otk/min)	97,91 ± 12,94
VAT HR (otk/min)	149,71 ± 17,45
MaxHR (otk/min)	161,33 ± 15,69
BasSBP (mmHg)	136,03 ± 14,44
MaxSBP (mmHg)	182,82 ± 25,79
BasDBP (mmHg)	86,11 ± 8,84
MaxDBP (mmHg)	98,48 ± 11,46
Cirkulatorna snaga (mmHg x ml/kg/min)	477,87 ± 104,10

M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; MET – metabolički ekvivalent, HR – srčana frekvencija, HR VAT – srčana frekvencija na anaerobnom pragu, SBP – sistolni krvni pritisak, DBP – dijastolni krvni pritisak.

Gledajući hemodinamske parametre tokom testa prosečne vrednosti funkcionalnog statusa i radne sposobnosti bile su umerene sa minimalnim ograničenjima i iznosile su oko 6 MET-a. Većina pacijenata, njih 68% uradila je submaksimalni test i postigla prvi anaerobni prag, dok je njih 21 tj. 32% pokazalo slab napor tokom testa (RER < 1). Srčana frekvencija u miru bila je viša i iznosila je oko 98/min. Bazalne vrednosti sistolnog krvnog pritiska bile su kod 51.5% ispitanika povišene (BasSBP > 140mmHg), dok su vrednosti dijastolnog krvnog pritiska bile povišene kod 56% pacijenata (BasDBP > 90mmHg). Maksimalna srčana frekvencija tokom testa bila je 162/min, dok je prosečan krvni pritisak tokom testa bio 183/100mmHg (Tabela 10).

### 4.3 Parametri kardiopulmonalnog funkcionalnog kapaciteta pacijenata šest meseci posle operacije

U Tabeli 11 prikazani su rezultati ergospirometrijskog testiranja 6 meseci nakon operacije, dok Tabela 12 prikazuje hemodinamske parametre tokom ergospirometrijskog testa nakon operacije.

Tabela 11. Prosečne vrednosti postignute na kardiopulmonalnom testu fizičkim opterećenjem – ergospirometriji kod pacijenata 6 meseci nakon operacije

Parametri	M ±SD
FEV1 (l)	3,59 ± 3,00
FEV1 (%)	97,74 ± 14,67
VC (l)	3,59 ± 0,74
VC (%)	92,62 ± 13,08
FEV1/VC (%)	107,65 ± 8,61
VremeVAT (sec)	375,30 ± 127,61
Vreme trajanja testa (sec)	500,54 ± 127,38
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	4,40 ± 1,24
VO <sub>2</sub> /VAT (ml/kg/min)	21,02 ± 4,92
PeakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	25,33 ± 4,79
%VO <sub>2</sub> (%)	114,20 ± 18,48
%VAT (VO <sub>2</sub> ) (%)	94,56 ± 21,12
ApsolutniVO <sub>2</sub> u miru (l/min)	0,43 ± 0,13
Apsolutni VO <sub>2</sub> VAT (l/min)	2,00 ± 0,45
Apsolutni VO <sub>2</sub> max (l/min)	2,43 ± 0,49
dVO <sub>2</sub> (l/min)	2,01 ± 0,46
O <sub>2</sub> pulse AT (ml/otk)	18,45 ± 25,81
Peak O <sub>2</sub> pulse (ml/otk)	15,57 ± 3,48
%O <sub>2</sub> pulse max/pred (%)	98,32 ± 21,12
Bas VE (l/min)	10,78 ± 2,96
Max VE (l/min)	63,35 ± 16,40
Rezerva disanja – BR (%)	41,80 ± 11,74
Vd/Vt	0,11 ± 0,04
VE/VO <sub>2</sub>	25,76 ± 3,33
VE/VCO <sub>2</sub>	25,15 ± 3,08
VE/VCO <sub>2</sub> slope	24,55 ± 3,83
PET CO <sub>2</sub> (mmHg)	34,13 ± 5,07
PET CO <sub>2</sub> max (mmHg)	41,33 ± 4,80
PET O <sub>2</sub> max (mmHg)	105,58 ± 5,93
RER	1,07 ± 0,06

M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, VC – vitalni kapacitet, VAT – ventilatorni anaerobni prag, peak VO<sub>2</sub> – vršna potrošnja kiseonika, VO<sub>2</sub>/VAT – potrošnja kiseonika na ventilatornom pragu, O<sub>2</sub> pulse – kiseonični puls, Bas VE – minutna ventilacija u miru,

BR – rezerva disanja, Vd/Vt – mrtvi prostor, VE/VCO<sub>2</sub> – ventilatorni ekvivalent za ugljen dioksid, VE/VO<sub>2</sub> – ventilatorni ekvivalent za kiseonik, VE/VCO<sub>2</sub> slope – ventilatorna efikasnost, PET CO<sub>2</sub> – parcijalni pritisak ugljen dioksida, PET O<sub>2</sub> – parcijalni pritisak kiseonika, RER – indeks respiratorne razmene gasova

Tabela 12. Hemodinamski parametri tokom ergospirometrijskog testa nakon operacije.

Parametri	M ± SD
METs	7,22 ± 1,32
HR u miru (otk/min)	88,21 ± 13,65
VAT HR (otk/min)	142,80 ± 18,38
MaxHR (otk/min)	160,38 ± 17,17
BasSBP (mmHg)	131,92 ± 13,87
MaxSBP (mmHg)	164,54 ± 24,46
BasDBP (mmHg)	81,12 ± 10,13
MaxDBP (mmHg)	93,09 ± 10,06
Cirkulatorna snaga (mmHg x ml/kg/min)	402,43 ± 110,28

M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija. MET – metabolički ekvivalent, HR – srčana frekvencija, HR VAT – srčana frekvencija na anaerobnom pragu, SBP – sistolni krvni pritisak, DBP – dijastolni krvni pritisak.

#### 4.4 Uporedna analiza parametara pre operacije i 6 meseci posle barijatrijske hirurgije

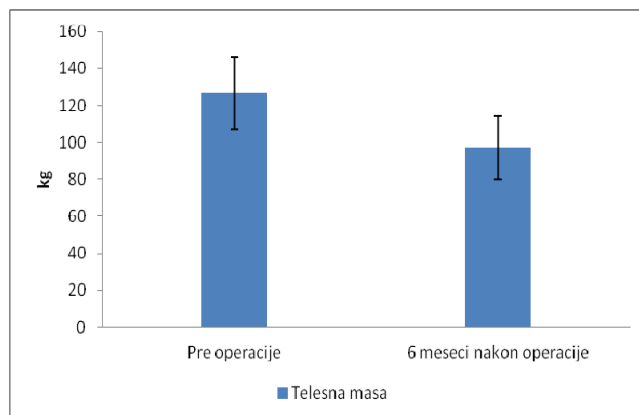
Tabela 13. Antropometrijske karakteristike pacijenata 6 meseci nakon operacije.

M ± SD	Svi	Muškarci	Žene	p vrednost*
Telesna masa (kg)	97,12 ± 17,28	106,47 ± 20,25	94,37 ± 15,48	p = 0,016
Promena u odnosu na pre operacije (kg)	-29,80 ± 13,27	-31,73 ± 15,13	-29,23 ± 12,78	p = 0,526
Telesna površina (m <sup>2</sup> )	2,06 ± 0,20	2,22 ± 0,22	2,01 ± 0,17	p < 0,001
Promena u odnosu na pre operacije (m <sup>2</sup> )	-0,25 ± 0,12	-0,23 ± 0,13	-0,25 ± 0,12	p = 0,572
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	33,78 ± 6,01	33,42 ± 5,07	33,89 ± 6,30	p = 0,794
Promena u odnosu na pre operacije (kg/m <sup>2</sup> )	-9,96 ± 4,25	-9,89 ± 4,55	-9,98 ± 4,20	p = 0,948
Smanjenje BMI: da/ne; broj	62 / 2	15 / 0	49 / 2	p = 0,938

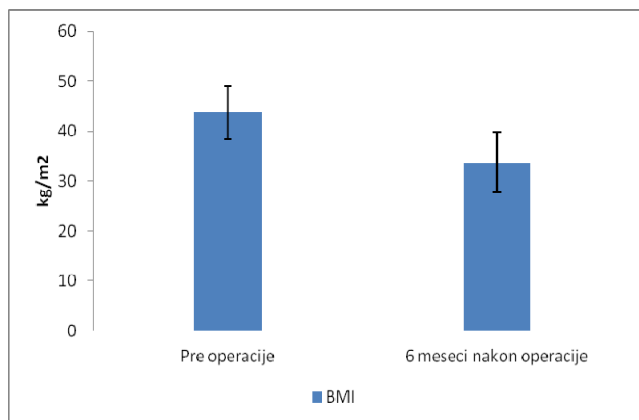
\* Independent – samples t test; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija.

Posle 6 meseci od barijatrijskog tretmana došlo je do smanjenja telesne mase i indeksa telesne mase (Tabela 13). Ovo smanjenje je bilo statistički značajno (Paired-samples t test;  $p < 0,05$ ). To se takođe može videti i sa Grafikonu 4 i 5. Slično je dobijeno i za telesnu površinu.

Grafikon 4. Prosečne vrednosti telesne mase pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ); M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija.



Grafikon 5. Prosečne vrednosti indeksa telesne mase pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ); M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija.



Između vrednosti telesne mase pre i posle 6 meseci postoji značajna statistička razlika. Muškarci su pre operacije imali prosečnu telesnu masu od 137kg, a posle operacije su izgubili oko 32kg, dok su žene bile teške 123kg, a postoperativno su izgubile oko 29kg (Grafikon 4).

Sa Grafikona 5 vidi se smanjenje BMI posle operacije i kod muškaraca i kod žena. Zabeleženo je njegovo smanjenje kod svih muškaraca, dok samo dve žene nisu redukovale BMI postoperativno.

Tabela 14. Korelacija antropometrijskih karakteristika pacijenata pre i posle 6 meseci od operacije.

			Pre operacije		
			Telesna masa (kg)	Telesna površina (m <sup>2</sup> )	Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )
6 meseci nakon operacije	Telesna masa (kg)	r*	0,714	0,733	0,605
		p vrednost	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	Telesna površina (m <sup>2</sup> )	r*	0,734	0,808	0,445
		p vrednost	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	r*	0,408	0,310	0,691
		p vrednost	0,001	0,012	< 0,001

\* Pearson's coefficient correlation.

Između vrednosti antropometrijskih karakteristika pacijenata pre i nakon 6 meseci od operacije nađene su veoma jake pozitivne korelacije: telesne mase ( $r = 0,714$ ;  $p < 0,001$ ), telesne površine ( $r = 0,808$ ;  $p < 0,001$ ) i indeksa telesne mase ( $r = 0,691$ ;  $p < 0,001$ ) (Tabela 14). To znači da postoji proporcionalno smanjenje ovih parametara nakon operacije u odnosu na vrednosti pre operacije.

Gledajući komorbiditete i medikamentnu terapiju nakon redukcije telesne mase dobijeni su sledeći rezultati (Tabela 15).

Nakon barijatrijske hirurgije viđeno je klinički značajno smanjenje broja pacijenata sa pratećim komorbiditetima i to dijabetesom i insulinskom rezistencijom kao i opstruktivnim apneja sindromom tokom sna. Nakon učinjenog hirurškog tretmana veći broj pacijenata je promenio način života u smislu prelaska sa sedentarnog u fizički aktivan život (63,6%). Dobijena je statistička značajnost u pogledu uzimanja antidijabetične terapije. Takođe broj lekova za hipertenziju se smanjio. Iako je isti broj pacijenata (26 ispitanika) koristio farmakoterapiju za hipertenziju pre i posle operacije, broj lekova se smanjio, pa tako je 9 pacijenata koristilo dvojni terapiju posle operacije dok je pre operacije 11 pacijenata bilo na dvojnjoj terapiji, a 4 pacijenta su koristila



trojnu antihipertenzivnu terapiju pre operacije, dok nakon operacije nije bilo pacijenata sa trojnom antihipertenzivnom terapijom. (Grafikon 6). Niko od pacijenata posle operacije nije koristio statine u terapiji.

Tabela 15. Komorbiditeti i medikamentna terapija pacijenata pre operacije i šest meseci nakon hirurške intervencije.

Procenat prisutnosti (%)	Pre operacije	Šest meseci posle operacije	p vrednost*
<b>Komorbiditeti:</b>			
Fizička aktivnost: sedentarni/aktivni	43(65.2)/23(34.8)	24(36.4)/42(63.6)	p = 0.002
Hipertenzija: ne/da	37(56.1)/29(43.9)	39(59.1)/27(40.9)	p = 0.860
HOBP: ne/da	65(98.5)/1(1.5)	62(96.9)/2(3.1)	p = 0.978
OSA: ne/da	63(97.0)/2(3.0)	65(100)/-	p = 0.932
DM: ne/da/IR	42(63.6)/18(27.3)/6(9.1)	55(85.9)/9(14.1)/-	p = 0.005
Hiperholesterolemija: ne/da	60(90.9)/6(9.1)	59(89.4)/7(10.6)	p = 1.000
Hipertrigliceridemija: ne/da	60(90.9)/6(9.1)	62(96.9)/2(3.1)	p = 0.294
Pušenje: ne/da	52(78.8)/14(21.2)	55(85.9)/9(14.1)	p = 0.285
<b>Terapija:</b>			
Antihipertenzivna th: ne/da	40(60.6)/26(39.4)	40(60.6)/26(39.4)	p = 1.000
Beta blokatori: ne/da	50(75.8)/16(24.2)	46(69.7)/20(30.3)	p = 0.558
Ca antagonisti: ne/da	55(83.3)/11(16.7)	58(90.6)/6(9.4)	p = 0.331
Nitrati: ne/da	65(98.5)/1(1.5)	-	
ACE-i: ne/da	49(74.2)/17(25.8)	54(84.4)/10(15.6)	p = 0.227
Statini: ne/da	61(92.4)/5(7.6)	-	
Antidijabetici: ne/da	42(63.6)/24(36.4)	55(85.9)/9(14.1)	p = 0.007

\*Chi-square test.

Grafikon 6. Broj lekova u terapiji za hipertenziju pre i posle 6 meseci od operacije.

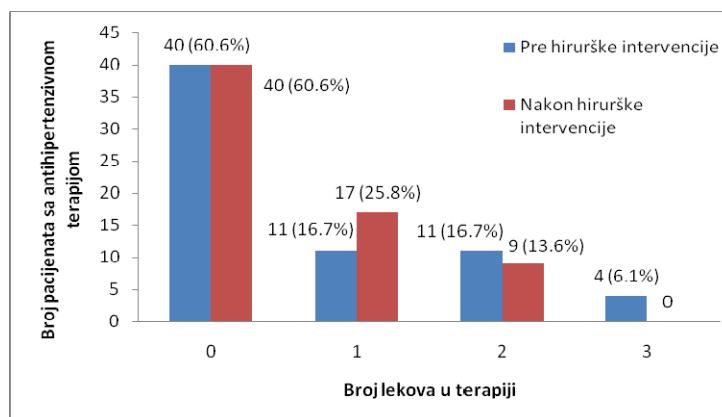


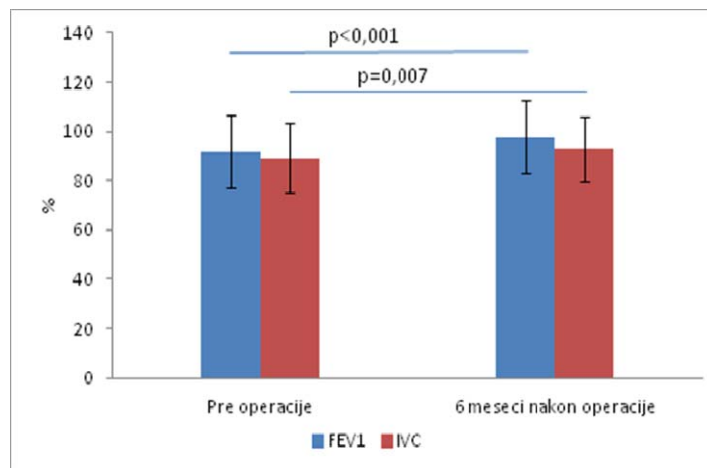
Tabela 16. Ergospirometrijski parametri pre i posle šest meseci od operacije.

Parametri	Pre operacije	6 meseci nakon operacije	p vrednost	% promene
FEV1 (l)	2,99 ± 0,58	3,59 ± 3,00	p = 0,104	20,07
FEV1 (%)	91,88 ± 14,63	97,74 ± 14,67	p < 0,001	6,38
VC (l)	3,47 ± 0,72	3,59 ± 0,74	p = 0,039	3,46
VC (%)	89,04 ± 13,98	92,62 ± 13,08	p = 0,007	4,40
FEV1/VC (%)	104,85 ± 11,18	107,65 ± 8,61	p = 0,034	2,67
Vreme VAT (sec)	255,94 ± 103,24	375,30 ± 127,61	p < 0,001	46,64
Vreme trajanja testa (sec)	376,15 ± 116,70	500,54 ± 127,38	p < 0,001	33,07
VO <sub>2</sub> u miru (ml/kg/min)	3,42 ± 1,27	4,40 ± 1,24	p < 0,001	28,65
VO <sub>2</sub> /VAT (ml/kg/min)	18,14 ± 3,50	21,02 ± 4,92	p < 0,001	15,88
Peak VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	21,11 ± 4,08	25,33 ± 4,79	p < 0,001	19,99
%VO <sub>2</sub> max/pred (%)	114,29 ± 22,17	114,20 ± 18,48	p = 0,968	-0,08
%VAT (VO <sub>2</sub> ) (%)	100,62 ± 21,71	94,56 ± 21,12	p = 0,077	-6,02
Apsolutni VO <sub>2</sub> u miru (l/min)	0,42 ± 0,19	0,43 ± 0,13	p = 0,728	2,38
Apsolutni VO <sub>2</sub> na VAT (l/min)	2,26 ± 0,46	2,00 ± 0,45	p < 0,001	-11,50
Apsolutni VO <sub>2</sub> max (l/min)	2,61 ± 0,46	2,43 ± 0,49	p = 0,002	-6,90
dVO <sub>2</sub> (l/min)	2,19 ± 0,43	2,01 ± 0,46	p = 0,001	-8,22
O <sub>2</sub> pulse AT (ml/otk)	14,96 ± 2,74	18,45 ± 25,81	p = 0,265	23,33
Peak O <sub>2</sub> pulse (ml/otk)	17,26 ± 4,21	15,57 ± 3,48	p = 0,001	-9,79
% O <sub>2</sub> pulse max/pred (%)	91,30 ± 19,83	98,32 ± 21,12	p = 0,002	7,69
Bas VE (l/min)	11,39 ± 4,66	10,78 ± 2,96	p = 0,319	-5,35
Max VE (l/min)	67,82 ± 12,86	63,35 ± 16,40	p = 0,009	-6,59
Rezerva disanja – BR (%)	36,18 ± 14,02	41,80 ± 11,74	p = 0,001	15,53
Vd/Vt	0,12 ± 0,04	0,11 ± 0,04	p = 0,004	-8,33
VE/VO <sub>2</sub>	25,56 ± 3,03	25,76 ± 3,33	p = 0,645	0,78
VE/VCO <sub>2</sub>	25,59 ± 2,92	25,15 ± 3,08	p = 0,244	-1,72
VE/VCO <sub>2</sub> slope	26,70 ± 4,87	24,55 ± 3,83	p = 0,001	-8,05
PET CO <sub>2</sub> (mmHg)	35,98 ± 4,32	34,13 ± 5,07	p = 0,178	-5,14
PET CO <sub>2</sub> max (mmHg)	40,42 ± 4,19	41,33 ± 4,80	p = 0,165	2,25
PET O <sub>2</sub> max (mmHg)	104,96 ± 5,86	105,58 ± 5,93	p = 0,521	0,59
RER	1,02 ± 0,07	1,07 ± 0,06	p < 0,001	4,90

\*, Paired samples t test; FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, VC – vitalni kapacitet, VAT – ventilatorni anaerobni prag, peak VO<sub>2</sub> – vršna potrošnja kiseonika, VO<sub>2</sub>/VAT – potrošnja kiseonika na ventilatornom pragu, O<sub>2</sub> pulse – kiseonični puls, Bas VE – minutna ventilacija u miru, BR – rezerva disanja, Vd/Vt – mrtvi prostor, VE/VCO<sub>2</sub> – ventilatorni ekvivalent za ugljen dioksid, VE/VO<sub>2</sub> – ventilatorni ekvivalent za kiseonik, VE/VCO<sub>2</sub> slope – ventilatorna efikasnost, PET CO<sub>2</sub> – parcijalni pritisak ugljen dioksida, PET O<sub>2</sub> – parcijalni pritisak kiseonika, RER – indeks respiratorne razmene gasova.

Ako posmatramo parametre plućne funkcije, forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1), vidimo da između prosečnih vrednosti pre i 6 meseci nakon operacije nije nađena statistički značajna razlika (Paired-samples t test;  $p = 0,104$ ), mada je prosečna vrednost bila klinički značajno manja pre same operacije u poređenju sa vrednostima 6 meseci nakon operacije ( $2,99 \pm 0,58$  vs.  $3,59 \pm 3,00$ ). Međutim, ako uporedimo FEV1%, onda vidimo da je tokom kontrolnog pregleda ova vrednost bila statistički značajno veća u poređenju sa vrednostima pre operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $91,88 \pm 14,63$  vs.  $97,74 \pm 14,67\%$ ) (Grafikon 7). Nakon gubitka u telesnoj masi, povećao se forsirani ekspiratorni volumen za 20%, olakšano je disanje jer se povećala pokretljivost zida grudnog koša, dijafragme, a ujedno i smanjio otpor protoku vazduha.

Grafikon 7. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) FEV1% i VC % pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,007$ , redom).

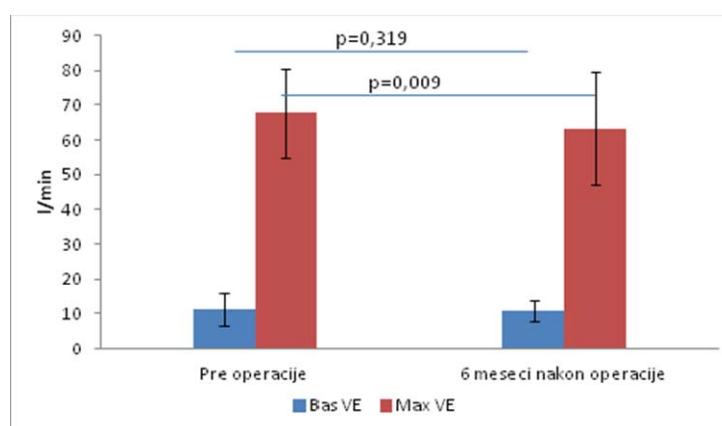


Ako se pogledaju vrednosti vitalnog kapaciteta (IVC ili VC) vide se statistički značajno veće vrednosti nakon operacije. Na ovaj parametar kao što je poznato osim bolesti pluća utiču i ekstrapulmonalni razlozi kao što je gojaznost, frakture rebara, ascites, pareza dijafragme, itd. Prikazani rezultati jasno ukazuju na poboljšanje plućnog kapaciteta šest meseci posle operacije (Grafikon 7).

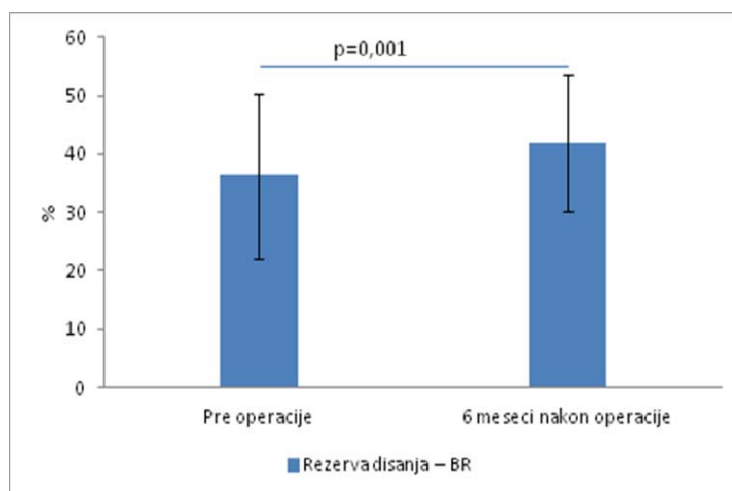
Vrednosti plućne ventilacije u miru (Bas VE) nisu se pak značajno razlikovale pre i nakon operacije, pri čemu su vrednosti veće pre operacije (Paired-samples t test;  $p$

= 0,319;  $11,39 \pm 4,66$  vs.  $10,78 \pm 2,96$ l/min). Ventilacija tokom testa (Max VE) bila je značajno veća pre u odnosu na vrednosti nakon operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,009$ ;  $67,82 \pm 12,86$  vs.  $63,35 \pm 16,40$ l/min) (Grafikon 8), dok je varijabla disajne rezerve (BR) bila značajno veća posle operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,001$ ;  $36,18 \pm 14,02$  vs.  $41,80 \pm 11,74\%$ ) (Grafikon 9). Rezerva disanja se povećala za 15% što ukazuje na poboljšanje kapaciteta pluća posle gubitka telesne mase.

Grafikon 8. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) minutna ventilacija u miru i tokom testa pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,319$ ,  $p = 0,009$ , redom).



Grafikon 9. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) rezerve disanja (BR) pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,001$ ).

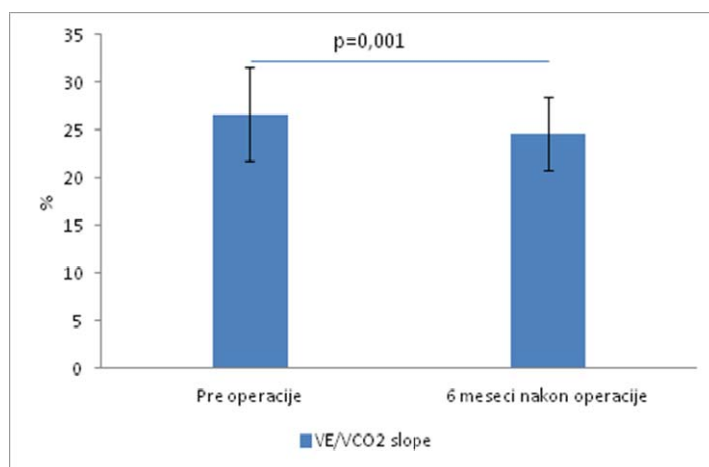


Što se tiče vrednosti parcijalnog pritiska ugljen dioksida (PET CO<sub>2</sub>) (Paired-samples t test; p = 0,178; 35,98 ± 4,32 vs. 34,13 ± 5,07mmHg), maksimalnog parcijalnog pritiska ugljen dioksida PET CO<sub>2</sub>max (Paired-samples t test; p = 0,165; 40,42 ± 4,19 vs. 41,33 ± 4,80 mmHg) kao i maksimalnog parcijalnog pritiska kiseonika PET O<sub>2</sub>max (Paired-samples t test; p = 0,521; 104,96 ± 5,86 vs. 105,58 ± 5,93mmHg) one se nisu značajno razlikovale pre i posle operacije.

Vrednosti mrtvog prostora (tidalni volumen Vd/Vt) bile su značajno veće pre operacije (Paired-samples t test; p = 0,004; 0,12 ± 0,04 vs. 0,11 ± 0,04), kao i ventilatorni ekvivalent za kiseonik (VE/VO<sub>2</sub>) (Paired-samples t test; p = 0,645; 25,56 ± 3,03 vs. 25,15 ± 3,08), dok se vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen dioksid (VE/VCO<sub>2</sub>) nisu statistički značajno razlikovale pre i posle operacije (Paired-samples t test; p = 0,244; 25,59 ± 2,92 vs. 25,76 ± 3,33).

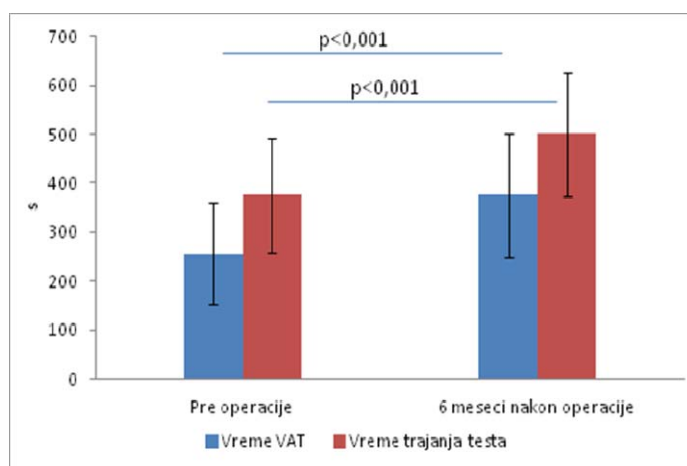
Ali su zato vrednosti ventilatorne efikasnosti (VE/VCO<sub>2</sub> slope) bile značajno veće pre operacije nego posle (Paired-samples t test; p = 0,001; 26,70 ± 4,87 vs. 24,55 ± 3,83) (Grafikon 10). Nakon šest meseci od hirurške terapije gojaznosti samo 6 ili 9,09% pacijenata imalo je smanjenu ventilatornu efikasnost, u odnosu na 24% preoperativno, što ukazuje na klinički značajno poboljšanje disajne funkcije.

Grafikon 10. Prosečne vrednosti (M ± SD – srednja vrednost ± standardna devijacija) ventilatorne efikasnosti (VE/VCO<sub>2</sub> slope) pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test; p = 0,001).



Vrednosti odnosa izdahnutog ugljen dioksida u odnosu na unet kiseonik ili indeks respiratorne razmene gasova (RER), kao parametar koji ukazuje na izvor energije i stepen tolerancije napora i aktivnosti, bile su statistički značajno manje pre u odnosu na vrednosti nakon hirurgije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $1,02 \pm 0,07$  vs.  $1,07 \pm 0,06$ ). To nam pokazuje da su se pacijenti pre operacije brže zamarali, pre ulazili u anaerobiju i imali slabiju toleranciju napora nego posle operacije. Pre operacije 32% pacijenata nije uspelo da uradi maksimalni test fizičkim opterećenjem ( $RER < 1$ ), dok se nakon operacije taj broj smanjio na 10%. Studija je pokazala porast RER-a za 5% posle smanjenja telesne mase i veći stepen aktivnosti ispitanika.

Grafikon 11. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) vremena dostizanja anaerobnog praga (VAT) i trajanja testa pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  redom).

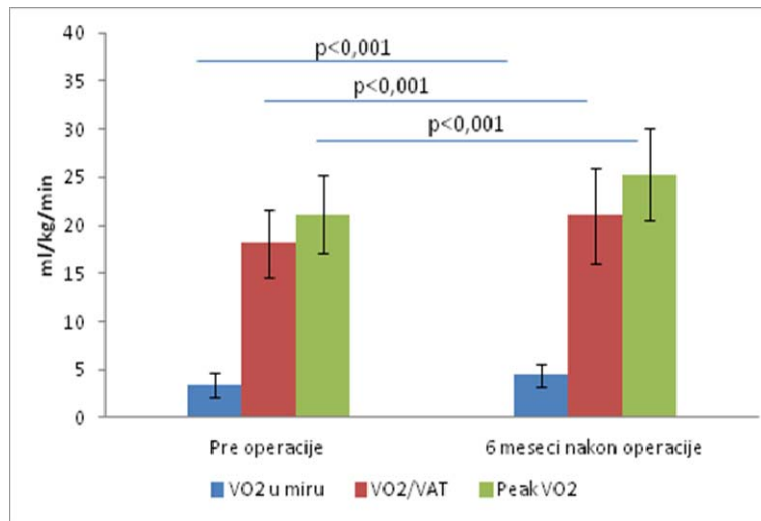


Takođe gledajući vreme trajanja testa (Extime) ono se produžilo posle operacije što ukazuje na veću toleranciju napora kod bolesnika (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $376,15 \pm 116,70$  vs.  $500,54 \pm 127,38$ sec), a samim tim i na bolju kardiopulmonalnu funkciju. Vreme trajanja testa povećalo se za 33% (Grafikon 11).

Ako gledamo vreme do ulaska u anaerobiju (vreme dostizanja VAT), vidimo da je značajno duže posle operacije nego pre intervencije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $255,94 \pm 103,24$  vs.  $375,30 \pm 127,61$  sec), što sugeriše na poboljšanje srčane, plućne i koštano-mišićne funkcije, tačnije na veći stepen fitnesa i bolju fizičku kondiciju bolesnika. Vreme dostizanja anaerobnog praga povećano je čak za 46% (Grafikon 11)

što nam pokazuje da nakon redukcije telesne mase postoji veća sposobnost organizma za obavljanje svakodnevnih aktivnosti.

Grafikon 12. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija)  $VO_2$  u miru ( $restVO_2$ ),  $VO_2/VAT$ , peak  $VO_2$  pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , redom).

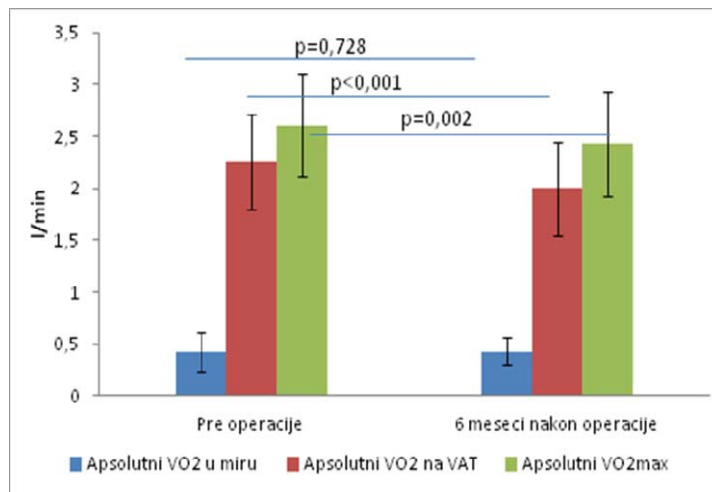


Ako analiziramo vrednosti potrošnje kiseonika u miru ( $restVO_2$ ) pre i posle 6 meseci od operacije, prosečne vrednosti su bile statistički značajno veće 6 meseci nakon operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $3,42 \pm 1,27$  vs.  $4,40 \pm 1,24$  ml/kg/min). Slično je i sa vrednostima potrošnje kiseonika na ventilatornom pragu ( $VO_2/VAT$ ), koje su bile značajno veće 6 meseci posle operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $18,14 \pm 3,50$  vs.  $21,02 \pm 4,92$  ml/kg/min). Takođe smo dobili da su vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika (peak $VO_2$ ), kao osnovnog pokazatelja kardiopulmonalnog funkcionalnog kapaciteta, bile značajno veće 6 meseci posle operacije usled poboljšanja kako respiratorne tako i srčane funkcije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $21,11 \pm 4,08$  vs.  $25,33 \pm 4,79$  ml/kg/min) (Grafikon 12). Nađeno je poboljšanje funkcionalnog kapaciteta od 20%. Dobjijene vrednosti su komparabilne sa vrednostima iz literature koje se kreću od 10 do 32% (182-184). Ovaj parametar je dokaz poboljšanja funkcionalnog kapaciteta pacijenata posle gubitka telesne mase.

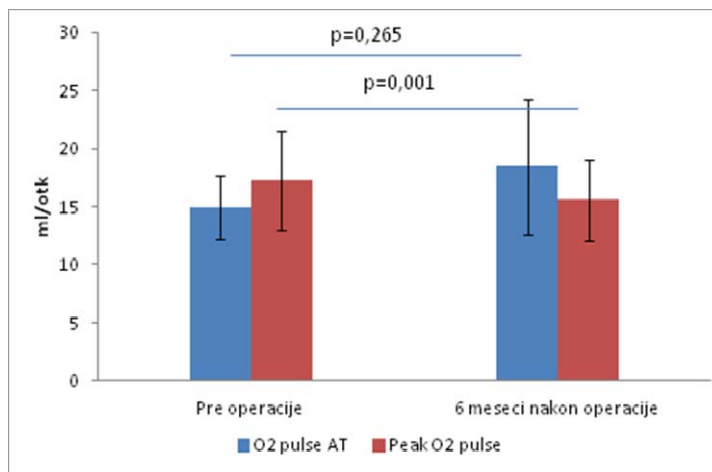
Gledajući potrošnju kiseonika u miru, na anaerobnom pragu i maksimalnu tokom testa opterećenja vide se značajne razlike pre i nakon operacije. Što se tiče apsolutne potrošnje kiseonika na ventilatornom pragu i maksimalne apsolutne potrošnje

kiseonika obe su smanjene posle operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $2,26 \pm 0,46$  vs.  $2,00 \pm 0,45$  l/min,  $p = 0,002$ ;  $2,61 \pm 0,46$  vs.  $2,43 \pm 0,49$  l/min, redom) (Grafikon 13).  $dVO_2$  je bio značajno veći pre u odnosu na vrednosti nakon operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,001$ ;  $2,19 \pm 0,43$  vs.  $2,01 \pm 0,46$  l/min). To se objašnjava time da gojaznim osobama treba više energije i kiseonika da bi obavili neki rad u odnosu na normalno uhranjene.

Grafikon 13. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) apsolutnog  $VO_2$  u miru, na anaerobnom pragu ( $VAT1VO_2$ ) i maksimalnog ( $peak1VO_2$ ) pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,728$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ , redom).



Grafikon 14. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) maksimalnog kiseoničnog pulsa (Peak  $O_2$  pulse) pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,001$ )





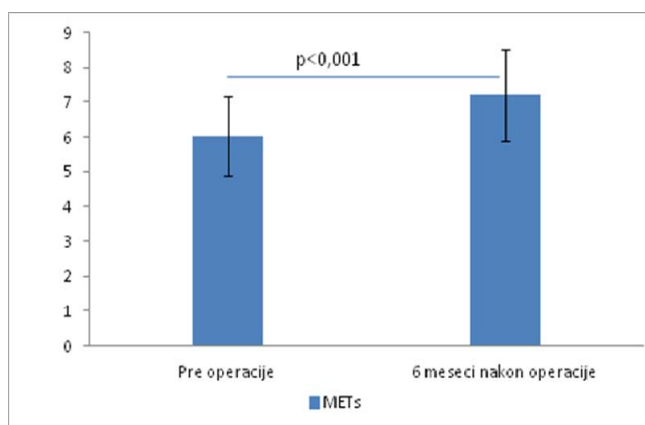
Tumačeći dobijene vrednosti kiseoničnog pulsa ( $O_2$  pulse) na anaerobnom pragu, vidimo da ne postoje statistički značajne razlike pre i nakon operacije, pri čemu su vrednosti veće posle operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,265$ ;  $14,96 \pm 2,74$  vs.  $18,45 \pm 25,81$  ml/otk). Maksimalni  $O_2$  puls (Peak  $O_2$  pulse) bio je značajno veći pre u odnosu na vrednosti nakon operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,001$ ;  $17,26 \pm 4,21$  vs.  $15,57 \pm 3,48$  ml/otk) (Grafikon 14) kao posledica povećane potrošnje kiseonika usled gojaznosti.

Tabela 17. Hemodinamski parametri pre i šest meseci posle operacije.

Parametri	Pre operacije	Šest meseci posle operacije	p vrednost	% promene
METs	$6,02 \pm 1,13$	$7,22 \pm 1,32$	$p < 0,001$	19,93
HR u miru (otk/min)	$97,91 \pm 12,94$	$88,21 \pm 13,65$	$p < 0,001$	-9,91
VAT HR (otk/min)	$149,71 \pm 17,45$	$142,80 \pm 18,38$	$p = 0,004$	-4,62
MaxHR (otk/min)	$161,33 \pm 15,69$	$160,38 \pm 17,17$	$p = 0,597$	-0,59
BasSBP (mmHg)	$136,03 \pm 14,44$	$131,92 \pm 13,87$	$p = 0,019$	-3,02
MaxSBP (mmHg)	$182,82 \pm 25,79$	$164,54 \pm 24,46$	$p < 0,001$	-10,00
BasDBP (mmHg)	$86,11 \pm 8,84$	$81,12 \pm 10,13$	$p = 0,001$	-5,79
MaxDBP (mmHg)	$98,48 \pm 11,46$	$93,09 \pm 10,06$	$p = 0,001$	-5,47
Cirkulatorna snaga (mmHg x ml/kg/min)	$477,87 \pm 104,10$	$402,43 \pm 110,28$	$p < 0,001$	-15,79

\* Paired samples t test; MET – metabolički ekvivalent, HR – srčana frekvencija, HR VAT – srčana frekvencija na anaerobnom pragu, SBP – sistolni krvni pritisak, DBP – dijastolni krvni pritisak.

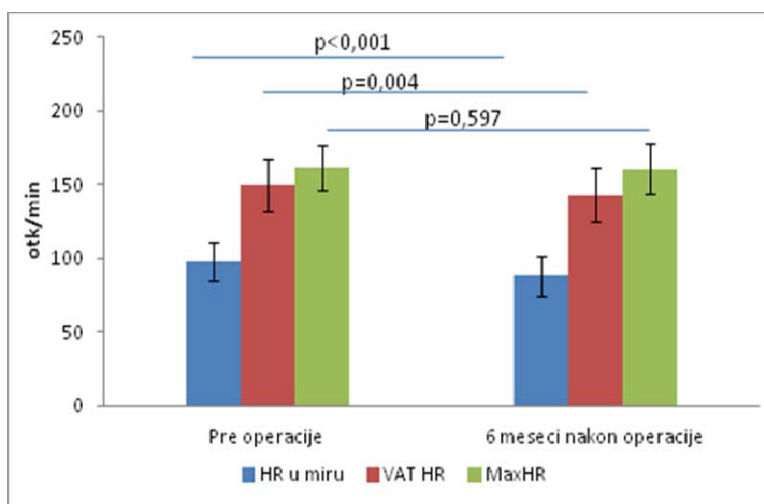
Grafikon 15. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) metaboličkih ekvivalenata (MET) pre i 6 meseci posle operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ).



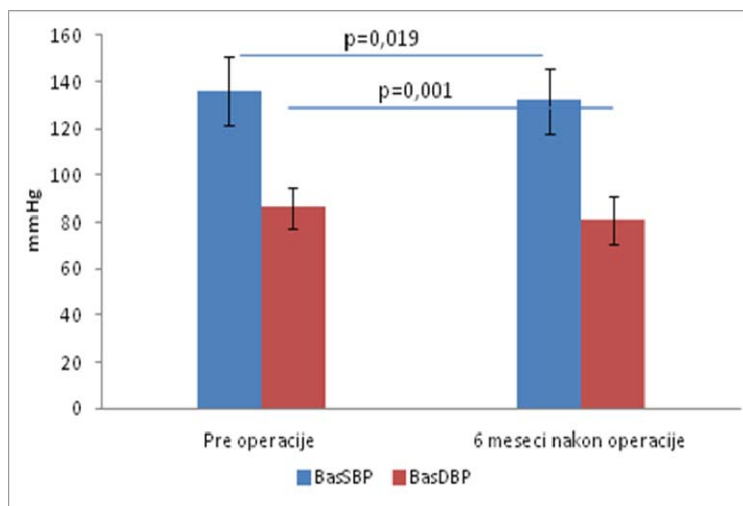
Što se tiče MET-a, vidimo da postoji značajna razlika pre i posle operacije, pri čemu su vrednosti veće nakon operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $6,02 \pm 1,13$  vs.  $7,22 \pm 1,32$ ) (Grafikon 15) što nam ukazuje na bolje podnošenje napora i radnu sposobnost. Postoperativno dobijeno je povećanje od 20% koje podrazumeva i govori u prilog poboljšanja funkcionalnog statusa ispitanika.

Posmatranjem srčane frekvencije u miru, vidimo da postoje značajne razlike pre i posle operacije, pri čemu su vrednosti veće pre same operacije kao posledica najverovatnije slabije pokretljivosti zbog gojaznosti i neutreniranosti (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $97,91 \pm 12,94$  vs.  $88,21 \pm 13,65$ otk/min). Pokazano je njeno smanjenje čak od 10% nakon redukcije telesne mase. Srčana frekvencija na anaerobnom pragu (VAT HR) bila je značajno veća pre u odnosu na vrednosti nakon operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,004$ ;  $149,71 \pm 17,45$  vs.  $142,80 \pm 18,38$ otk/min). Pacijenti su se brzo zamarali i dostizali anaerobni prag pre hirurške intervencije usled gojaznosti i dekondicioniranosti. Postignuta je redukcija od 4,6% posle gubitka kilograma-. Max HR se nije značajno razlikovala pre i posle operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,597$ ;  $161,33 \pm 15,69$  vs.  $160,38 \pm 17,17$ otk/min) (Grafikon 16).

Grafikon 16. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) srčane frekvencije u miru (rest HR), na ventilatornom pragu i maksimalne HR pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,004$ ,  $p = 0,597$ , redom).



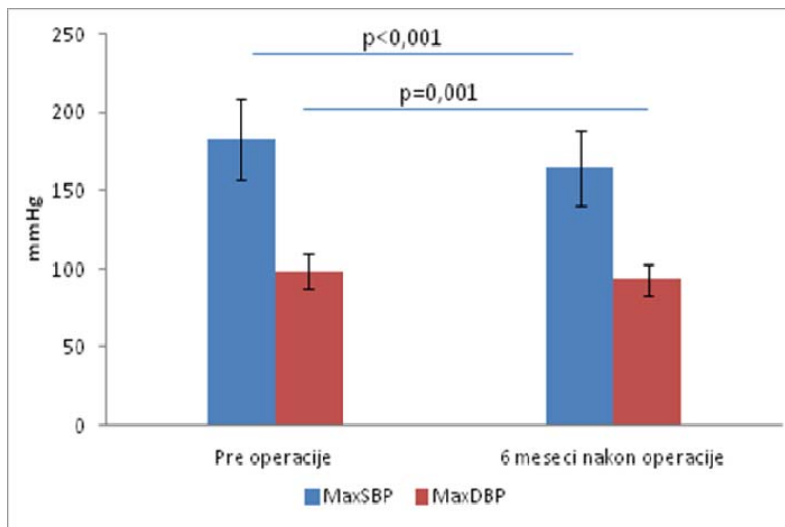
Grafikon 17. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u miru pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,028$ ,  $p = 0,001$ , redom).



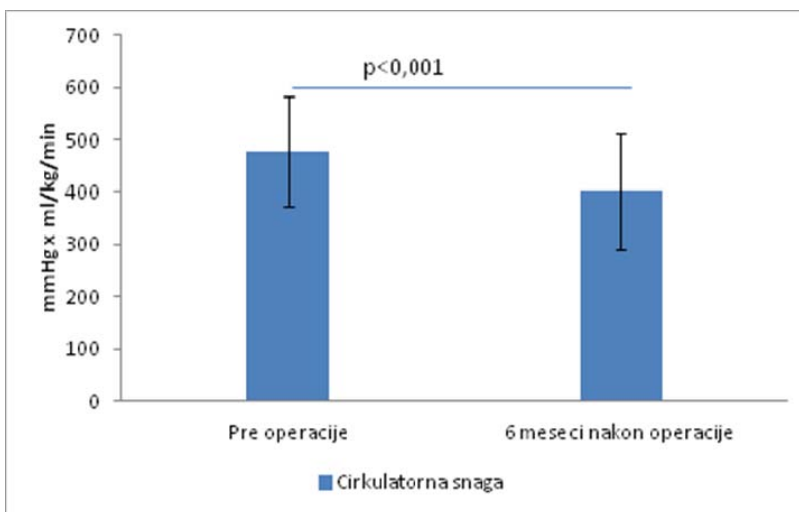
Vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u miru bile su značajno veće pre operacije (Paired-samples t test;  $p = 0,028$ ;  $136,03 \pm 14,44$  vs.  $131,92 \pm 13,87$ mmHg,  $p = 0,001$ ;  $86,11 \pm 8,84$  vs.  $81,12 \pm 10,13$ , redom) (Grafikon 17). Nakon gubitka telesne mase zabeleženo je smanjenje sistolnog pritiska za 3%, dok se dijastolni redukovao za oko 6%. U apsolutnim vrednostima sistolni krvni pritisak se kod muškaraca smanjio za oko 4mmHg, dok je kod žena zabeležena redukcija od oko 6mmHg. Gledajući vrednosti dijastolnog krvnog pritiska one su se smanjile za 5mmHg kod muškaraca i za oko 5,5mmHg kod žena.

Maksimalni sistolni krvni pritisak (MaxSBP) bio je značajno veći pre u odnosu na vrednosti nakon operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $182,82 \pm 25,79$  vs.  $164,54 \pm 24,46$ mmHg), kao i varijabla maksimalnog dijastolnog krvnog pritiska (Paired-samples t test;  $p = 0,001$ ;  $98,48 \pm 11,46$  vs.  $93,09 \pm 10,06$ mmHg) (Grafikon 18). Sa redukcijom telesne mase vrednosti maksimalnog sistolnog krvnog pritiska su se smanjile za 10%, dok su se vrednosti dijastolnog redukovale za oko 5,5%. Treba napomenuti da se i cirkulatorna snaga (Circulatory power) promenila tj. bila je značajno veća pre u odnosu na vrednosti nakon operacije što je potvrdilo da gojazni pacijenti troše više energije za obavljanje iste aktivnosti nego normalno uhranjene osobe. (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ;  $477,87 \pm 104,10$  vs.  $402,43 \pm 110,28$ mmHg) (Grafikon 19).

Grafikon 18. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska pri maksimalnom opterećenju pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ , redom).



Grafikon 19. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) cirkulatorne snage pre i nakon 6 meseci od operacije (Paired-samples t test;  $p < 0,001$ ).



#### 4.5 Razlike u parametrima kardiopulmonalnog funkcionalnog kapaciteta kod pacijenata koji su nakon operacije izgubili manje ili više od 18% telesne mase

U sprovedenoj studiji ispitivan je efekat gubitka telesne mase na kardiopulmonalni kapacitet i to da li baš svaki gubitak kilograma dovodi do popravljivanja funkcionalnog statusa. Dobijeno je da sa redukcijom telesne mase od najmanje 18% inicijalne težine pacijent može da očekuje poboljšanje funkcionalnog kapaciteta. Sa manjim gubitkom kilaže nisu dobijene statistički značajne razlike u pogledu kardiopulmonalnog kapaciteta (Tabela 18).

Tabela 18. Analiza parametara pacijenata u odnosu na gubitak telesne mase (<18% ili >18%) pre i 6 meseci od operacije.

	<18% BM			>18% BM		
	Pre hirurgije	Šest meseci nakon hirurgije	p vrednost (Paired samples t test)	Pre hirurgije	Šest meseci nakon hirurgije	p vrednost (Paired samples t test)
	M±SD	M±SD		M±SD	M±SD	
FEV1 (l)	3.15±0.65	3.38±0.71	0.052	2.94±0.57	3.66±3.43	0.146
FEV1 (%)	97.50±12.30	100.44±12.42	0.219	90.26±14.97	96.88±15.34	<0.001
vreme VAT (min)	258.75±104.62	314.37±131.55	0.055	248.33±92.93	396.04±123.30	<0.001
Vreme trajanja testa (sec)	398.81±109.59	446.94±114.08	0.028	361.82±99.33	517.70±127.68	<0.001
peak VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	20.19±2.71	22.26±3.19	0.009	21.20±3.95	26.32±4.83	<0.001
METs	5.64±0.76	6.36±0.88	0.008	6.08±1.06	7.48±1.33	<0.001
peak VO <sub>2</sub> ml/min	2.62±0.43	2.58±0.43	0.708	2.62±0.49	2.40±0.51	0.001
VAT HR (otk/min)	143.31±16.86	136.56±22.90	0.197	152.30±16.83	144.80±16.46	0.006
peak O <sub>2</sub> pulse (ml/otk)	17.76±3.82	17.75±3.96	0.996	17.21±4.43	14.87±3.03	<0.001
maxSBP (mmHg)	182.19±18.11	165.31±23.57	0.054	183.70±28.15	164.30±24.97	<0.001
maxDBP (mmHg)	101.44±8.95	94.69±9.59	0.010	97.56±12.05	92.58±10.24	0.016
max VE (l/min)	69.28±12.97	63.87±18.79	0.213	67.36±12.92	63.18±15.77	0.021
Rezerva disanja –BR (%)	37.94±11.51	42.13±10.93	0.174	35.84±14.68	41.70±12.09	0.007
VE/VCO <sub>2</sub> slope	26.18±5.07	23.82±2.63	0.080	26.96±4.75	24.79±4.14	0.003
PET CO <sub>2</sub> (mmHg)	36.25±5.30	34.76±3.87	0.788	36.91±4.91	31.48±4.46	0.010
RER	1.02±0.07	1.07±0.06	0.035	1.01±0.07	1.07±0.06	<0.001

\* Paired samples t test; FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, VAT – ventilatorni anaerobni prag, peak VO<sub>2</sub> – vršna potrošnja kiseonika, MET – metabolički ekvivalent, VAT HR – srčana frekvencija na anaerobnom pragu, O<sub>2</sub> pulse – kiseonični puls, max SBP – sistolni krvni pritisak tokom maksimalnog opterećenja, max DBP – dijastolni krvni pritisak tokom maksimalnog opterećenja, max VE – minutna ventilacija tokom opterećenja, BR – rezerva disanja, VE/VCO<sub>2</sub> – ventilatorna efikasnost, RER – indeks respiratorne razmene gasova, PET CO<sub>2</sub> – parcijalni pritisak ugljen dioksida.

Tabela 19. Analiza parametara pacijenata pre i 6 meseci od operacije u odnosu na gubitak telesne mase (<18% ili >18%).

	Pre hirurške intervencije			Šest meseci nakon hirurgije		
	<18% BM	>18% BM		<18% BM	>18% BM	
	M±SD	M±SD	p vrednost (Independent t test)	M±SD	M±SD	p vrednost (Independent t test)
FEV1 (l)	3.15±0.65	2.94±0.57	0.232	3.38±0.71	3.66±3.43	0.745
FEV1 (%)	97.50±12.30	90.26±14.97	0.085	100.44±12.42	96.88±15.34	0.403
vreme VAT (min)	258.75±104.62	248.33±92.93	0.708	314.37±131.55	396.04±123.30	0.027
Vreme trajanja testa (sec)	398.81±109.59	361.82±99.33	0.211	446.94±114.08	517.70±127.68	0.045
peak VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	20.19±2.71	21.20±3.95	0.345	22.26±3.19	26.32±4.83	0.003
METs	5.64±0.76	6.08±1.06	0.160	6.36±0.88	7.48±1.33	0.003
peak VO <sub>2</sub> ml/min	2.62±0.43	2.62±0.49	0.955	2.58±0.43	2.40±0.51	0.174
VAT HR (otk/min)	143.31±16.86	152.30±16.83	0.068	136.56±22.90	144.80±16.46	0.120
peak O <sub>2</sub> pulse (ml/otk)	17.76±3.82	17.21±4.43	0.662	17.75±3.96	14.87±3.03	0.003
maxSBP (mmHg)	182.19±18.11	183.70±28.15	0.841	165.31±23.57	164.30±24.97	0.887
maxDBP (mmHg)	101.44±8.95	97.56±12.05	0.241	94.69±9.59	92.58±10.24	0.470
max VE (l/min)	69.28±12.97	67.36±12.92	0.606	63.87±18.79	63.18±15.77	0.886
Rezerva disanja –BR (%)	37.94±11.51	35.84±14.68	0.604	42.13±10.93	41.70±12.09	0.901
VE/VCO <sub>2</sub> slope	26.18±5.07	26.96±4.75	0.580	23.82±2.63	24.79±4.14	0.381
PET CO <sub>2</sub> (mmHg)	36.25±5.30	36.91±4.91	0.813	34.76±3.87	31.48±4.46	0.565
RER	1.02±0.07	1.01±0.07	0.806	1.07±0.06	1.07±0.06	0.871

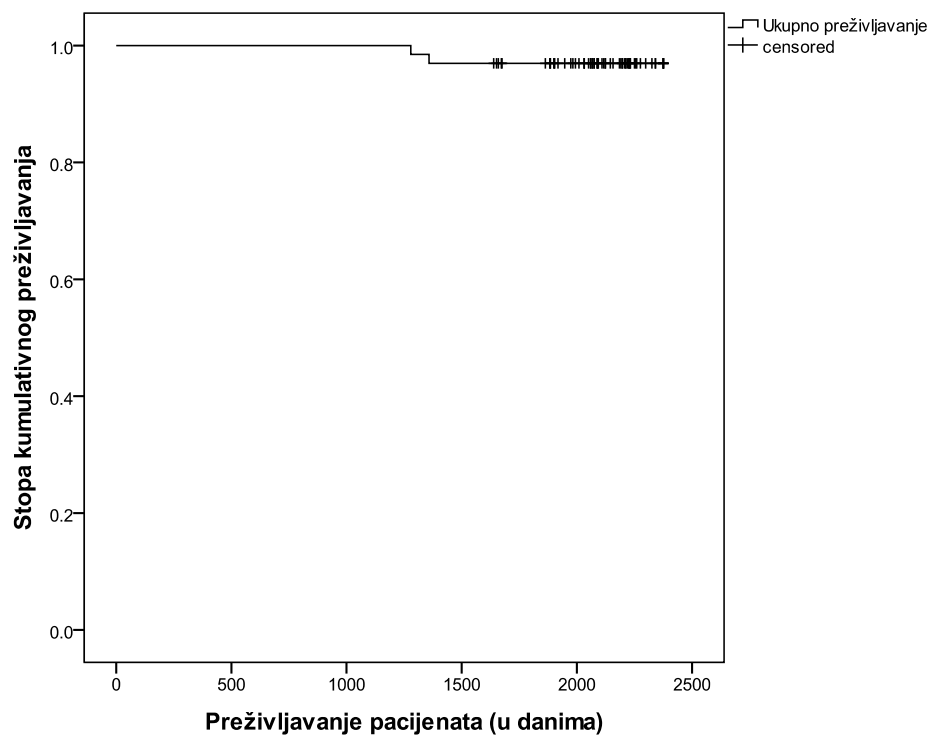
\* Paired samples t test, FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, VAT – ventilatorni anaerobni prag, peak VO<sub>2</sub> – vršna potrošnja kiseonika, MET – metabolički ekvivalent, VAT HR – srčana frekvencija na anaerobnom pragu, O<sub>2</sub> pulse – kiseonični puls, max SBP – sistolni krvni pritisak tokom maksimalnog opterećenja, max DBP – dijastolni krvni pritisak tokom maksimalnog opterećenja, max VE – minutna ventilacija tokom opterećenja, BR – rezerva disanja, VE/VCO<sub>2</sub> – ventilatorna efikasnost, RER – indeks respiratorne razmene gasova, PET CO<sub>2</sub> – parcijalni pritisak ugljen dioksida.

Istraživanje je pokazalo da pacijenti koji izgube više od 18% svoje telesne mase mogu da očekuju značajno poboljšanje parametara funkcionalnog kapaciteta nakon šest meseci od operacije (Tabela 18 i Tabela 19). Maksimalna potrošnja kiseonika indeksirana prema telesnoj masi značajno je povećana nakon barijatrijske operacije kod pacijenata koji su izgubili više od 18% telesne mase ( $21.20 \pm 3.95$  vs.  $26.32 \pm 4.83$  ml/kg/min;  $p < 0.001$ ), ali je poboljšanje registrovano i kod grupe koja je izgubila manje od 18% telesne mase ( $20.19 \pm 2.71$  vs.  $22.26 \pm 3.19$ ;  $p=0.009$ ). Apsolutna vrednost maksimalne potrošnje kiseonika je nepromenjena u grupi pacijenata koji su izgubili manje od 18% ( $2.62 \pm 0.43$  vs.  $2.58 \pm 0.43$ ), dok je značajno smanjenje registrovano u grupi koja je redukovala telesnu masu za više od 18% ( $2.62 \pm 0.49$  vs.  $2.40 \pm 0.51$ ;  $p=0.001$ ). Takođe vreme trajanja testa fizičkim opterećenjem je značajno produženo nakon operacije kod pacijenata koji su izgubili više od 18% ( $361.82 \pm 99.33$  vs.  $517.70 \pm 127.68$ ;  $p < 0,001$ ). Plućni parametri šest meseci nakon operacije kao što su ventilatorna efikasnost i rezerva disanja su značajno bolji kod pacijenata sa većim gubitkom telesne mase u odnosu na one koji su izgubili manje od 18% telesne mase (peak O<sub>2</sub> pulse;  $17.75 \pm 3.96$  vs.  $14.87 \pm 3.03$ ;  $p=0,003$ ; peak VO<sub>2</sub>;  $22.26 \pm 3.19$  vs.  $26.32 \pm 4.83$ ,  $p=0,003$ ).

#### **4.6 Preživljavanje i karakteristike pacijenata posle petogodišnjeg praćenja**

Ukupno 66 morbidno gojaznih pacijenata (77.3% žena i 22.7% muškaraca) koji su operisani laparoskopski RYGB barijatrijskom hirurzijom, praćeni su najmanje tokom petogodišnjeg postoperativnog perioda, a neki i duže. Na Grafikonu 20 prikazana je Kaplan-Majerova analiza preživljavanja, pri čemu se vidi da je prosečno preživljavanje (odnosno period praćenja) ovakvih pacijenata bio 2343,95 dana ili 6,42 godine (95% CI 2300,19-2387,72 dana) od operacije do trenutka završetka studije, kada su svi živi pacijenti kontaktirani i klinički pregledani. Tokom ovog perioda došlo je do smrtnog ishoda kod dva pacijenta, odnosno petogodišnje preživljavanje je zabeleženo kod 97% operisanih.

Grafikon 20. Kaplan-Meier analiza – kriva preživljavanja pacijenata nakon barijatrijske operacije (censored- pacijenti su živi na kraju perioda praćenja).



U Tabeli 20 prikazana je telesna masa pre operacije, šest meseci posle operacije i pet godina nakon operacije.

Tabela 20. Prosečna telesna masa morbidno gojaznih pacijenata nakon barijatrijske hirurgije.

	Pre hirurgije	Šest meseci nakon hirurgije	Pet godina nakon hirurgije	p vrednost*
Telesna masa (kg)	126.92±19.19	97.12±17.28	94.75±19.70	<0.001

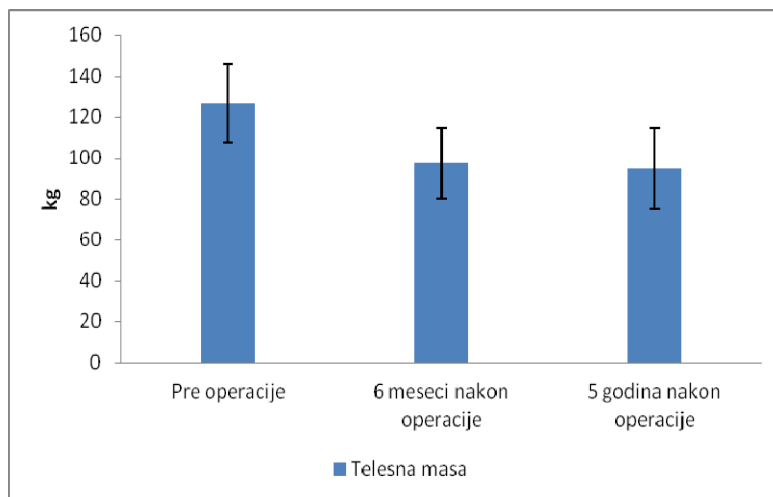
\*- Friedman test (Neparametarska alternativa za ANOVU za ponovljena merenja).

Vidimo da postoji statistički značajna redukcija telesne mase nakon operacije koja ne samo da se održava, već se i smanjuje nakon pet godina u proseku za oko 3kg, ali statistički ne postoji značajan pad telesne mase nakon 5 godina od operacije u

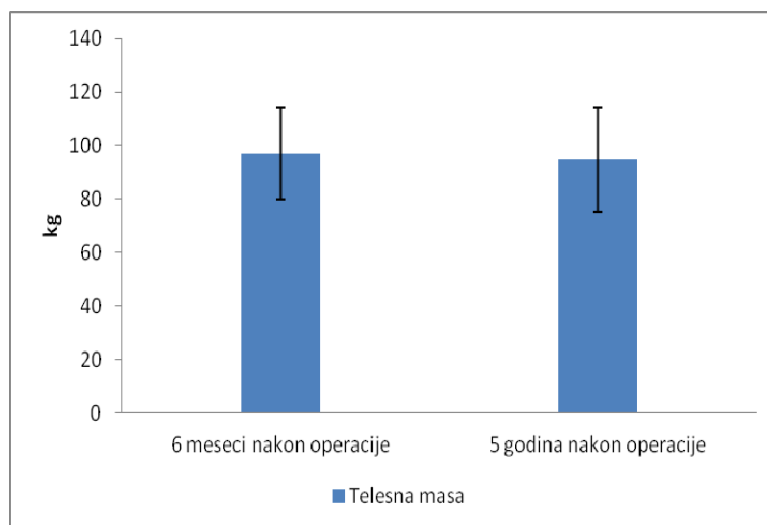


odnosu na telesnu masu nakon šest meseci od operacije (Wilcoxon Signed Ranks Test;  $p=0.095$ ) (Grafikon 21, Grafikon 22).

Grafikon 21. Prosečne vrednosti telesne mase pre terapije, šest meseci i pet godina posle operacije (Friedman test;  $p < 0,001$ ; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija).



Grafikon 21. Prosečne vrednosti ( $M \pm SD$  – srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) telesne mase nakon šest meseci i pet godina od operacije.



Ako sagledamo stepen gubitka telesne mase nakon 5 godina u odnosu na telesnu masu pre same hirurgije, onda vidimo da je od 64 pacijenta koji su ispraćeni do

kraja, 93,9% ili 62 pacijenta imalo pozitivan gubitak telesne mase (prosečno 33,73±18,34 kg), dok je dvoje čak povećalo telesnu masu (prosečno za 5,50±2,12kg). Od pomenuta 62 pacijenta sa pozitivnim gubitkom nakon 5 godina praćenja u odnosu na vrednosti telesne mase pre same hirurgije, čak 48 ili 77,4% je imalo veći gubitak od 20kg, dok je 14 ili 22,6% imalo gubitak telesne mase manji od 20kg.

Ako pak posmatramo stepen gubitka telesne mase posle 5 godina u odnosu na telesnu masu 6 meseci od hirurgije, onda vidimo da je od 64 pacijenta koji su ispraćeni do kraja 38 ili 57,6% pacijenata imalo pozitivan gubitak telesne mase (prosečno 12,03±8,19kg), dok je čak 26 ili 39,4% pacijenata imalo povećanje telesne mase (prosečno za 10,92±8,78kg). Od ovih 38 pacijenata sa pozitivnim gubitkom nakon 5 godina praćenja u odnosu na vrednosti telesne mase 6 meseci posle hirurgije, njih 23 ili 60,5% je imalo veći gubitak od 10kg, dok je 15 ili 39,5% imalo gubitak telesne mase manji od 10kg.

U Tabeli 21, može se videti da od 62 pacijenta koji su imali na kraju perioda praćenja veći pozitivan gubitak telesne mase, samo je njih 38 uspelo da očuva ovaj negativan bilans (da i dalje smanjuje telesnu masu i nakon šest meseci od operacije), dok je 24 pacijenta vratilo kilažu u odnosu na 6 meseci (u prvih 6 meseci su imali negativan bilans, dok su kasnije opet dobili na kilaži; naravno kilaža nije vraćena na vrednosti pre same intervencije, ali se osoba ipak udebljala u odnosu na vrednosti telesne mase šest meseci posle hirurgije) (McNemar test;  $p < 0,001$ ). Dva pacijenta su sve vreme imala negativan bilans smanjenja telesne mase.

Tabela 21. Distribucija pacijenata u odnosu na smanjenje telesne mase nakon petogodišnjeg praćenja od urađene barijatrijske hirurgije (pet godina versus početna vrednost i pet godina versus šest meseci posle operacije).

Pet godina versus početna vrednost	Pet godina versus 6 meseci posle hirurgije		p vrednost *
	Ne	Da	
Ne	2	0	<0.001
Da	24	38	

\*McNemar test.

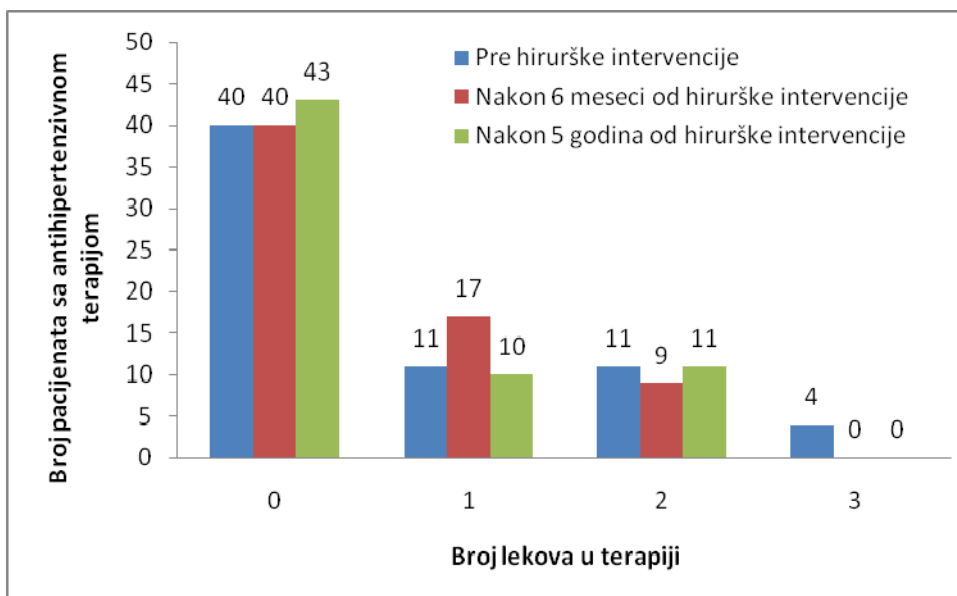
Ako se uporede faktori rizika i način života pre operacije i pet godina nakon operacije, dobiju se rezultati koji su prikazani u Tabeli 22.

Tabela 22. Komorbiditeti i medikamentna terapija pacijenata pre operacije i pet godina posle hirurške intervencije.

Procenat prisutnosti (%)	Pre operacije	Pet godina nakon operacije	p vrednost*
<b>Komorbiditeti:</b>			
Fizička aktivnost – aktivni	23(34.8%)	46(71.9%)	p < 0.001
Hipertenzija – da	29(43.9%)	23(35.9%)	p = 0.452
HOBP – da	1(1.5%)	3(4.7%)	p = 0.590
OSA – da	2(3.0%)	-	p = 0.490
DM – da	24(36.4%)	9(14.1%)	p = 0.005
Hiperholesterolemija – da	6(9.1%)	7(10.6%)	p = 1.000
Hipertrigliceridemija – da	6(9.1%)	5(7.8%)	p = 1.000
Pušenje – da	14(21.2%)	22(33.3%)	p = 0.193
<b>Terapija:</b>			
Antihipertenzivna terapija	26(39.4%)	21(32.8%)	p = 0.681
Beta blokatori: da	16(24.2%)	10(15.6%)	p = 0.313
Ca antagonisti: da	11(16.7%)	5(7.8%)	p = 0.204
ACE inhibitori: da	17(25.8%)	17(26.6%)	p = 1.000
Antidijabetična terapija: da	24(36.4%)	10(15.6%)	p = 0.013

\* Chi-square test.

Grafikon 22. Komparativna analiza broja lekova za hipertenziju pre, šest meseci posle operacije i nakon pet godina praćenja.



Vidimo da je došlo do statistički značajnog smanjenja učestalosti DM tip 2, kao i upotrebe antidijabetika. Takođe je statistički značajno dobijena veća fizička aktivnost kod pacijenata. Iako nije statistički značajno, ali manja je stopa hipertenzije i upotrebe antihipertenziva (Grafikon 22), ali ono što je zabrinjavajuće jeste veća stopa pušača.

## 5. DISKUSIJA

Gojaznost je označena kao vodeći javnozdravstveni problem 21. veka i preteča je raznih drugih bolesti. Gojaznost i prekomerna telesna masa povezani su sa poremećajima kardiopulmonalne funkcije i sa povećanim ukupnim mortalitetom, pre svega od kardiovaskularnih bolesti. Barijatrijska hirurgija, pre svega Roux-en-Y želudačni bajpas, pokazala se kao jedna od najefikasnijih hirurških metoda koja dovodi do značajnog i dugoročnog gubitak telesne mase kod ekstremne gojaznosti, sa veoma niskom stopom smrtnosti.

Malo je podataka o hirurškom tretmanu lečenja gojaznosti u našem region, pa i na Balkanu. Cilj i svrha ove studije bili su ispitivanje efekata hirurškog lečenja morbidne gojaznosti na kardiopulmonalni funkcionalni kapacitet kao i na poznate faktore rizika za kardiovaskularne bolesti. Praćen je i stepen održavanja gubitka telesne mase nakon pet godina od laparoskopske intervencije.

Pokazano je da barijatrijska hirurgija dovodi do značajnog i održivog smanjenja telesne mase. Takođe ona blagotvorno deluje na prateće komorbiditete kao i na faktore rizika za kardiovaskularne bolesti. Redukcijom telesne mase dolazi do poboljšanja kardiopulmonalnog kapaciteta.

Sprovedena studija je prva rađena na ovim prostorima i jedina u pogledu određivanja stepena gubitka kilograma koji je neophodan za poboljšanje funkcionalnog statusa i sposobnosti pacijenta. Doprinos se ogleda u tome što je pokazano i konkretno predloženo da gubitak od minimum 18% inicijalne telesne mase značajno povećava funkcionalni kapacitet i kardiopulmonalnu sposobnost pojedinca.

Osnovne karakteristike pacijenata kod nas i u drugim studijama. Prema svetskoj literaturi gojaznost je jedan od najvećih zdravstvenih problema i izgleda da će se širiti i narednih decenija. Danas se smatra multifaktorijalnom, pandemijskom bolešću koja je pretežno posledica neujednačenog odnosa između energetske unosa i energetske potrošnje. Povezana je sa mnogim drugim bolestima kao što su dislipidemija, insulinska rezistencija, dijabetes melitus, hipertenzija, opstruktivna apneja tokom sna (OSA) (71-74, 140, 185-187). Gojaznost je priznata kao nezavisni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti od strane Američkog udruženja kardiologa (American Heart Association) (188-

191). Takođe, dobro je poznati riziko faktor za mnoge tipove karcinoma i hroničnih inflamacija (32-34). Ekstremna gojaznost predstavlja treći stepen gojaznosti koga karakteriše BMI preko  $40\text{kg/m}^2$ .

Prema trenutnim preporukama Britanskog Instituta za kliničke veštine (UK National Institute for Clinical Excellence - NICE) barijatrijskoj hirurgiji se daje prednost u lečenju bolesnika sa BMI većim od  $40\text{kg/m}^2$  ili BMI veći od  $35\text{kg/m}^2$  sa nekom pridruženom bolešću kao što su hipertenzija ili dijabetes tip II (129). Operativni zahvati predstavljaju nov, savremeni izbor lečenja morbidne gojaznosti dovodeći do značajnog gubitka telesne mase i smanjenja broja različitih komorbiditeta uključujući hipertenziju, dislipidemiju i dijabetes melitus tip 2 (T2DM) (192, 193). Iako inicijalno koncipirana kao metoda redukcije telesne mase barijatrijska hirurgija ima pozitivne efekte na prateće komorbiditete i riziko faktore kardiovaskularnih bolesti.

Starost pacijenata koji se odlučuju za takvu vrstu terapije je različit. Operacija je pogodna kako za mlađe pacijente, adolescente koji kasnije mogu razviti komplikacije gojaznosti i imati smanjen kvalitet života u budućnosti, tako i za stariju populaciju. Treba napomenuti da sa starošću bolesnika raste rizik za postoperativne komplikacije i mortalitet (194, 195).

Prema dostupnoj literaturi i objavljenim podacima prosečna starost pacijenata koji su operativno tretirani bila je između 38-45 godina (182, 196-198, 199-201). U studiji Da Silva i saradnika (183) ispitivana populacija je bila mlađa, prosečne starosti oko 30 godina, dok je studija Hansena i saradnika (202) imala starije ispitanike prosečnih godina oko 52. Naša studijska populacija je bila prosečne starosti za žene 38 godina, a 41 godina za muškarce. U pomenutim studijama većina ispitanika su ženskog pola (182, 196-201), dok je muška populacija bila dominantna samo u dve studije (201, 202). Kod nas su isto žene činile većinu sa 77% i prosečnom vrednošću BMI od  $43,88\text{kg/m}^2$ . Vrednosti BMI su u skladu sa pomenutim studijama (183, 196-198, 201, 202), osim u dve gde su vrednosti BMI bile veće od  $51\text{kg/m}^2$  (182, 199).

Poznato je da se rizik za pojavu T2DM povećava sa porastom indeksa telesne mase (BMI) i to za 2% ako je BMI porastao sa  $25\text{kg/m}^2$  na  $29,9\text{kg/m}^2$  i za 13% ako je BMI  $> 35\text{kg/m}^2$ . Pacijenti sa BMI  $> 35\text{kg/m}^2$  imaju rizik od pojave dijabetesa čak 40 puta veći nego ljudi sa BMI  $< 23\text{kg/m}^2$  (203). Sa tim u vezi određeni procenat

ekstremno gojaznih pacijenata imao je već prisutan dijabetes melitus i druge komorbiditete pre same barijatrijske intervencije.

U sprovedenoj studiji 39% pacijenata je imalo arterijsku hipertenziju, 35% dijabetes melitus, 9% dislipidemiju i svega 1.5% OSA. U randomizovanoj Finskoj studiji, SLEEVEPASS (197) dijabetes melitus je imalo 43% ispitanika, arterijsku hipertenziju čak 73% i dislipidemiju 38%. U maloj studijskoj populaciji Hansena i saradnika (202), koja je imala 30 ispitanika i to uglavnom muškaraca procenat T2DM je bio 37%, arterijske hipertenzije 77% i opstruktivne apneje tokom sna 77%. U francuskoj nacionalnoj kohorti (198) od ukupno 4790 ispitanika dominantno ženskog pola, prisutni komorbiditeti su bili T2DM kod 21%, HTA kod 33%, OSA kod 29%, dislipidemija kod 14% ispitanika. Dakle, u velikoj većini postojećih studija dominantno je bila ispitivana ženska populacija, srednjih godina starosti sa patološkom gojaznošću koja je bila praćena komorbiditetima.

Kardiopulmonalni kapacitet pacijenata pre operacije. Morbidna gojaznost je povezana sa poremećajem kardiopulmonalnog kapaciteta i povećanim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja, što se može poboljšati nakon gubitka telesne mase. Ona je povezana sa strukturnim i funkcionalnim oštećenjima kardiovaskularnog i respiratornog sistema (81, 82) kao i poremećajima muskuloskeletnog sistema (83). Kardiorespiratorni funkcionalni kapacitet je značajno snižen kod izrazito gojaznih osoba. Smanjenje kardiopulmonalnog kapaciteta je posledica smanjene plućne komplijanse i nižeg rezidualnog funkcionalnog kapaciteta (84).

Sprovedena studija je ispitivala promenu funkcionalnog kapaciteta pacijenata pre i šest meseci posle barijatrijske operacije. Svim pacijentima pre hirurške intervencije urađen je kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem – ergospirometrija na pokretnoj traci prema Brus (Bruce) protokolu sa maskom za lice i uz merenje gasova. Nasuprot prethodnim studijama (204, 205) koje su testirale poboljšanje funkcionalnog kapaciteta posle operacije korišćenjem ergo-bicikle ili nekog drugog vida opterećenja, ova studija je pokazala poboljšanje kardiorespiratornih funkcionalnih parametara pomoću testa na pokretnoj traci. Ovo je važna razlika u dizajnu studija, jer je hodaње prirodan, a uz to i najčešće prijavljen način fizičke aktivnosti među pacijentima.

U prikazanoj studiji preoperativni parametri plućne funkcije ukazali su na postojanje restriktivnog poremećaja disanja kod 29% bolesnika ( $VC < 80\%$ ), dok opstrukcija nije registrovana ( $FEV1/VC \geq 85\%$ ). Ventilatorna efikasnost je bila očuvana kod 76% ispitanika, dok je njeno smanjenje registrovano kod 24%. Kod svih pacijenata zapažena je hipokapnija sa hiperventilacijom ( $PET CO_2 < 6KPa$ ). U literaturi postoji više istraživanja koja su poredila parametre plućne i srčane funkcije dobijene direktno ili indirektno. Tako je u istraživanju Jean-Marc Catheline (206) spirometrijom pokazano prisustvo opstruktivnog sindroma ( $FEV1/FVC < 80\%$ ) kod 17% pacijenata i restriktivnog sindroma ( $VC < 80\%$ ) kod 6% pacijenata. Hipoksemija je uočena kod 27% ispitanika, dok je hiperkapnija bila prisutna kod 8% bolesnika.

Peak  $VO_2$  predstavlja najviše postignutu potrošnju kiseonika tokom testa tj. pri maksimalnom opterećenju. To je parametar koji se najčešće analizira pri kvantifikovanju kardiorespiratornog fitnesa odnosno aerobnih sposobnosti pojedinaca. Za pravilno tumačenje ovaj parametra neophodno je da pacijent uradi adekvatan test fizičkim opterećenjem. Kao što je pomenuto neke studije su koristile ergo bicikl, dok su druge koristile šestominutni test hoda (6 MWDT). Na osnovu parametara dobijenih tokom testa procenjavana je tolerancija napora, vrednosti krvnih pritisaka i srčane frekvencije. Neke studije su pratile respiratorne i hemodinamske varijable pre i nakon vertikalne resekcije (sleeve gastrectomia – SG) (202, 207), dok je naša populacija imala laparoskopsku bajpas operaciju (RYGB).

Parametri kardiopulmonalnog funkcionalnog kapaciteta pacijenata šest meseci posle operacije. Dobijeni kardiopulmonalni parametri u našoj populaciji ispitanika bili su bolji nakon gubitka telesne mase. Registrovano je poboljšanje funkcionalnog kapaciteta posle šest meseci od barijatrijske intervencije. Neke funkcije su se značajno poboljšale, dok su neke zabeležile diskretno povećanje. Evo uporedne analize dobijenih rezultata sa postojećim iz literature.

Uporedna analiza parametara pre operacije i posle 6 meseci od barijatrijske hirurgije kod nas i u drugim studijama. Gubitak u telesnoj masi smatra se jednim od glavnih parametara uspešnosti barijatrijske hirurgije. Pozitivan učinak predstavlja gubitak od najmanje 50% preoperativnog viška kilograma. On se izačunava kao



$\% \text{ gubitka viška kilograma} = (\text{TM pre} - \text{TM posle}) / (\text{TM pre} - \text{TM idealna}) \times 100.$

Idealna telesna masa izračunava se umanjnjem telesne visine (TV) za fiksni broj centimetara, i to kod žena kao: TV (cm) - 105cm, a kod muškaraca: TV (cm) - 100cm (160), dok se gornja granica dozvoljene telesne mase računa kao visina podeljena sa 100, pa se taj broj pomnoži sa istim brojem, i na kraju sa brojem 25 (BMI25). U praksi dakle to izgleda ovako – ako je čovek visok 170cm ( $170/100 \times 1.7 = 2.89$ ) pa se to pomnoži sa 25,  $2.89 \times 25 = 72.25\text{kg}$ , maksimum kilograma koji sme da ima je 72.25kg i svaki kilogram preko ovog broja označio bi ga kao gojaznu osobu.

U sprovedenoj studiji posle šest meseci od operacije procenat gubitka viška kilograma iznosio je  $54,18 \pm 25,91\%$ , što se smatra uspešnom intervencijom. Srednji preoperativni BMI kod muškaraca bio je  $43\text{kg/m}^2$ , dok je kod žena iznosio  $43,8\text{kg/m}^2$ . Posle hirurškog tretmana smanjen je na vrednosti  $33,4\text{kg/m}^2$  kod muškaraca, a  $33,8\text{kg/m}^2$  kod žena.

Smith i saradnici (208) su u svojoj studiji prikazali srednji preoperativni BMI  $46,7\text{kg/m}^2$ , dok je šestomesečni postoperativni BMI nakon laparoskopske RYGB iznosio  $33,1\text{kg/m}^2$ . U većoj retrospektivnoj studiji sa Mejo klinike (Mayo Clinic) gde je 180 pacijenata podvrgnuto RYGB operaciji dobijeni su slični rezultati. Nakon perioda praćenja najduže tri godine uočena je redukcija BMI sa početnih  $49\text{kg/m}^2$  na  $33\text{kg/m}^2$ , dok je procenat gubitka viška kilograma iznosio 59% (209).

Gledajući apsolutne brojeve gubitka u telesnoj masi kod naših ispitanika muškog pola zabeležen je gubitak od 31,7kg, dok su žene izgubile u proseku 29,3kg posle šest meseci. Slično je uočeno i u studiji Schauer gde je prosečan gubitak kilograma dobijen nakon RYGB posle godinu dana praćenja iznosio 29,4kg, dok kod osoba koje su imale SG operaciju gubitak iznosio 25,1kg i samo 5,4kg kod netretirane populacije (210).

Već više puta je akcentovano da redukcija telesne mase pozitivno deluje na prateće komorbiditete. Prikazana studija je potvrdila da gledajući pridružene bolesti nakon barijatrijske hirurgije postoji klinički značajno smanjenje broja pacijenata sa dijabetesom i insulinskom rezistencijom kao i pacijenata sa opstruktivnom apnejom tokom sna. Od početnih 35% sa dijabetesom, šest meseci posle tretmana, T2DM se zadržao kod 14% pacijenata.

U studiji Blanca (211) potpuna remisija dijabetesa melitusa postignuta je kod 38% pacijenata posle godinu dana od operacije. Rađena studija na Mejo klinici upoređivala je isto efikasnost barijatrijske hirurgije i medikamentne terapije što se tiče remisije dijabetesa. Na početku ispitivanja u hirurškoj grupi 32% je imalo dijabetes melitus, dok je u nehirurškoj populaciji on bio zastupljen kod 26% ispitanika. Nakon perioda praćenja od šest meseci do tri godine registrovane su značajne razlike između grupa koje su podrazumevale redukciju T2DM kod 28% hirurški operisanih pacijenata, dok u medikamentno tretiranoj grupi nije zabeležen pad T2DM (209). Neke opservacione studije barijatrijskih procedura pokazale su remisiju dijabetesa tip 2 u čak 50-90% slučajeva premda je rezolucija često određivana bez čvrstih biohemijskih dokaza (OGTT, HbA1c) (167). U jednoj randomizovanoj studiji isto su praćeni efekti intenzivne medikamentne terapije versus RYGB ili SG na parametre metaboličkog sindroma i dijabetes. Kod pacijenata tretiranih RYGB redukcija T2DM nakon 12 meseci primećena je kod 42%, u grupi sa SG kod 27%, a bez promene kod medikamentne grupe. Postoje radovi koji ukazuju da približno 84% pacijenata sa DM tip 2 ostvari potpunu remisiju nakon operacije i pre značajnog smanjenja telesne mase.

Potencijalni mehanizmi koji leže u osnovi direktnog antidijabetičkog uticaja RYGB-a podrazumevaju poboljšanu stimulaciju intestinalnih hormona iz nižih partija creva (npr. Glucagon-like-peptid 1 hormon-GLP1), izmenjenu fiziologiju rada creva sa isključivanjem unesenih hranljivih materija iz gornjeg creva, kompromitovanu i smanjenu sekreciju grelina, modulaciju osetljivosti na insulin, kao i druge promene koje još nisu u potpunosti okarakterisane (212). Tipični proksimalni Roux-en-Y gastrični bajpas dovodi do gubitak telesne mase smanjenjem želuca, malapsorpcijom, ali i nekim dodatnim mehanizmima za koje se smatra da uključuju promene u lučenju hormona creva i drugim procesima, a koji su i dalje aktuelna tema istraživanja (213-223).

Smatra se da RYGB ima direktan antidijabetični efekat koji se može najpre vezati za postojanje bajpasa. Jedna od ponuđenih hipoteza je da kod morbidno gojaznih osoba dugotrajna rezistencija na insulin dovodi do hipertrofije i/ili hiperplazije beta ćelija pankreasa, koje zatim ne uspevaju da se dovoljno brzo vrate i aktiviraju kako bi popravile povećanu insulinsku osetljivost koja prati gubitak telesne mase izazvan RYGB. Ova hipoteza predviđa nastanak hipoglikemije relativno rano, odmah nakon operacije, kada je beta ćelijska masa maksimalna, a insulinska osetljivost povećana

zbog gubitka težine. U jednoj randomizovanoj studiji koja je poredila rezoluciju T2DM kod pacijenata operisanih podesivom želudačnom trakom (AGB) i kod neoperisanih na medikamentnoj terapiji, nije nađena remisija T2DM nakon šest meseci ni u jednoj grupi. Prema podacima iz literature većina pacijenata koji idu na RYGB intervenciju ostvare punu remisiju bolesti već nakon nekoliko dana do nedelja (224, 225). U mnogim tipovima opšte hirurgije, naročito u hirurgiji gastrointestinalnog trakta, pacijenti su podvrgnuti perioperativnom ograničenju kalorija. Međutim, brza remisija T2DM tamo nije primećena, šta više, kontrola glikemije ima tendenciju da se pogorša nakon velikih hirurških intervencija usled upale i lučenja hormona stresa kao što su kortizol i kateholamini. Ovaj fenomen brze postoperativne disipacije T2DM je jedinstven za RYGB, ali i neke druge barijatrijske operacije koje uključuju postojanje intestinalnog bajpasa kao što je »biliopancreatic diversion« (BPD). Dokazi koji sugerišu o promenjenoj sekreciji oreksigenih peptida i grelina mogu doprineti anoreksičnim i antidijabetičnim efektima RYGB-a (214). Osim smanjenih vrednosti grelina koje se javljaju postoperativno, jer najveći deo grelina sekretuju želudac i duodenum, organi koji su zahvaćeni RYGB operacijom, na poboljšanje glikemije utiču i povišene vrednosti GLP-1. Nedavne studije jasno pokazuju da je sekrecija GLP-1 i drugih L-ćelijskih peptida stimulisana posle obroka trajno povećana nakon RYGB-a, ali ne i nakon AGB (226-234). GLP-1 jasno poboljšava sekreciju insulina, ali može i posredovati ekspanziji mase beta ćelija za koju neki istraživači tvrde da dovodi do hiperinsulinemijske hipoglikemiju posle RYGB (235, 236). Istraživanja Mithieuka i kolega (237-239) su takođe ukazala da su ključni enzimi za glukoneogenezu (GNG) prisutni u tankom crevu. Dakle, postaje sve jasnije da stomak igra glavnu ulogu u homeostazi glukoze, regulišući i sekreciju insulina i njegovu osetljivost (220, 240). Zaključci Buchwald i sardnika (241) su bili pozitivni i potvrđuju prethodne studije što se tiče remisije dijabetesa melitusa. Samo u grupama pacijenata tretiranih ili isključivo malapsorptivnom barijatrijskom procedurom ili kombinovanom sa restrikcijom, uočeno je poboljšanje T2DM, dok se u čisto restriktivnim metodama i procedurama podvezivanja želuca nije uočila razlika.

U radu Buchwald i koautora (241) prikazano je da smanjenje krvnog pritiska bilo nezavisno od vrste barijatrijske intervencije. Rađenim meta-analizama pokazano je da

su se vrednosti krvnog pritiska značajno poboljšale kod pacijenata u svim barijatrijskim procedurama. U svim vrstama operacija, hipertenzija je redukovana kod 61,7% pacijenata (242). U studiji Blanka (211) nakon jednogodišnjeg praćenja posle vertikalne resekcije želuca (SG) redukcija hipertenzije je zabeležena kod 33% ispitanika, a sistolni krvni pritisak bio je smanjen za 5,2mmHg kod žena, a za 7,2mmHg kod muškaraca.

U sprovedenoj studiji pak nije uočena značajna razlika u stopi javljanja hipertenzije pre i nakon šest meseci od intervencije. Zabeležen je pad sistolnog krvnog pritiska u miru kod muškaraca za oko 4mmHg, a dijastolnog za oko 5mmHg, dok se kod žena sistolni krvni pritisak u miru redukovao za 6mmHg, a dijastolni za 5,5mmHg. Takođe broj lekova za hipertenziju se smanjio. Iako je isti broj pacijenata koristio farmakoterapiju za hipertenziju pre i posle operacije, broj lekova se smanjio, pa tako sa trojnom antihipertenzivnom terapijom nije ostao nijedan pacijent postoperativno. Takođe, zabeležena je redukcija broja lekova za dijabetes melitus i dislipidemiju.

Fizička aktivnost se posle barijatrijske intervencije značajno poboljšala. Veći broj pacijenata prešao je sa sedentarnog načina života na fizički aktivan. Od početnih 34,8% ispitanika koji su bili aktivni pre intervencije, nakon operacije procenat se povećao na skoro 64%. Smatra se da posle barijatrijske operacije 60-90% izgubljene telesne mase pripada mišićnoj masi (243).

Iz sistematskog pregleda literature i postojećih studija, objavljenog 2012. godine, sugerisano je da se vežbanjem posle barijatrijske operacije povećava gubitak telesne mase u proseku za oko 3,5kg (244). Postojeći rezultati jasno pokazuju da je redovna fizička aktivnost jedan od najvažnijih prediktora kontinuiranog gubitka težine nakon hirurške operacije (245-247). Takođe, Livhits i sar. kao i Vatie i kolege prijavili su veće smanjenje BMI za oko 4,2% i veći gubitak telesne mase kod fizički aktivnih pojedinaca nakon hirurške operacije (248, 249). Ali treba pomenuti i one studije u ovoj oblasti sa kontroverzama tj. koje su pokazale da nije zabeležen nikakav pozitivan odnos između vežbanja i gubitka telesne mase nakon barijatrijske hirurgije (250–254). Castello je saopštio da 12 nedelja nadgledane aerobne vežbe posle barijatrijske operacije nije imalo značajan uticaj na mišićnu masu. U ovoj studiji, grupe sa treningom i kontrolna grupa podjednako su izgubile svoju mišićnu masu pa su autori diskutovali da takav ishod možda može biti posledica vrste vežbi koja je data

učesnicima (250). Većina istraživanja je ipak zaključila da aerobne vežbe ili vežbe za povećanje mišićne snage pospešuju gubitak telesne mase kod aktivnih pacijenata u poređenju sa fizički neaktivnim osobama postoperativno i ujedno sprečavaju smanjenje mišićne mase koje se javlja nakon intervencije. King i kolege su pokazali da nakon barijatrijske hirurgije dolazi do primetnog povećanja fizičke aktivnosti (255). Ostale studije u ovoj oblasti potvrdile su rezultate i pokazale da pacijenti, koji postaju fizički aktivni nakon operacije, imaju veći funkcionalni kapacitet, uključujući kardiovaskularni kapacitet i fizičku kondiciju (182, 255, 256).

Barijatrijska hirurgija dovodi do značajnog gubitka telesne mase i poboljšava metabolički status i smatra se najefikasnijim tretmanom kod većine ekstremno gojaznih pacijenata. Međutim, Melton i sar. su pokazali da ipak kod oko 11% pacijenata se ne može postići optimalni gubitak težine iz nekog razloga, kao što je starost, kognitivni poremećaji, povećan BMI, dijabetes tip 2 i slično (254).

Dokazi upućuju da gubitak u telesnoj masi uz fizičku aktivnost značajno popravlja funkcionalni kapacitet. Mnogobrojne studije su ukazale na poboljšanja u šestominutnom testu hoda (6 MWDT) koja su se ogledala najviše u povećanju pređene distance od 8,8% do 33,3% tokom 6 minuta testa u zavisnosti od studije. Najveća povećanja kod 6 MWDT su prijavljena u studijama sa praćenjem pacijenata nakon 6 i 12 meseci od operacije (33,3% i 31,7%, redom) (257). Sistematski pregled literature i meta analiza studija ukazale su da se kod 6 MWDT distanca prosečno povećala na 75m nakon 3-6 meseci postoperativno, a na 184m 6-12 meseci posle hirurgije (245). Vargas i saradnici (200) su pokazali povećanje pređene dužine od 20% tokom trajanja 6 MWDT tri meseca nakon RYGB u populaciji od 27 mlađih ispitanika, uglavnom žena. U međuvremenu, Maniscalco i sar. (184) dobili su slabu korelaciju između pređene dužine tokom 6 MWDT i BMI kod 15 pacijenata, godinu dana nakon RYGB; ova studija je takođe izvedena u mlađoj, ženskoj populaciji. Studija Hansena (202), koju je činila kohorta od 31 ispitanika, saopštila je značajno povećanje distance tokom 6 MWDT, ali kod pacijenata operisanih SG, sedam meseci nakon intervencije, premda nisu uspeli da pokažu direktnu korelaciju promene BMI i pređene distance 6 MWDT. Pređeni put u 6 MWDT jednostavan je za obavljanje, jeftin i siguran preoperativni test.

Pored pređene distance i otkucaji srca su važne varijable koje treba da pokažu stvarna ograničenja kod gojaznih osoba i viška kilograma. Jedna studija je potvrdila da je tolerancija napora tokom vežbanja bila manja kod gojaznih žena kao posledica bola u muskuloskeletnom sistemu, a ne zbog umora u samim nogama, što je bio važan razlog za rani završetak testa (258). Prema tome, povećanje pređenog puta i veća tolerancija napora ukazuju na poboljšanje kapaciteta pacijenata sa gubitkom telesne mase uzrokovanim operacijom. Hulens i sar. (100) su isto prikazali da povećanje telesne mase redukuje aerobni kapacitet i smanjuje pešačku distancu. Dakle, stepen fizičkog opterećenja i tolerancije napora u postoperativnom 6 MWDT je bio značajno veći jer je pređena udaljenost nakon operacije značajno porasla. De Souza (182) je u svojoj studiji ukazao na prednost korišćenja pređene distance tokom 6 min hoda po ravnom terenu kao jednostavan test za morbidno gojazne pacijente. Povećanje pešačke distance bilo je u proseku 72-86m nakon smanjenja telesne mase i redukcije BMI (100, 182, 202, 258). Treba napomenuti da pol, visina i težina nezavisno utiču na pređenu udaljenost kod 6 MWDT kod zdravih odraslih osoba; prema tome, ove faktore treba uzeti u obzir prilikom tumačenja rezultata pojedinačnih merenja koja su korišćena prilikom utvrđivanja funkcionalnog statusa (259). Ovi nalazi su u saglasnosti sa rezultatima koje su dobili Seres i saradnici (115), a tiču se povećanja tolerancije napora i sposobnosti vežbanja nakon gubitka telesne mase. Razne studije su poredile 6 MWDT sa drugim testovima fizičkim opterećenjem u proceni funkcionalnog kapaciteta pre i posle operacije i rezultati dobijeni iz tih istraživanja govore u prilog da i korišćenje drugih testova fizičkim opterećenjem daje slične preoperativne i postoperativne rezultate kao i 6 MWDT (115, 182, 259).

U sprovedenoj studiji korišćena je pokretna traka za procenu funkcionalnog kapaciteta i Brus (Bruce) protokol koji je podrazumevao povećanje nagiba trake i opterećenja na svaka 3 minuta. Dobijeni su rezultati slični onima iz literature.

U našoj studijskoj kohorti šest meseci nakon operacije, vreme trajanja testa je značajno produženo sa  $370.79 \pm 102.29$ sec na  $500.54 \pm 127.38$ sec što je u proseku za oko 33% i ukazuje na bolju toleranciju napora i veću izdržljivost. U manjoj studiji Seresa (115), od 31 ispitanika, dominantno žena, zapaženo je produženje vremena trajanja testa na pokretnoj traci od čak 55% nakon godinu dana. U sprovedenoj studiji mereno je i vreme dostizanja anaerobnog praga, varijable karakteristične za

ergospirometrijski test, koja se značajno promenila sa početnih  $250.94 \pm 95.23$ sec do  $375.62 \pm 129.35$ sec, što je porast za čak 46%. Dakle, pre operacije bolesnici su pokazali slabiju toleranciju napora, brže su se zamarali i ulazili u anaerobiju tj. dostizali ventilatorni prag usled gojaznosti i sedentarnog načina života. Kasnije dostizanje anaerobnog praga pokazuje veći stepen fitnesa kod bolesnika, a ujedno i veću sposobnost za obavljanje svakodnevnih aktivnosti.

Takođe vrednosti RER-a, koje pokazuje odnos izdahnutog  $\text{CO}_2$  i istovremeno unetog kiseonika tokom disanja, pokazatelj su većeg intenziteta aktivnosti i bolje utreniranosti pojedinca. RER nam jasno govori koji izvor energije ispitanik koristi pri naporu. Pri dostizanju RER-a osoba sa aerobnog metabolizma prelazi na anaerobni metabolizam. U malo studija je izveštavano o RER-u kao parametru koji ukazuje na sposobnost osobe da postigne predviđeno opterećenje i napor. Kod domaćih ispitanika primećeno je značajno poboljšanje RER-a nakon operacije. Pre hirurške intervencije 32% pacijenata nije uspelo da uradi maksimalni test ( $\text{RER} < 1$ ), dok je nakon šest meseci samo 10% ispitanika uradilo submaksimalni test. U studiji Seres i saradnika (115) takođe je uočeno statistički značajno povećanje RER-a.

Potrošnja kiseonika ( $\text{VO}_2$ ) je najčešće analiziran i korišćen parametar za procenu funkcionalnog statusa i prognoze. Maksimalna potrošnja kiseonika indeksirana prema telesnoj masi, kao varijabla kardiopulmonalnog fitnesa statistički značajno je povećana posle operacije i redukcije telesne mase. Povećanje funkcionalnog kapaciteta kod naših ispitanika iznosilo je 20%, što je brojka koja se može porediti sa porastom od 10 do 32% koji je prikazan u literaturi nakon operacije (182-184). Nasuprot tome, apsolutne vrednosti potrošnje kiseonika nisu se bitnije razlikovale pre i nakon operacije. Registrovano je smanjenje od 7% nakon gubitka telesne mase. U skladu sa dobijenim nalazima, prethodne studije su isto pokazale značajno postoperativno povećanje fizičke aktivnosti i porast maksimalne potrošnje kiseonika, što je povezano sa većim gubitkom telesne mase i poboljšanjem kvaliteta života (260). Prema rezultatima iz literature maksimalna potrošnja kiseonika indeksirana prema telesnoj masi ( $\text{VO}_2$  peak) značajno se povećala nakon operacije i ukazuje na poboljšanu aerobnu sposobnost pacijenata postoperativno (244, 261, 262).

Neunhaeuserer i saradnici (207) su među prvima izveli studiju poređenja funkcionalnog kapaciteta bolesno gojaznih osoba pre i nakon vertikalne gastrektomije.

Pokazali su da se relativna maksimalna potrošnja kiseonika značajno povećala šest meseci postoperativno, dok se apsolutna potrošnja kiseonika smanjila. Još par studija je potvrdilo da su apsolutne vrednosti potrošnje kiseonika ostale ili nepromenjene ili čak smanjene (261, 262). Potvrda se može naći i u već pomenutoj Seres studiji (115) gde su se apsolutne vrednosti  $VO_2max$  smanjile za oko 4% nakon godinu dana, a relativna maksimalna potrošnja kiseonika značajno povećala u tom periodu.

U dugoročnoj studiji Brissmana i saradnika (263) praćene su kardiorespiratorne sposobnosti i funkcionalni kapaciteti kod gojaznih adolescenata koji su podvrgnuti RYGB operaciji nakon dve godine. Registrovan je porast maksimalne potrošnje kiseonika indeksiran prema telesnoj masi (relativni  $VO_2max$ ) tokom prve godine od 25% koji se zadržao i nakon druge godine od bajpas operacije. Apsolutni  $VO_2max$  nije značajno porastao nakon operacije. Takođe pešačka distanca se značajno povećala za 15% tokom prve godine i ostala nepromenjena nakon druge godine. Zapažena je znatna redukcija BMI koja je ostala nepromenjena nakon dve godine od intervencije, dok se funkcionalni kapacitet povećao za 13%. U pomenutoj dugoročnoj studiji apsolutni  $VO_2max$  je ostao isti kod pušača, dok se kod nepušača podigao za 8%, uprkos gubitku na telesnoj masi tokom dve postoperativne godine. Pored toga, povećanje relativnog  $VO_2max$  po kilogramu bilo je značajno. Oba ova faktora ukazuju na poboljšanje fizičke kondicije nakon operacije kod adolescenata i govore u prilog da operacija može biti korisna i u mlađem uzrastu.

Sa tim u vezi  $VO_2max$  predstavlja direktan pokazatelj sposobnosti integrisanog kardiorespiratornog sistema. Neke studije su merile maksimalnu potrošnju kiseonika (peak  $VO_2$ ) tokom testa fizičkim opterećenjem i saopštile da bi ergospirometrijski test mogao biti snažan prediktor kardiovaskularnog mortaliteta (264).

Međutim, sastav gubitka telesne mase može biti važan u kontekstu procene funkcionalnog kapaciteta. Čini se da povećanje fizičkog funkcionisanja koje su primetili pacijenti nastaje pre zbog ostvarenog gubitka telesne mase, nego zbog stvarnog poboljšanja kardiorespiratorne i mišićne funkcije, jer pored masnog tkiva gubi se i mišićna masa posle operacije. Pa tako u jednoj randomizovanoj studiji (265) operisani pacijenti (RYGB ili SG) su podeljeni u tri grupe, dve koje su vežbale (aerobne vežbe i vežbe za snagu) nakon operacije i jedna kontrolna grupa koja nije imala vežbe. Nakon 12 nedelja rađen je ponovni 12 minutni test hoda i trčanja (twelve-min walk-run test –



12 WRT) kao i ustani sedni (sit to stand test – SST) test. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje kardioloških parametara kod izvođenja 12 WRT kod obe grupe koje su vežbale bez obzira na vrstu vežbi, dok između kontrolne grupe i grupa sa intervencijom nije uočena razlika nakon izvođenja SST. Svakako broj studija na ovu temu je ograničen. Stegen i sar. (205) su takođe pokazali da propisane vežbe nakon barijatrijske hirurgije ne samo da poboljšavaju fizičku aktivnost već i zadržavaju mišićnu snagu. Mišićna snaga je jedan od faktora koji pored funkcionalnog kapaciteta utiče na sposobnost izvođenja dnevnih aktivnosti i fizičku spremnost (266, 267).

Ergospirometrijskim testom se jedino može direktno kvantifikovati ostvareni rad kod bolesnika preračunavanjem vršne potrošnje kiseonika u metaboličke ekvivalente. Gledajući metaboličku aktivnost i ekvivalente kod pacijenata u urađenoj studiji zabeležen je značajan porast MET-a od 20% nakon operacije. On govori u prilog povećanja funkcionalnog statusa i radne sposobnosti nakon gubitka kilaže. Valezi je u svom radu (268) pokazao povećanje metaboličkog ekvivalenta od 24% godinu dana nakon RYGB operacije kod 43 gojazne osobe, dominantno ženska populacija, kao i povećanje maksimalne potrošnje kiseonika od oko 30%. Prema Roger studiji (269), svako povećanje metaboličke aktivnosti u kardiorespiratornom kapacitetu, dovodi do smanjenja kardiovaskularnih događaja u oko 25% slučajeva, uzimajući u obzir neželjene događaje kao što su iznenadna srčana smrt, infarkt miokarda i srčana insuficijencija.

Od hemodinamskih parametara treba naglasiti da se i srčana frekvencija i krvni pritisak značajno smanjuju sa gubitkom u telesnoj masi. Sprovedena studija je pokazala smanjenje srčane frekvencije u miru za 10% u odnosu na preoperativne vrednosti. Dobijeni rezultati su u korelaciji sa nalazima u studiji Seresa (115) koji je pokazao redukciju srčane frekvencije u miru od 7%, ali nakon godinu dana. Što se tiče maksimalne frekvencije dostignute tokom testa opterećenja nisu registrovane razlike posle šest meseci od operacije. Maksimalna srčana frekvencija nije se promenila ni kod pacijenata operisanih SG metodom u studiji Neunhaeuserer (207), dok je nakon godinu dana prijavljeno značajno povećanje maksimalne srčane frekvencije kod Seresa i kolega (115). Smanjenje srčane frekvencije nakon tri meseca od operacije prikazano je i u studiji Da Silve (183) u mirovanju, tokom 6 minutnog testa i tokom oporavka, dok su

vrednosti sistolnog krvnog pritiska u mirovanju bile slične pre i nakon barijatrijske hirurgije.

U većoj studiji 347 RYGB ispitanika inicijalni pad sistolnog krvnog pritiska bio je 16mmHg, dok je dijastolnog bio 9mmHg posle šest do devet meseci od intervencije. Potpuni prekid antihipertenzivne terapije zabeležen je kod 43% bolesnika nakon dve i tri kliničke kontrole (270). Naše vrednosti sistolnog krvnog pritiska u miru redukovane su za nešto malo, oko 4% posle barijatrijske operacije. U apsolutnim vrednostima sistolni krvni pritisak se kod muškaraca smanjio za oko 4mmHg, dok se kod žena zabeležilo smanjenje od oko 6mmHg. Takođe, zapažene su značajno manje vrednosti maksimalnog sistolnog krvnog pritiska tokom testa.

Što se tiče dijastolnog krvnog pritiska u miru i pri maksimalnom naporu kod naših pacijenata, vrednosti su se statistički značajno smanjile nakon šest meseci, što je nalaz koji korelira sa gore navedenim studijama. U apsolutnim vrednostima ta redukcija dijastolnog krvnog pritiska u miru iznosila je kod muškaraca u proseku oko 5mmHg, dok je kod žena smanjenje bilo 5,5mmHg posle šest meseci od operacije. Značajno snižene vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvencije u mirovanju ukazuju na kardiovaskularna poboljšanja nakon barijatrijske hirurgije i na njen preventivni efekat.

Ventilatorna sposobnost i efikasnost kod morbidno gojaznih osoba je isto smanjena. Ispitivanjem parametara plućne funkcije dobili smo smanjenu ventilatornu sposobnost kod 24% pacijenata, dok je na šestomesečnoj kontroli posle operacije taj broj bio značajno manji i iznosio svega 9%. Dobijeni rezultati govore u prilog povećanja plućne efikasnosti koja je porasla za 8% nakon hirurške intervencije. Takođe, iako nije bilo pacijenata sa prisutnom opstruktivnom bolešću pluća, forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi se značajno poboljšao nakon gubitka telesne mase. Još jedan parametar plućne funkcije, vitalni kapacitet, koji predstavlja zapreminu vazduha pri maksimalnom izdahu, znatno je povećan posle šest meseci od operacije. Nasuprot dobijenim rezultatima, u studiji Neunhaeuserer i sar. (207) nisu nađena značajna poboljšanja ventilatorne efikasnosti kod pacijenata posle vertikalne gastrektomije. Razlika možda može poticati od vrste barijatrijske intervencije koja je izvedena u cilju redukcije telesne mase, kao i od stepena smanjenja BMI nakon šest meseci. Ipak, niža minutna ventilacija pri maksimalnom opterećenju nađena je u obe studije posle šest meseci od operacije. Sa

tim u vezi i Kanoupakis i sar. (271) su prijavili smanjenje minutne ventilacije pri maksimalnom opterećenju isto šest meseci nakon bajpas operacije. Različito je zapazio Seres u studiji gde je registrovano smanjenje plućne ventilacije u miru kod pacijenata, dok se pri maksimalnom opterećenju plućna ventilacija značajno povećala godinu dana postoperativno (115). Generalno govoreći većina studija saopštava da je povećanje volumena pluća kao i vitalnog kapaciteta pluća posledica gubitka masnog tkiva koje smanjuje zapreminu pluća.

Kao jedno od mogućih objašnjenja je da višak masnog tkiva dovodi do mehaničke kompresije dijafragme, pluća i torakalnog zida, što može dovesti do smanjenja volumena pluća. Takođe gojaznost povećava otpor u disajnim putevima sužavajući njihov dijametar (272-279). Neki autori su čak primetili da postoje abnormalne mišićne insercije kod osoba sa gojaznošću usled taloženja masnog tkiva u torako-abdominalnom delu, što smanjuje snagu i efikasnost respiratorne muskulature (280). Bez obzira na to, rezultati vezani za snagu respiratornih mišića kod gojaznih pojedinaca su oskudni i kontradiktorni, jer drugi autori nisu prijavili abnormalne vrednosti snage respiratornih mišića u preoperativnoj fazi i smanjenje iste nakon gubitka u telesnoj masi (281-283). Ti autori su pokazali da se funkcija pluća poboljšava gubitkom telesne mase i smanjenjem intra-abdominalnog pritiska uzrokovanog viškom masti u ovom delu tela, pokazujući da povećanje intra-abdominalnog pritiska dovodi do plućne hipoventilacije. I drugi istraživači su se složili da gubitak u telesnoj masi nakon barijatrijske hirurgije dovodi do značajnog smanjenja plućnih ograničenja uzrokovanih gojaznošću (284).

Gojazni pojedinci većinom mogu da imaju dispneju i nisku toleranciju napora, koja vremenom vodi ka ograničenom funkcionalnom kapacitetu (285). Poboljšanja u respiratornom kapacitetu povezuju uglavnom sa mehaničkim fenomenom koji se može pripisati gubitku telesne mase, ali za apsolutni boljitak kardiorespiratorne funkcije važna je i mišićna snaga. Postoje studije koje sugerišu na rizik od zadržavanja slabe kardiorespiratorne funkcije i nakon barijatrijske hirurgije uprkos gubitku u telesnoj masi (280). U manjoj portugalskoj studiji (286) kao i većoj Rubinstein (283) pokazano je da redukcija telesne mase i BMI nakon hirurgije značajno poboljšava plućnu funkciju i to parametre forsiranog ekspirijuma u prvoj sekundi, vitalnog kapaciteta, totalnog kapaciteta pluća. Takođe registrovano je i značajno povećanje parcijalnih pritisaka

kiseonika i ugljen dioksida. Smanjen PaO<sub>2</sub> i povećan PaCO<sub>2</sub> preoperativno mogu biti posledica neusklađenosti ventilacije i perfuzije odnosno hipoventilacije (286). Uzrok neusklađenosti ventilacije – perfuzije koja dovodi do hipoventilacije donjih delova pluća je najverovatnije kompresivna atelektaze, koja se javlja kod gojaznosti. U sprovedenoj studiji nisu registrovane promene u parcijalnim pritiscima pre i nakon intervencije.

Aerobni kapacitet je značajno bio smanjen u predhirurškoj fazi. Pre operativnog zahvata, pacijenti su pokazali prerano znojenje, umaranje, prerani prekid testa fizičkim opterećenjem koji je vodio ka lošijem kardiopulmonalnom učinku, usled prekomerne težine i sedentarnog načina života.

Funkcionalni kapacitet pacijenata pre i nakon operacije u dve grupe ispitanika sa manjim ili većim gubitkom telesne mase od 18%. Prikazano istraživanje predstavlja prvu izvedenu studiju u našoj zemlji koja je poredila kardiopulmonalni status bolesnika pre i nakon gubitka telesne mase barijatrijskom operacijom. Uopšteno govoreći, kod svih pacijenata, barijatrijska hirurgija je donela izvesno poboljšanje kardiorespiratorne funkcije. Ali ispitivano je i traženo koji to gubitak telesne mase osigurava poboljšanje kardiorespiratornog funkcionalnog kapaciteta.

Ovom studijom je pokazano poboljšanje RER-a šest meseci posle operacije, tačnije povećanje od 5%, što ukazuje na postizanje većeg intenziteta aktivnosti i tolerancije napora nakon većeg gubitka kilograma, ali nije dobijena statistički značajna razlika između grupa sa manjim i većim gubitkom težine. Ovaj odnos je ranije prijavljen u samo tri studije, pokazujući porast u dve i bez promena u jednoj (115, 271, 287). Sprovedena studija je jedinstvena po tome što je predloženo smanjenje od 18% početne telesne mase minimalno koje dovodi do statistički značajnog poboljšanja kardiorespiratornih parametara (288). Prethodne studije su takođe ispitivale parametre kardiopulmonalne funkcije posle tri, šest meseci ili godinu dana od operacije, bilo bajpas ili SG operacije, (115, 199, 200, 207, 289). Prema našim saznanjima, ovo je prva studija koja korelirala stepen gubitka telesne mase koji je neophodan za poboljšanje aerobnog kapaciteta. Retke su studije koje su prikazale koliki gubitak kilograma dovodi do bolje funkcije srca i pluća. Prema postojećoj literaturi, studija MacMahon i saradnika (290) pokazala da je gubitak telesne mase od samo 8kg povezan sa značajnim

smanjenjem mase leve komore posle šest meseci, dok su Alpert i kolege saopštili (291) da se srčana funkcija kod morbidno gojaznih pojedinaca poboljšala sa prosečnim gubitkom telesne mase od čak 55kg.

Maksimalna potrošnja kiseonika (peak  $VO_2$ ) koja predstavlja najveću potrošnju kiseonika tokom testa fizičkim opterećenjem je najčešće analizirana varijabla za procenu kardiorespiratorne kondicije. Gubitak telesne mase od minimum 18% početnih kilograma nakon operacije bio je povezan sa statistički značajnim razlikama između dve grupe u pogledu relativne potrošnje kiseonika što ukazuje na poboljšanje aerobnog kapaciteta (288). Međutim, potrebno je više dokaza o mehanizmima koji su uključeni u to poboljšanje. Veći aerobni kapacitet može biti posledica bolje efikasnosti u obavljanju aktivnosti, a ne stvarnog poboljšanja kardiorespiratorne ili mišićne funkcije. Iako je u drugim studijama povećanje relativnog  $VO_2$  peak potvrdilo bolje fizičko funkcionisanje i mobilnost pacijenata (199, 200, 289), apsolutne vrednosti  $VO_{2max}$  bile su nepromenjene nakon barijatrijske operacije. Ipak, rezultati sprovedene studije pokazuju da u grupi koja je imala smanjenje od preko 18% početne telesne mase, apsolutni  $VO_{2max}$  (ml/min) značajno je smanjen nakon operacije. U prethodnim istraživanjima, apsolutni  $VO_{2max}$  bio je nepromenjen (praćenje 12 i 27 meseci) (115, 287) ili smanjen (6 meseci praćenja) (271) nakon barijatrijske operacije što je slično našim nalazima. Maksimalni  $VO_2$  indeksiran prema telesnoj masi, tj. relativni  $VO_{2max}$  značajno je povećan u svim studijama u kojima je prijavljen i praćen (115, 182, 271, 287), ali bez ukazivanja na značaj koliki je gubitak u telesnoj masi neophodan za njegovu promenu.

Pored toga, u prethodnim izveštajima, gde je rađena vertikalna gastrektomija kao vrsta operacije, uočena su velika postoperativna povećanja fizičke aktivnosti, a ovi nalazi su povezani sa većim gubitkom telesne mase i poboljšanim kvalitetom života (244, 292). Isti rezultat i ishod uočen je i u našoj populaciji ispitanika, ali nakon RYGB operacije. Preoperativno njih čak 63% bilo je fizički neaktivno. Nakon gubitka telesne mase fizička aktivnost je registrovana kod 64% pacijenata, a definisana je i prijavljena od strane ispitanika kao svakodnevna šetnja u trajanju od najmanje sat vremena. Poboljšanje fizičkog funkcionisanja pacijenata posle barijatrijske hirurgije je više shvaćeno kao posledica mehaničkog fenomena usled gubitka telesne mase nego kao apsolutno poboljšanje kardiopulmonalne i mišićne funkcije. Upravo zbog toga, slaba kardiorespiratorna i mišićna funkcija mogu da ostanu i posle operacije kod pacijenata

uprkos njihovom gubitku težine (293). Fizičko vežbanje se mora preporučiti kao dodatna terapija barijatrijskoj hirurgiji u cilju održavanja kondicije i telesne mase.

U domaćoj populaciji ispitanika pokazano je značajno poboljšanje kiseoničnog pulsa (peak O<sub>2</sub>pulse) između grupa posle operacije. Ovaj rezultat se razlikuje od prethodnih izveštaja u kojima se kiseonični puls nije promenio dva meseca nakon operacije (204, 205) i nije se razlikovao između mršavih i gojaznih pojedinaca tokom testa opterećenja rađenog na pokretnoj traci (115, 261). Kod naših pacijenata koji su imali smanjenje telesne mase veće od 18% zabeleženo je značajno poboljšanje kiseoničnog pulsa u poređenju sa onima sa manjim smanjenjem telesne mase.

Ventilatorne abnormalnosti registrovane tokom ergospirometrijskog testa fizičkim opterećenjem obično daju objašnjenja o patofiziologiji nastanka dispneje, o razmeni gasova i kontroli ventilacije. Trenutno, ova vrsta meranje gasova tokom testa prepoznata je kao važan indikator ozbiljnosti bolesti i dalje prognoze. U sprovedenom istraživanju nisu uočene su i pronađene statistički značajne razlike između grupa vezane za ventilatorne parametre postoperativno.

Međutim, značajan gubitak težine pokazao je i doveo do poboljšanja svih parametara ventilacije, uključujući FEV<sub>1</sub>, rezervu disanja, ventilatornu efikasnost, minutnu ventilaciju, parcijalni pritisak za CO<sub>2</sub> nakon šest meseci od operacije. Slično studiji Kanoupakisa i sar. (271), sprovedena studija je pokazala smanjenje minutne ventilacije pri maksimalnom opterećenju ( $p = 0,021$ ) šest meseci nakon barijatrijske operacije koje se može objasniti već pomenutim mehaničkim fenomenom, tačnije olakšavanjem popunjavanja plućnih alveola nakon dovoljnog gubitka telesne mase (262). Važno je pak naglasiti da dobijeni rezultati u grupi gde je smanjenje telesne mase bilo manje od 18% nisu pokazali statistički značajno poboljšanje ventilatorne funkcije i ventilatornih parametara.

Sprovedeno istraživanje potvrdilo je da upadljiv gubitak telesne mase i znatno smanjenje BMI koje se javlja nakon barijatrijske hirurgije povezano sa redukcijom komorbiditeta i faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja kao što su diabetes melitus, pušenje, hipertrigliceridemija i sedentarni način života. Pored toga, broj korištenih lekova za T2DM i HTA je značajno smanjen. Gledano sa perspektive kvaliteta života bolesnika, kao i sa ekonomskog stanovišta (294-296) ovo je veoma važan nalaz. Ipak, za dalje analize ovih podataka potrebne su veće studije sa većim brojem ispitanika. Naša

populacija je posle bajpas operacije ekstremne gojaznosti značajno izgubila na težini što je dovelo do poboljšanja fizičke aktivnosti i svakodnevnog funkcionisanja. Takođe registrovan je pozitivan efekat na prateće komorbiditete kao i na poznate faktore rizika za kardiovaskularne bolesti. Dobijeni nalazi su komparativni sa rezultatima u ostalim, već pomenutim studijama (192, 199, 206, 297, 298).

Preživljavanje i karakteristike pacijenata posle petogodišnjeg praćenja. Pregledom brojnih studija pokazano je da je barijatrijska operacija klinički efikasna i ekonomična za umerenu do tešku gojaznost, u poređenju sa nehirurškim tretmanom. Barijatrijska operacija se smatra sigurnom i nisko rizičnom intervencijom.

Prema rezultatima istraživanja Christou i sar. (299) stopa mortaliteta kod pacijenata sa metaboličkom operacijom iznosila je svega 0,68%, u poređenju sa 6,17% u kontrolnoj grupi koju su činili morbidno gojazni bolesnici koji nisu podvrgnuti barijatrijskoj intervenciji. Dakle, ukupni mortalitet se kod operisanih pacijenata smanjio za 89% u odnosu na kontrolnu grupu. Smrtnost u hirurškoj grupi obuhvatila je perioperativne smrtno ishode u 0,4% slučajeva. Rizici od svih uzroka smrti kao i rizik od kardiovaskularnog mortaliteta u obe grupe bili su slični u početnoj fazi, ali su se značajno smanjili u grupi sa barijatrijskom hirurgijom za 44,2% i 55,2%, redom. Prosečan broj hospitalizacija i ukupan broj dana u bolnici bio je značajno niži u grupi barijatrijske hirurgije u odnosu na kontrolnu. Ovi pacijenti su takođe manje posećivali lekare tokom petogodišnjeg perioda praćenja, a to se merilo brojem godišnjih kontrola kod svog lekara. Pacijenti u grupi sa metaboličkom hirurgijom imali su manje hospitalizacija u celini, ali su imali znatno više hospitalizacija vezanih za poremećaje digestivnog trakta nego ispitanici iz kontrolne grupe. Podaci o mortalitetu i morbiditetu prikazani su samo za period do pet godina u ovoj studiji.

RYGB je najčešći izvođeni operativni postupak smanjenja telesne mase u Sjedinjenim Američkim Državama i sa najnižim stepenom vraćanja telesne mase (300-303). Gubitak telesne mase i masnoća dovodi do smanjena mortaliteta od svih uzroka (304, 305). Nedavna meta-analiza pokazala je da gubitak telesne mase kod gojaznih bolesnika sa komorbiditetima povezan sa njihovim poboljšanjem kao i sa preživljavanjem (304). Rezultati prospektivnih studija kod pacijenata sa gojaznošću i prisutnim komorbiditetima dokazuju da je gubitak telesne mase povezan sa smanjenim

ukupnim i kardiovaskularnim mortalitetom. Osim toga, gubitak u težini smanjuje prevalenciju dijabetesa melitusa, što dodatno pozitivno utiče na smrtnost, pre svega kardiovaskularnog porekla (306).

U velikoj švedskoj prospektivnoj studiji gojaznih osoba (SOS), tokom perioda praćenja do 15 godina, ukupna smrtnost bila je za 30,7% niža u barijatrijskoj grupi u poređenju sa kontrolnim gojaznim ispitanicima koji nisu podvrgnuti operaciji, a najčešći uzroci smrti bili su infarkt miokarda i karcinom (307, 308). U drugoj isto velikoj retrospektivnoj, kohortnoj studiji, tokom srednjeg perioda praćenja od 7,1 godine, pokazano je da se smrtnost iz bilo kog uzroka u RYGB operacionoj grupi smanjila za 40% u poređenju sa kontrolnom grupom, dok se stopa smrtnosti od kardiovaskularnog rizika smanjila za 56%, a od karcinoma za 60% (124). U brazilskoj dugoročnoj (309) studiji praćen je ishod hiljade pacijenata sa morbidnom gojaznošću koji su se podvrgli barijatrijskoj hirurgiji u cilju lečenja bolesti. Kod ovih pacijenata, smrtni ishod do 10 godina nakon zahvata, bio je redak događaj, ali su ukazali da se on dodatno može smanjiti poboljšanjem iskustva hirurga kao i smanjenjem BMI supergojaznih pacijenata pre same operacije. Arteburn i sar. (310) su takođe pronašli značajno povećan rizik od smrti među super-super gojaznim pacijentima (BMI veći od 50kg/m<sup>2</sup>). Flum i Dellinger su ispitivali kratkoročni i dugoročni uticaj (do 15 godina) barijatrijske hirurgije pokazujući značajno smanjenje smrti sa 16,3% na 11,8% (311). Autori su kao kontrole koristili pacijente koji nisu lečeni gastričnom bajpas operacijom. Najmanje sedam objavljenih naučnih radova pokazuje značajno smanjenje ukupnog mortaliteta nakon RYGB-a, posebno dva velika, multicentrična istraživanja koja su u New England Journal of Medicine (123, 124). Jedan je opisao pad smrtnih slučajeva od 92% povezanih sa dijabetesom nakon RYGB-a (124).

U sprovedenoj studiji nakon pet godina praćenja registrovana su samo dva smrtna ishoda, što ukazuje na visoku stopu preživljavanja od čak 97%.

Kao što je više puta naglašeno sa gubitkom kilograma najčešće dolazi do značajnog poboljšanja udruženih bolesti. Velike meta-analize otkrile su da su kardiovaskularni događaji i pojava karcinoma bili otprilike prepolovljeni u grupi tretiranoj barijatrijsko – metaboličkom operacijom u poređenju sa odgovarajućom nehirurškom kohortom u studijama do 14 godina praćenja (168). Određeni gubitak telesne mase nakon operacije



dovodi do značajnog poboljšanja T2DM, pa čak nekad i do potpune remisije. Randomizovane kontrolisane studije su pokazale da je lečenje gojaznosti i T2DM hirurgijom superiorno u odnosu na medikamentnu terapiju u kontroli hiperglikemije i kardiovaskularnih faktora rizika u srednjem roku (312). Prioritet hirurškom lečenju treba dati osobama sa super-super gojaznošću ( $BMI > 50\text{kg/m}^2$ ) ili sa morbidnom gojaznošću ( $BMI > 40\text{kg/m}^2$ ) uz pridružene komorbiditete. Većina postojećih istraživanja procenjivala je efekat barijatrijske hirurgije, uključujući RYGB, na kardiovaskularni rizik i pokazala značajna poboljšanja u kontroli i lečenju dijabetesa, hipertenzije i dislipidemije (241, 313-315). Najveća prospektivna studija koja je ispitala efekat barijatrijske hirurgije na kardiovaskularni rizik, Švedska studija gojaznosti, utvrdila je da pomenuta operacija može poboljšati ili dovesti do remisije dijabetesa, hipertrigliceridemije i hipertenzije, ali ne i hiperholesterolemije, nakon 10 godina (307, 308). Pories i saradnici (133) su izvestili o dugoročnim rezultatima kod 608 bolesnika sa ekstremnom gojaznošću koji su operisani RYGB i stopom praćenja pacijenata od 93% preko 14 godina. Osim postizanja značajnog, trajnog gubitka telesne mase (37% gubitka telesne mase ostvaren posle 1 godine i 30% posle 14 godina), ovi pojedinci su doživeli i znatnu remisiju T2DM. Od 146 osoba sa dijabetesom na početku, 83% je imalo normoglikemiju bez korišćenja antidijabetika. Meta-analiza 136 studija barijatrijske operacije, uključujući 22.094 osobe, potvrdila je ukupnu remisiju T2DM nakon RYGB (241), što je značajno i slično pomenutim nalazima Pories. Jedna druga studija, koja je bila ograničena na pacijente sa udruženim dijabetesom tip 2, a koji su imali RYGB, utvrdila je niži mortalitet u operativnoj grupi usled smanjenja smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti (316).

Uprkos tome što se gojaznost smatra nezavisnim faktorom rizika za kardiovaskularna oboljenja, ona se često zanemari od strane lekara kardiologa. Dakle barijatrijska hirurgija, iako primarno namenjena gubitku telesne mase, ona značajno redukuje kardiovaskularni mortalitet i morbiditet kod bolesno gojaznih osoba. U našoj studijskoj populaciji zabeležen je značajan pad postojanja T2DM sa početnih 36% na 14% ispitanika nakon pet godina od bajpas operacije. Pored T2DM pokazano je značajno poboljšanje fizičke aktivnosti u populaciji posle pet godina. Njih čak 72% postalo je fizički aktivno. Dobro je poznato da su slaba fizička aktivnost i smanjena kardiorespiratorna sposobnost važni faktori rizika za kardiovaskularne bolesti u opštoj

populaciji. Kod pacijenata sa gojaznošću, nizak funkcionalni kapacitet nezavisno je povezan sa povećanim mortalitetom (56, 264, 267). Studije koje su istraživale efekat gastričnih bajpas operacija na kardiorespiratorni fitness kod odraslih su oskudne i prema našim trenutnim saznanjima, nema dugoročnih studija praćenja o tome.

U studiji Schauer i koautora (168), 240 od 1160 pacijenata sa laparoskopskom RYGB imalo je preoperativni T2DM lečen oralnim lekovima i/ili insulinom. Od ovih osoba sa dijabetesom, njih 30% je otpušteno nakon hirurške intervencije sa normalnim vrednostima glukoze u plazmi i bez lekova za dijabetes samo nakon prosečno 2,8 dana boravka u bolnici. Većina pacijenata je prestala sa lečenjem dijabetesa u roku od nekoliko nedelja, a potpuna stopa remisije T2DM zabeležena je kod 83%. Le Rouk i sar. (226) uočili su bolju regulaciju nivoa glukoze posle RYGB operacije nego kod pacijenata operisanih AGB. Korner i sar. (227) su isto zabeležili manje oscilovanje nivoa glukoze nakon OGTT kod RYGB pacijenata u poređenju sa AGB pacijentima. Ukratko, kontrola glikemije se poboljšava više nakon RYGB-a nego posle ekvivalentne veličine gubitka telesne mase zbog dijetnih ili čisto restriktivnih barijatrijskih intervencija, što potvrđuje antidijabetično dejstvo RYGB-a, najpre objašnjeno postojanjem crevnog bajpasa. Što se tiče poređenja kontrole glikemije kod RYGB i SG nedavna meta-analiza sprovedena na nekoliko retrospektivnih, randomizovanih i prospektivnih studija potvrdila je da SG ima sličan efekat na T2DM kao RYGB (317, 318). Basso i sar. (319) su prijavili stopu rezolucije od 80% nakon srednjeg perioda praćenja od 3 godine, dok su Todkar i sar. (320) prijavili stopu rezolucije posle SG od 72% nakon istog perioda praćenja. U randomizovanoj prospektivnoj studiji Schauer i sar. (168) 150 pacijenata sa T2DM primali su ili samo intenzivnu medikamentnu terapiju ili intenzivnu medikamentnu terapiju plus RYGB ili SG. Posle 36 meseci praćenja 91% ispitanika, kompletna remisija je postignuta kod 5% pacijenata na farmako terapiji u poređenju sa 38% onih u RYGB grupi i 24% onih u SG grupi. Ukupne stope remisije T2DM u studiji Marius i kolega (321) bile su nešto manje u petogodišnjem praćenju nakon SG u odnosu na ranije predstavljene rezultate. Meta-analiza Buchwalda i saradnika (167) na 135.246 bolesnika pokazala je kompletnu rezoluciju T2DM, koja je bila definisana prestankom uzimanja antidijabetesne terapije i jutarnjom glikemijom do 5,5mmol/l ili HbA1c < 6, kod 74,6% bolesnika nakon dve

godine, a kod 62% posle šestogodišnjeg praćenja nakon RYGB. U našoj studijskoj populaciji zabeležen je takođe značajan pad postojanja T2DM sa početnih 35% na 14% ispitanika posle pet godina od bajpas operacije.

Rezultati pomenute SOS studije (308) pokazali su da se prevalencija hipertrigliceridemije, uz dijabetes melitus, kod hirurški tretirane grupe značajno smanjila u poređenju sa kontrolnom grupom posle 2 i 10 godina, dok se učestalost hipertenzije i hiperholesterolemije nije značajno razlikovala između grupa u istom periodu. Nakon dve godine pokazano je da se kod 72% bolesnika izgubio dijabetes u odnosu na 21% koliko je zapaženo u kontrolnoj grupi. Tokom desetogodišnjeg praćenja saopštena je remisija T2DM kod 36%, dok u kontrolnoj grupi taj procenat je iznosio oko 13% (308). U sprovedenoj studiji broj pacijenata sa T2DM se značajno smanjio posle pet godina praćenja, dok se stopa hipertenzije, hipertrigliceridemije i hiperholesterolemije nije značajno promenila. Ipak, viđen je znatno manji broj lekova u terapiji hipertenzije što sa ekonomskog značaja može biti jako važno.

U istraživanju Olbersa (322) od 78 gojaznih bolesnika samo 15% je inicijalno imalo povišen krvni pritisak, dok su se vrednosti posle pet godina od operacije kod svih pacijenata normalizovale. Dislipidemija se kod njih sa početka studije sa 69% smanjila na 15% ispitanika posle 5 godina, dok nijedan smrtni slučaj nije zabeležen. Sa 240 pacijenata, SLEEVEPASS-ova studija je, najveća randomizovana klinička studija koja poredi efekte laparoskopske SG sa laparoskopskom RYGB. Poboljšana kontrola glikemije je zabeležena u obe hirurške grupe posle 3 i 5 godina u poređenju sa kontrolom. Tokom petogodišnjeg praćenja 47% ispitanika u grupi sa SG i 60% bolesnika u grupi sa RYGB su prestali da uzimaju lekove za dislipidemiju. Na početku studije kod 71% je primećen visok krvni pritisak koji je medikamentno lečen. Posle 5 godina, 29% ispitanika u grupi sa SG i 51% u grupi sa RYGB su prestali sa upotrebom antihipertenzivnih lekova, a kod 35% odnosno 19% njih nije viđeno poboljšanje što se tiče hipertenzije, redom. Jedna švajcarska, multicentrična studija (SMBOSS) koristila je protokol veoma sličan onom u SLEEVEPASS istraživanju, a uključila je 217 bolesnika i prikazala slične rezultate sa pomenutom studijom (323). Tokom dugotrajnog praćenja zaključeno je da gastrični bajpas obezbeđuje značajno bolji i veći gubitak u telesnoj masi u poređenju sa SG.

Takođe, studija Diabetes Surgery (324) ukazala je na superiornost hirurškog lečenja gojaznosti i komorbiditeta. Pokazano je da su RYGB i SG u petogodišnjem praćenju smanjile ili čak rešile hiperglikemiju i T2DM u odnosu na intenzivnu medikamentnu terapiju (168). I u ovoj studiji nisu primećene statistički značajne razlike u kontroli dijabetesa između dve hirurške procedure. Dakle, stopa remisije dijabetesa nije se razlikovala između procedura posle 5 godina, ali je stopa remisije dijabetesa bila niža od one u SMBOSS ispitivanju (325).

Barijatrijska hirurgija je jedina prepoznata kao opcija efikasnog i dugoročnog gubitka telesne mase. Prema literaturi gubitak telesne mase nakon RYGB iznosi oko 29% od inicijalne težine posle 5 godina, što je uporedivo sa smanjenjem od 28% posle tri godine koje je zabeleženo u Teen-LABS studiji (322). U istraživanju Sjostrom i sar. (193) promena telesne mase bila je najveća nakon šest meseci u kontrolnoj grupi i iznosila je oko 1% kao i posle godinu dana kod hirurški tretiranih pacijenata i to u grupi RYGB zabeležen je gubitak od 38%, SG 26% i ABD 21%. Posle 2 godine, telesna masa se povećala za 0,1% u kontrolnoj grupi i značajno smanjila za 23,4% u hirurškim grupama. Posle 10 godina praćenja, telesna masa kontrolnih pacijenata porasla je za 1,6%, dok je za operisane pacijente gubitak telesne mase iznosio kod RYGB 25%, SG 16,5% i ABD 13,2% od inicijalne vrednosti. Iste rezultate za neoperisane bolesnike ima i SOS studija gde je saopšten porast telesne mase za 1,6% tokom deset godina (308). U najpoznatijoj randomizovanoj studiji SLEEVEPASS, od 240 ispitanika njih 80,4% je završilo petogodišnje praćenje. Procenjeni procenat gubitka viška telesne mase nakon pet godina praćenja sa SG iznosio je 49%, dok je posle RYGB iznosio 57% (197).

U sprovedenoj studiji svega 3% ispitanika nije imalo gubitak u telesnoj masi nakon operacije. Kod 61,3% gubitak težine se nastavio nakon šest meseci od operacije do petogodišnje kontrole, dok se kod 38,7% ispitanika najviše kilograma izgubilo posle šest meseci, a onda su nešto manje dobili na kilaži tokom petogodišnjeg praćenja. Procenat gubitka viška telesne mase koji je kod naše populacije zabeležen iznosio je  $54,18 \pm 25,91\%$  za period šest meseci posle hirurškog tretmana i  $63,60 \pm 52,58\%$ , za period nakon pet godina. Tokom petogodišnjeg perioda ispraćeni su svi bolesnici koji su inicijalno bili u studiji, njih 66 sa ukupnim preživljavanjem od 97%. Zabeležena su dva smrtna ishoda tokom pomenutog perioda.

Nasuprot dobijenom visokom stepenu praćenja, loše praćenje pacijenata zabeleženo je u literaturi i okarakterisano kao manjkavost studija koje su izveštavale o dugoročnim ishodima u velikim populacijama. Neke od studija su prikazale praćenje od svega 10-20% ispitanika tokom deset godina, što predstavlja limitiranost prilikom tumačenja rezultata (326). Puzifferri i saradnici, koji su imali praćenje 75% pacijenata posle RYGB tokom 3 godine saopštili su da su adresa ili promena grada bili ključni faktor u gubitku praćenja ovih pacijenata (327). U manjoj studiji Mariusa (321) od 46 bolesnika u petogodišnjem praćenju učestvovalo je 87% i ti rezultati predstavljaju bolje praćenje nego u Keidar studiji (328) gde je ono iznosilo 70%. Jedna kohortna studija (198), zasnovana na nacionalnoj administrativnoj bazi podataka sa velikim brojem ispitanika, pokazala je loš kvalitet medicinskog praćenja tokom 5 godina od barijatrijske operacije. Muški pol, mlađa populacija i loše 1-godišnje praćenje identifikovani su kao faktori rizika za loše 5-godišnje praćenje. Već prisutan dijabetes melitus tip 2 bio je povezan i uticao je na bolje praćenje bolesnika (198). Samo nekoliko studija iz većih centara procenjivalo je i ispitivalo faktore koji utiču na stepen dugoročnog praćenja posle barijatrijske hirurgije. U sistematskom pregledu literature, Moroshko i kolege (329) pronašli su samo osam studija do sredine 2011. godine, zasnovanih na manjem uzorku ispitanika, maksimalno 375 pacijenata, identifikujući faktore povezane sa pridržavanjem praćenja. Udaljenost centra za kontrolu bolesnika kao i veća preoperativna telesna masa saopšteni su kao glavni razlozi osipanja u pomenutom radu. Ipak ograničen broj dostupnih studija otežava donošenje pravog zaključka o stepenu praćenja i razlozima osipanja.

## 6. ZAKLJUČCI

Zaključci istraživanja koji se mogu izvesti na osnovu zadatih ciljeva studije su sledeći:

1. U ukupnoj populaciji od 66 morbidno gojaznih pacijenata operisanih barijatrijskom hirurgijom, dominira ženska populacija sa 77,3%, prosečne starosti oko 40 godina, BMI 43kg/m<sup>2</sup>
2. Ostvareni procenat gubitka viška telesne mase iznosio je 54,18 ± 25,91% posle šest meseci
3. Nađeno je poboljšanje funkcionalnog kapaciteta od 20%. Dobijene vrednosti su komparabilne sa vrednostima iz literature koje se kreću od 10 do 32%
4. Od plućnih parametara značajno se popravila ventilatorna efikasnost (smanjena je bila na početku kod 24% ispitanika, posle tretmana zabeležena samo kod 9% pacijenata), forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (povećao se za 20%), rezerva disanja (poboljšana za 15%) posle gubitka telesne mase
5. Značajna redukcija telesne mase uticala je na povećanje potrošnje kiseonika i rast kiseoničnog pulsa tokom testa fizičkim opterećenjem, kao i na bolju toleranciju napora, kondiciju i duže trajanje testa
6. Gledajući prateće komorbiditete nakon šest meseci od barijatrijske intervencije postoji klinički značajno smanjene broja bolesnika sa dijabetesom i insulinskom rezistencijom (sa 35% na 14% ispitanika).
7. Broj lekova u terapiji arterijske hipertenzije i dijabetesa se značajno smanjio
8. Dobrobit gastričnog bajpasa posebno je izražena kod ispitanika koji su imali redukciju telesne mase preko 18% početne vrednosti što se tiče poboljšanja funkcionalnog kapaciteta
9. Smanjenje telesne mase za više od 18% predloženo je kao konkretna mera za ostvarivanje boljeg kardiopulmonalnog kapaciteta

10. Tokom petogodišnjeg praćenja RYGB se pokazao kao sigurna i efikasna metoda održivog i značajnog smanjenja telesne mase
11. Procenat redukcije viška telesne mase posle pet godina iznosio je  $63,60 \pm 52,58\%$
12. Hirurška procedura je bila uspešna u visokom procentu kod 93,9% ispitanika nakon pet godina
13. Dugoročno smanjenje telesne mase uticalo je na redukciju komorbiditeta, pre svega remisiju T2DM
14. Gubitkom telesne mase pacijenti su promenili stil života i postali fizički aktivni
15. Učestalost hipertenzije i dislipidemije nije se značajno razlikovala i smanjila nakon operacije

## 7. LITERATURA

1. Wolin KY, Petrelli JM. Obesity. Greenwood press, Santa Barbara, California, 2009
2. Bjelović M. Hirurško lečenje teške gojaznosti. Medicinski glasnik Instituta za štitastu žlezdu i metabolizam Čigota 2005;10(14):25-34
3. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series number 894. Geneva: World Health Organisation; 2000
4. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):382-90
5. Bouchard C. Genetics of obesity and its prevention. *World review of nutrition and dietetics* 1993;72:68-77
6. World Health Organisation. The European health report 2015. Targets and beyond - Reaching new frontiers in evidence. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015
7. Blair SN. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *Br J Sports Med.* 2009;43(1):1-2
8. Ezzati M, Lopez A, Rodgers A, Murray C, editors. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attribution to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004
9. Hu F, editor. Obesity Epidemiology. New York: Oxford University Press; 2008
10. Joint FAO/WHO Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series 916. Geneva: World Health Organization; 2003
11. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(4):585-667
12. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev.* 2006;2(4):367-73
13. World Health Organisation. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8–11 December 2008. Geneva: World Health Organisation; 2011
14. Han TS, Sattar N, Lean M. ABC of obesity. Assessment of obesity and its clinical implications. *BMJ.* 2006;333(7570):695-8
15. Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;124:1996–2019



16. World Health Organisation. Obesity and overweight [homepage on the Internet]. World Health Organisation [updated 2016 June; cited 2015 August 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
17. Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. In: Bray G, Bouchard C, James WPT, ed. Handbook of obesity. New York: Marcek Dekker 1998;31-40
18. Gardner G, Halweil B. Underfed and overfed: the global epidemic of malnutrition. Washington, DC: Worldwatch Institute; 2000
19. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96
20. Prevalence of obesity-interactive chart. World Health Organization 2014. Available at:[http://gamapserver.who.int/gho/interactive\\_charts/ncd/risk\\_factors/obesity/atlas.html](http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/obesity/atlas.html)
21. Obesity and overweight. World Health Organization 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>
22. Kelly T, Yang W, Chen C-S, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008;32(9):1431-7
23. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-14
24. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T, editors. The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response. Copenhagen: WHO; 2007
25. MZRS. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije za 2013. godinu. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2014
26. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28
27. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88
28. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1581-6
29. Chrostowska M, Szyndler A, Hoffmann M, Narkiewicz K. Impact of obesity on cardiovascular health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(2):147-56
30. Paeratakul S, Lovejoy JC, Ryan DH, Bray GA. The relation of gender, race and socioeconomic status to obesity and obesity comorbidities in a sample of US adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(9):1205-10
31. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21

- cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1720-8
32. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.* Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007
  33. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78
  34. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):36-46
  35. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220-9
  36. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F, Boulet LP, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ.* 2006;174(9):1293-9
  37. Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(3):771-84
  38. Anandacoomarasamy A, Caterson I, Sambrook P, Fransen M, March L. The impact of obesity on the musculoskeletal system. *Int J Obes.* 2008;32(2):211-22
  39. Moayyedi P. The epidemiology of obesity and gastrointestinal and other diseases: an overview. *Dig Dis Sci.* 2008;53(9):2293-9
  40. Wardle J, Cooke L. The impact of obesity on psychological well-being. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(3):421-40
  41. Jia H, Lubetkin EI. The impact of obesity on health-related quality-of-life in the general adult US population. *J Public Health (Oxf).* 2005;27(2):156-64
  42. Anandacoomarasamy A, Caterson ID, Leibman S, Smith GS, Sambrook PN, Fransen M, et al. Influence of BMI on health-related quality of life: comparison between an obese adult cohort and age-matched population norms. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(11):2114-8
  43. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96
  44. World Health Organisation. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks.* Geneva: World Health Organization; 2009
  45. Wardle J, Waller J, Jarvis MJ. Sex differences in the association of socioeconomic status with obesity. *Am J Public Health.* 2002;92(8):1299-304
  46. Teachman J. Body weight, marital status, and changes in marital status. *J Fam Issues.* 2016;37(1):74-96

47. Rao M, Ashkan Afshin A, Gitanjali Singh G, Mozaffarian D. Do healthier foods and diet patterns cost more than less healthy options? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e004277
48. Devaux M, Sassi F, Church J, Cecchini M, Borgonov F. Exploring the Relationship Between Education and Obesity. *OECD Journal: Economic Studies*. 2011;2011/1:121-159
49. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126- 131
50. Du H, Bennett D, Li L, Whitlock G, Guo Y, Collins R, et al. Physical activity and sedentary leisure time and their associations with BMI, waist circumference, and percentage body fat in 0.5 million adults: the China Kadoorie Biobank study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):487-96
51. Brock DW, Thomas O, Cowan CD, Allison DB, Gaesser GA, Hunter GR. Association between insufficiently physically active and the prevalence of obesity in the United States. *J Phys Act Health*. 2009;6:1–5
52. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, Eaton SB, Davies PS, Di Pietro L, et al How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev*. 2003;4(2):101-14
53. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA*. 2003;289(14):1785-91
54. Frank LD, Andresen MA, Schmid TL. Obesity relationships with community design, physical activity, and time spent in cars. *Am J Prev Med*. 2004;27(2):87-96
55. Wareham NJ, van Sluijs EM, Ekelund U. Physical activity and obesity prevention: a review of the current evidence. *Proc Nutr Soc*. 2005;64(2):229-47
56. Blair SN, Brodney S. Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31 Suppl 11:S646-62
57. World Health Organisation. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organisation; 2010
58. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije, 2013. godina. Beograd: Službeni Glasnik; 2014
59. Fuglestad PT, Jeffery RW, Sherwood NE. Lifestyle patterns associated with diet, physical activity, body mass index and amount of recent weight loss in a sample of successful weight losers. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2012;9:79
60. Sayon-Orea C, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Alcohol consumption and body weight: a systematic review. *Nutr Rev*. 2011;69(8):419-31
61. Breslow RA, Smothers BA. Drinking patterns and body mass index in never smokers: National Health Interview Survey, 1997-2001. *Am J Epidemiol*. 2005;161(4):368-76

62. Dare S, Mackay DF, Pell JP. Relationship between smoking and obesity: a cross-sectional study of 499,504 middle-aged adults in the UK general population. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123579
63. Gordon-Larsen P, Hou N, Sidney S, Sternfeld B, Lewis CE, Jacobs DR Jr, et al. Fifteen-year longitudinal trends in walking patterns and their impact on weight change. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):19-26
64. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest*. 2015;125(5):1790-2. doi: 10.1172/JCI81507. [Epub ahead of print]
65. Freedman DS, Ford ES. Are the recent secular increases in the waist circumference of adults independent of changes in BMI? *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):425-31
66. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(3):281-7
67. Nedergaard J, Cannon B. The changed metabolic world with human brown adipose tissue: therapeutic visions. *Cell Metab* 2010;11:268-72
68. Tuomilehto H, Seppa J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea-clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev* 2013;17(5):321-9
69. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):483-95
70. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):424-34
71. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*. 2004;173:309–14
72. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:320–8.
73. Dornfield LP, Maxwell MH, Waks AU, Schroth P, Tuck ML. Obesity and hypertension: long-term effects of weight reduction on blood pressure. *Int J Obes*. 1985;9:381–9
74. No authors listed. The Hypertension Prevention Trial: three year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1990;150:153– 62
75. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Am J Epidemiol*. 1996;144(6):537-47
76. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1994;23(3):294-301
77. Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Inter Med* 1987;147(10):1725-8
78. Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, Pressman GS, Kara T, Gami A, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):742-3

79. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet* 2009;373(9667):941-55
80. Ivana Nedeljković. Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem – ergospirometrija. U: Ivana Nedeljković, Nenad Dikić. *Stres test*. Propaganda Jovanović 2014, Beograd, 9-26
81. Hsuan CF, Huang CK, Lin JW, et al. The effect of surgical weight reduction on left ventricular structure and function in severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(6):1188–93
82. Xavier MA, Ceneviva R, Terra Filho J, et al. Pulmonary function and quality of life in patients with morbid obesity six months after bariatric surgery. *Acta Cir Bras*. 2010;25(5):407–15
83. Coen PM, Hames KC, Leachman EM, et al. Reduced skeletal muscle oxidative capacity and elevated ceramide but not diacylglycerol content in severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(11):2362–71
84. Gallagher MJ, Franklin BA, Ehrman JK, et al. Comparative impact of morbid obesity vs heart failure on cardiorespiratory fitness. *Chest*. 2005;127(6):2197–203
85. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;8:1-125.
86. Bedell GN, Wilson WR, Seebohm PM. Pulmonary function in obese person. *J Clin Invest* 1958; 37:1049-60.
87. Balady GJ., Arena R, Sietsema K, Myers J i sar. Clinician’s Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. A Scientific Statement From the American Heart Association Show all Authors and on behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2010;122:191–225.
88. Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J et al. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO<sub>2</sub>RESP) at rest. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:883-6
89. Tsoi CM, Westenkow DR, Moody FG. Weight loss and metabolic changes of morbidly obese patients after gastric partitioning operation. *Surgery* 1984;96:545-8
90. Ivana Nedeljković, Sanja Mazić, Vladimir Žugić, Vojislav Giga, Milica Dekleva, Dejana Popović, et al. Klinička primena kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem u savremenoj kardiologiji i posebnim grupama bolesnika. *Srce i krvni sudovi* 2012;31(3):166-73
91. Mezzania A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corra` U, Jegierf A, Kouidig E et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):249–67
92. Hollmann W, Prinz JP. Ergospirometry and its history. *Sports Med*. Feb 1997;23(2):93-105
93. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *The Task*

- Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2915-57
94. Lewalter T, Rickli H, MacCarter D, et al. Oxygen uptake to work rate relation throughout peak exercise in normal subjects: relevance for rate adaptive pacemaker programming. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:769-75
  95. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European Heart Journal* 2012; 33: 2917–2927
  96. Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European Heart Journal* 2016, doi:10.1093 / eurheartj / ehw180
  97. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100:1043–9
  98. Ivana Nedeljković, Marko Banović. Barijatrijska hirurgija kod kardiovaskularnih bolesnika. U: Miloš Bjelović, Snežana Polovina. Hirurško lečenje gojaznosti od barijatrijske do metaboličke hirurgije. CIBID 2016, Beograd, 273-87
  99. McCullough PA, Gallagher MJ, Dejong AT, et al. Cardiorespiratory fitness and short-term complications after bariatric surgery. *Chest* 2006;130:517–25
  100. Hulens M, Vansant G, Lysens R, et al. Exercise capacity in lean versus obese women. *Scand J Med Sci Sports.* 2001;11:305–9.
  101. Murugan AT, Sharma G. Obesity and respiratory diseases. *Chron Respir Dis.* 2008;5:233–42
  102. Sabia S, Shipley M, Elbaz A, et al. Why does lung function predict mortality? Results from the Whitehall II Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2010;15:1415–23
  103. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):191-225
  104. Milani RV, Lavie CL, Mehra MR, Ventura HO. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. *Mayo Clin Proc* 2006;81(12):1603-11
  105. Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000;102:1591-7
  106. Jankowska EA, Pietruk-Kowalczyk J, Zymliński R, Witkowski T, Ponikowska B, Sebzda T, et al. The role of exercise ventilation in clinical evaluation and risk stratification in patients with chronic heart failure. *Kardiol Pol,* 2003;8:115–27
  107. Wasserman K, Whipp B, Koyal S, Beaver W. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973;35:236-43
  108. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Cardiopulmonary exercise testing: how do we differentiate the cause of dyspnea? *Circulation* 2004;110:e27-e31

109. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, et al. Impairment of ventilator efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation*, 2000;101:2803–9
110. Passantino A, Scrutinio D, Lagioia R, Forleo C, Ricci A, Rizzon P. Value of peak oxygen consumption during exercise for the prognostic stratification of patients with severe systolic dysfunction of the left ventricle. *Cardiologia* 1997;42:947-52 (Italian)
111. Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847
112. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing variables reflect the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure-normal ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010;30:165-172.
113. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines, 2nd ed. *Chest* 2007;132:161S-77S
114. Hennis PJ, Meale PM, Hurst HR, O’Doherty AF, Otto J, Kuper M et al. Cardiopulmonary exercise testing predicts postoperative outcome in patients undergoing gastric bypass surgery. *Br J Anaesth*. 2012;109(4):566-71
115. Serés L, Lopez-Ayerbe J, Coll R, Rodriquez O, Vila J, Formiguera X et al. Increased exercise capacity after surgically induced weight loss in morbid obesity. *Obesity* 2006;14(2):273-9
116. Horwich T, Leifer E, Brawner C, et al. The relationship between body mass index and cardiopulmonary exercise testing in chronic systolic heart failure. *Am Heart J* 2009;158:1–15
117. Jones R, Nzekwu M. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130:827–33
118. Josélia Jucirema Jarschel de Oliviera, Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas, Andréa Adriana de Almeida. Postoperative effect of physical therapy related to functional capacity and respiratory muscle strength in patients submitted to bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig* 2016;29(Supl.1):43-7
119. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: An updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *JAMA Surg* 2014;149(3):275–87
120. Flum DR, Belle SH, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361(5):445–54.
121. Bamgbade OA, Adeogun BO, Abbas K. Fast-track laparoscopic bypass surgery: outcomes and lessons from a bariatric surgery service in the United Kingdom. *Obes Surg*. 2012;22:398–402

122. Flum DR, Salem L, Elrod JA, et al. Early mortality among Medicare beneficiaries undergoing bariatric surgical procedures. *JAMA* 2005;294:1903–8
123. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357(8):741–52
124. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357(8):753–61
125. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13(41):stranice
126. Estimate of Bariatric Surgery Numbers, 2011–2015. Available at: <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>
127. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Metabolic and bariatric surgery: fact sheet. 2013, <https://asmbs.org/wp/uploads/2014/05/Metabolic>
128. Phong Ching Lee, John Dixon. Bariatric–metabolic surgery: A guide for the primary care physician. The Royal Australian College of General Practitioners 2017;46(7):465-71
129. National Institute for Clinical Excellence. Obesity Guidance on the Prevention, Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Adults and Children. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010; CG43
130. Snežana Polovina, Goran Cvijović. Odabir pacijenata za hirurško lečenje gojaznosti i preoperativna priprema. U: Miloš Bjelović, Snežana Polovina. Hirurško lečenje gojaznosti od barijatrijske do metaboličke hirurgije. CIBID 2016, Beograd, 41-54
131. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. Melbourne: NHMRC, 2013. Available at [www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/n57](http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/n57)
132. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A joint statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016;39(6):861–77
133. Pories WJ, MacDonald KG, Flickinger Eg, Dohm GL, Sinha MK, Barakat HA, et al. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg* 1992;215(6):633-42
134. Rubino F. Bariatric surgery: Effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(4):497-507
135. Buchwald H. Management of morbid obesity: surgical options. *The journal of family practice* 2005;suppl(S):10-7
136. Kuzmak LI, Thelmo W, Abramson DL, Kral JG. Reversible adjustable gastric banding. Surgical technique. *The European journal of surgery* 1994;160(10):569-71



137. Belachew M, Legrand MJ, Defechereux TH, Burtheret MP, Jacquet N. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding in the treatment of morbid obesity. A preliminary report. *Surgical endoscopy* 1994;8(11):1354-6
138. Suter M, Giusti V, Worreth M, Heraief E, Calmes JM. Laparoscopic gastric banding: a prospective, randomized study comparing the Lapband and the SAGB: early results. *Annals of surgery* 2005;241(1):55-62
139. O'Brien PE, MacDonald L, Anderson M, Brennan L, Brown WA. Long-term outcomes after bariatric surgery: fifteen year follow up of adjustable gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature. *Annals of surgery* 2013;257(1):87-94
140. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Annals of internal medicine* 2005;142(7):547-59
141. Brethauer SA, Batayyah SS. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Outcomes. In: Brethauer SA, Schauer P, Shirmer B, editors. *Minimally Invasive Bariatric Surgery*. New York: Springer 2015 p. 143-50
142. Miloš Bjelović, Dušan Micić. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy i laparoscopska plikacija velike krivine. U: Miloš Bjelović, Snežana Polovina. *Hirurško lečenje gojaznosti od barijatrijske do metaboličke hirurgije*. CIBID 2016, Beograd, 129-50
143. U.S. National Library of Medicine – National Institutes of Health. *Vertical sleeve gastrectomy*. 2011
144. de Aretxabala X, Leon J, Wiedmaier G, Turu I, Ovalle C, Maluenda F, et al. Gastric leak after sleeve gastrectomy: analysis of its management. *Obes Surg* 2011;21(8):1232-7
145. Daes J, Jimenez ME, Said N, Daza JC, Dennis R. Laparoscopic sleeve gastrectomy: symptoms of gastroesophageal reflux can be reduced by changes in surgical technique. *Obes Surg* 2012;22(12):1874-9
146. Aarts EO, Janssen IMC, Berrends FJ. The gastric sleeve: losing weight as fast as micronutrients? *Obes Surg* 2011;21(2):207-11
147. Praveen Raj P, Kumaravel R, Chandramaliteeswaran C, Rajpandian S, Palanivelu C. Is laparoscopic duodenojejunal bypass with sleeve an effective alternative to Roux en Y gastric bypass in morbidly obese patients: preliminary results of a randomized trial. *Obesity Surgery* 2012;22:422–6
148. Kasama K, Tagaya N, Kanehira E, Oshiro T, Seki Y, Kinouchi M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass: technique and preliminary results. *Journal of Metabolic Surgery and Allied Care* 2009;19(10):1341–5
149. Ferzli GS, Dominique E, Ciaglia M, Bluth MH, Gonzalez A, Fingerhit A. Clinical improvement after duodejejunal bypass for nonobese type 2 diabetes despite minimal improvement in glycemic homeostasis. *World Journal of Surgery* 2009;33(5):972–9
150. Mason EE, Ito C. Gastric bypass. *Ann Surg* 1969;170(3):329-39

151. Champion JK, Williams M. Small bowel obstruction and internal hernias after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity surgery* 2003;13(4):596-600
152. Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y: preliminary report of five cases. *Obes Surg* 1994;4:353-7
153. Korenkov M, Goh P, Yücel N, Troidl H. Laparoscopic gastric bypass for morbid obesity with linear gastroenterostomy. *Obes Surg* 2003;13:360-3
154. Edholm D, Sundbom M. Comparison between circular- and linear- stapled gastrojejunostomy in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a cohort from the Scandinavian Obesity Registry. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:1233-6
155. Bendewald FP, Choi JN, Blythe LS, et al. Comparison of handsewn, linear-stapled, and circular-stapled gastrojejunostomy in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2011;21:1671-5
156. Miloš Bjelović, Milan Veselinović. Roux-en-Y gastric bypass. U: Miloš Bjelović, Snežana Polovina. *Hirurško lečenje gojaznosti od barijatrijske do metaboličke hirurgije*. CIBID 2016, Beograd, 151-73
157. Gonzalez R, Sarr MG, Smith CD, Baghai M, Kendrick M, Szomstein S, et al. Diagnosis and contemporary management of anastomotic leaks after gastric bypass for obesity. *J Am Coll Surg* 2007;204(1):47-55
158. Griffith PS, Birch DW, Sharma AM, Karmali S. Managing complications associated with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Can J Surg* 2012;55(5):329-36
159. Scopinaro N, Marinari G. Biliopancreatic diversion for obesity: state of the art. *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1(3):317-28
160. Ren CJ, Patterson E, Gagner M. Early results of laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: a case series of 40 consecutive patients. *Obes Surg* 2000;10(6):514-23
161. Stein PD, Matta F. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis following bariatric surgery. *Obes Surg* 2013;23(5):663-8
162. Silecchia G, Rizzello M, Casella G, Fioriti M, Soricelli E, Basso N. Two-stage laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch as treatment of high-risk super-obese patients: analysis of complications. *Surg Endosc* 2009;23(5):1032-7
163. Dragan Gunjić. Biliopancreatic Diversion i Duodenal Switch. U: Miloš Bjelović, Snežana Polovina. *Hirurško lečenje gojaznosti od barijatrijske do metaboličke hirurgije*. CIBID 2016, Beograd, 175-88
164. Yang H, Peterson GM, Roth MP, Schoenfield LJ, Marks JW. Risk factors for gallstone formation during rapid loss of weight. *Dig Dis Sci* 1992;37(6):912-8
165. Brolin RE, Leung M. Survey of vitamin and mineral supplementation after gastric bypass and biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obes Surg* 1999;9(2):150-4
166. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368(21):2041-2

167. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type II diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122(3):248-56
168. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376(7):641–51
169. Curioni C, Andre C, Veras R. Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4
170. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg* 2011;253(3):484–7
171. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;173(1):20–8
172. De Baerdemaeker LE, Van der Hertten C, Gillardin JM, Pattyn P, Mortier EP, Szegedi LL. Comparison of volume-controlled and pressure-controlled ventilation during laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2008;18(6):680-5
173. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban JR, Stanford AP, Aarsland A, Wolfe RR, Ferrando AA. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 day bedrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4351-8
174. Melinek J, Livingston E, Cortina G, Fishbein MC. Autopsy findings following gastric bypass surgery for morbid obesity. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(9):1091-5.
175. Jagoda Jorga. Nutritivne i bihevioralne mere kod barijatrijskih pacijenata. U: Miloš Bjelović, Snežana Polovina. Hirurško lečenje gojaznosti od barijatrijske do metaboličke hirurgije. *CIBID* 2016, Beograd, 55-73
176. de Jong K, Mathus-Vliegen EM, Veldhuyzen EA, Eshuis JH, Fockens P. Short-term safety and efficacy of the Trans-oral Endoscopic Restrictive Implant System for the treatment of obesity. *Gastrointestinal endoscopy* 2010;72(3):497-504
177. Fernandes M, Atallah AN, Soares BGO, et al. Intra-gastric balloon for obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD004931
178. Imaz I, Martinez-Cervell C, Garcia-Alvarez EE, Sendra-Gutierrez Jm, Gonzalez-Enriquez J. Safety and effectiveness of the intra-gastric balloon for obesity. A meta-analysis. *Obesity surgery* 2008;18(7):841-6
179. Lazzati A, De Antonio M, Paolino L, et al. Natural history of adjustable gastric banding: lifespan and revisional rate: a nationwide study on administrative data on 53,000 patients. *Ann Surg* 2017;265(3):439–45
180. Deviere J, Ojeda Valdes G, Cuevas Herrera L, Closset J, Le Moine O, Eisendrath P, Moreno C, Dugardeyn S, Barea M, de la Torre R, Edmundowicz S, Scott S.

- Safety, feasibility and weight loss after transoral gastroplasty: First human multicenter study. *Surgical endoscopy* 2008;22(3):589-98
181. Kaminsky LA, Whaley MH. Evaluation of a new standardized ramp protocol; the BSU/Bruce ramp protocol. *J Cardiopulm Rehabil* 1998;18:438-44.
  182. De Souza SA, Faintuch J, Fabris SM, et al. Six-minute walk test: functional capacity of severely obese before and after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5:540-3
  183. Da Silva RP, Martinez D, Faria CC, et al. Improvement of exercise capacity and peripheral metaboreflex after bariatric surgery. *Obes Surg* 2013;23:1835-41
  184. Maniscalco M, Zedda A, Giardiello C, et al. Effect of bariatric surgery on the six-minute walk test in severe uncomplicated obesity. *Obes Surg*. 2006;16(7):836-41
  185. Reisin E, Frohlick ED. Effects of weight reduction on arterial pressure. *J Chronic Dis*. 1982;35:887-91
  186. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA*. 2005;293:1868 -74
  187. National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. In: *The Evidence Report*. Bethesda, MD:National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 1998; p. 228
  188. Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1997;96:3248 -50.
  189. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2001;104:1577-9.
  190. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*. 2004;27:2067-73
  191. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898 -918
  192. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL *et al*. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2013;347:f5934.
  193. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93

194. Finks JF, Kole KL, Yenumula PR, et al. Predicting risk for serious complications with bariatric surgery: Results from the Michigan Bariatric Surgery Collaborative. *Ann Surg* 2011;254(4):633-40
195. DeMaria EJ, Portenier D, Wolfe L. Obesity surgery mortality risk score: Proposal for a clinically useful score to predict mortality risk in patients undergoing gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3(2):134-40
196. PJ Hennis, PM Meale, RA Hurst, AF O'Doherty, J. Otto, M. Kuper, N. Harper, PA Sufi, D. Heath, HE Montgomery, M PW Grocott. Cardiopulmonary exercise testing predicts postoperative outcome in patients undergoing gastric bypass surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2012;109(4):566-71
197. Paulina Salminen, Mika Helmio, Jari Ovaska, Anne Juuti, Marja Leivonen, Pipsa Peromaa-Haavisto, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity. The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319(3):241-54
198. J. Thereaux, T. Lesuffleur, M. Païta1, S. Czernichow, A. Basdevant, S. Msika, et al. Long-term follow-up after bariatric surgery in a national cohort. *BJS* 2017;104:1362-71
199. Miller GD, Nicklas BJ, You T, Fernandez A. Physical function improvements after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:530-7
200. CB, Picolli F, Dani C, Padoin AV, Mottin CC. Functioning of obese individuals in pre – and postoperative periods of bariatric surgery. *Obes Surg* 2013;23: 1590-5
201. Lyytinen T, Liikavainio T, Pääkkönen M, Gylling H, Arokoski JP. Physical function and properties of quadriceps femoris muscle after bariatric surgery and subsequent weight loss. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013;13:329-38
202. Nathan Hansen, Eric Hardin, Cheryl Bates, Nina Bellatorre, Dan Eisenberg. Preoperative Change in 6-Minute Walk Distance Correlates With Early Weight Loss After Sleeve Gastrectomy. *JSLs* 2014;18(3):e2014.00383
203. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-9.
204. Zavorsky GS, do Kim J, Christou NV. Compensatory exercise hyperventilation is restored in the morbidly obese after bariatric surgery. *Obes Surg.*2008;18(5):549-59
205. Stegen S, Derave W, Calders P, Van Laethem C, Pattyn P. Physical fitness in morbidly obese patients: effect of gastric bypass surgery and exercise training. *Obes Surg.* 2011;21(1):61-70
206. Jean-Marc Catheline, Hélène Bihan, Toan Le Quang, Danièle Sadoun, Jean-Christophe Charniot, Igor Onnen, et al. Preoperative Cardiac and Pulmonary Assessment in Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2008;18:271-7
207. Daniel Neunhaeuserer, Andrea Gasperetti, Francesco Savalla, Stefano Gobbo, Valentina Bullo, Marco Bergamin, et al. Functional Evaluation in Obese Patients Before and After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2017;

208. Smith SC, Edwards CB, Goodman GN, Halversen RC, Simper SC. Open vs laparoscopic Rouxen-Y gastric bypass: comparison of operative morbidity and mortality. *Obesity Surgery* 2004;14(1):73-6
209. John A. Batsis, Abel Romero-Corral, Maria Collazo-Clavell, Michael G. Sarr, Virend K. Somers, Francisco Lopez-Jimenez. The Effect of Bariatric Surgery on the Metabolic Syndrome: A Population-based, Long-term Controlled Study. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(8):897–907
210. Philip R. Schauer, Sangeeta R. Kashyap, Kathy Wolski, Stacy A. Brethauer, John P. Kirwan, Claire E. Pothier, et al. Bariatric Surgery vs. Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N Engl J Med* 2012;
211. David Gutierrez-Blanco, David Funes-Romero, SriGita Madiraju, Federico Perez-Quirante, Emanuele Lo Menzo, Samuel Szomstein, et al. Reduction of Framingham BMI score after rapid weight loss in severely obese subjects undergoing sleeve gastrectomy: a single institution experience. *Surg Endosc* 2017;
212. Joshua P. Thaler, David E. Cummings. Minireview: Hormonal and Metabolic Mechanisms of Diabetes Remission after Gastrointestinal Surgery. *Endocrinology*, June 2009;150(6):2518–25
213. Cummings DE, Flum DR. Gastrointestinal surgery as a treatment for diabetes. *JAMA* 2008;299:341–3
214. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623–30
215. 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
216. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE, Carlson MJ. Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:109–15
217. Cummings DE, Overduin J, Shannon MH, Foster-Schubert KE. Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2005;1:358–68
218. Cummings DE. Gastric bypass and nesidioblastosis: too much of a good thing for islets? *N Engl J Med* 2005;353:300–2
219. Cummings DE, Shannon MH. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2999–3002
220. Thaler JP, Cummings DE. Metabolism: food alert. *Nature* 2008;452:941–2
221. Heap AJ, Cummings DE. A novel weight-reducing operation: lateral subtotal gastrectomy with silastic ring plus small bowel reduction with omentectomy. *Obes Surg* 2008;18:819–28
222. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of

- the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006;244:741–9
223. Cummings DE, Foster-Schubert KE, Carlson MJ, Shannon MH, Overduin J. Possible hormonal mechanisms mediating the effects of bariatric surgery. In: Pitombo C, ed. *Obesity surgery: principle and practice*. New York:McGraw-Hill 2007;137–47
  224. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003;238:467–84 (discussion)
  225. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, Knowles G, Stubbs RS. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes Surg* 2005;15:474–81
  226. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006;243:108–14
  227. Korner J, Bessler M, Inabnet W, Taveras C, Holst JJ. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:597–601.
  228. Brubaker PL, Anini Y. Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81:1005–12
  229. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:359–65
  230. Laferre`re B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1709–16
  231. Morínigo R, Moize´ V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marín JL, et al. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1735–40
  232. Rodieux F, Giusti V, D’Alessio DA, Suter M, Tappy L. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:298–305
  233. Borg CM, le Roux CW, Ghatel MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJ. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *British Journal of Surgery* 2006;93:210–5
  234. Vincent RP, le Roux CW. Changes in gut hormones after bariatric surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:173–9
  235. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249–54

236. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005;48:2236–40
237. Mithieux G, Misery P, Magnan C, Pillot B, Gautier-Stein A, Bernard C, et al. Portal sensing of intestinal gluconeogenesis is a mechanistic link in the diminution of food intake induced by diet protein. *Cell Metab* 2005;2:321–9.
238. Mithieux G, Bady I, Gautier A, Croset M, Rajas F, Zitoun C. Induction of control genes in intestinal gluconeogenesis is sequential during fasting and maximal in diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E370–E375
239. Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, Fioramonti X, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab* 2008;8:201–11
240. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007;117:24–32.
241. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37
242. Medical Advisory Secretariat. Bariatric surgery: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2005;5(1):65-8
243. Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2013
244. Egberts K, Brown WA, Brennan L, O'Brien PE. Does exercise improve weight loss after bariatric surgery? A systematic review. *Obes Surg.*2012;22(2):335–41
245. Herring LY, Stevinson C, Davies MJ, et al. Changes in physical activity behaviour and physical function after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17(3):250–61
246. Jacobi D, Ciangura C, Couet C, et al. Physical activity and weight loss following bariatric surgery. *Obes Rev.* 2011;12(5):366–77
247. Jassil FC, Manning S, Lewis N, Steinmo S, Kingett H, Lough F, et al. Feasibility and impact of a combined supervised exercise and nutritional-behavioral intervention following bariatric surgery: a pilot study. *J Obes.* 2015;
248. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, et al. Exercise following bariatric surgery: systematic review. *Obes Surg.* 2010;20(5):657–65
249. Vatier C, Henegar C, Ciangura C, et al. Dynamic relations between sedentary behavior, physical activity, and body composition after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012;22(8):1251–6
250. Castello V, Simões RP, Bassi D, et al. Impact of aerobic exercise training on heart rate variability and functional capacity in obese women after gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2011;21(11):1739–49
251. Coleman KJ, Caparosa SL, Nichols JF, Fujioka K, Koebnick C, McCloskey KN, et al. Understanding the capacity for exercise in post-bariatric patients. *Obes Surg.* 2016:1–8



252. Huck CJ. Effects of supervised resistance training on fitness and functional strength in patients succeeding bariatric surgery. *J Strength Cond Res.* 2015;29(3):589–95
253. Shah M, Snell PG, Rao S, et al. High-volume exercise program in obese bariatric surgery patients: a randomized. *Control Trial Obes.* 2011;19(9):1826–34
254. Melton GB, Steele KE, Schweitzer MA, et al. Suboptimal weight loss after gastric bypass surgery: correlation of demographics, comorbidities, and insurance status with outcomes. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(2):250–5
255. King WC, Hsu JY, Belle SH, et al. Pre – to postoperative changes in physical activity: report from the longitudinal assessment of bariatric surgery-2 (LABS-2). *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(5):522–32
256. Hue O, Berrigan F, Simoneau M, et al. Muscle force and force control after weight loss in obese and morbidly obese men. *Obes Surg.* 2008;18(9):1112–8
257. Telford RD. Low physical activity and obesity: causes of chronic disease or simply predictors? *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1233–40
258. Mattsson E, Larsson UE, Rössner S. Is walking for exercise too exhausting for obese women? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:380–6
259. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003;123:387–98
260. Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin Chest Med.* 2009;30(3):445-54
261. Ohrstrom M, Hedenbro J, Ekelund M. Energy expenditure during treadmill walking before and after vertical banded gastroplasty: a one-year follow-up study in 11 obese women. *Eur J Surg.* 2001;167(11):845–50
262. Refsum H, Holter PH, Løvig T, Haffner JF, Stadaas JO. Pulmonary function and energy expenditure after marked weight loss in obese women: observations before and one year after gastric banding. *Int J Obes.* 1990;14(2):175–83
263. Markus Brissman, Kerstin Ekbohm, Emilia Hagman, Staffan Mårild, Eva Gronowitz, Carl-Erik Flodmark, et al. Physical Fitness and Body Composition Two Years after Roux-En-Y Gastric Bypass in Adolescents. *Obes Surg.* 2017;27:330–7
264. DeFina LF, Haskell WL, Willis BL, Barlow CE, Finley CE, Levine BD, et al. Physical activity versus cardiorespiratory fitness: two (partly) distinct components of cardiovascular health? *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57(4):324–9
265. Alireza Hassannejad, Alireza Khalaj, Mohammad Ali Mansournia, Mastaneh Rajabian Tabesh, Zahra Alizadeh. The Effect of Aerobic or Aerobic-Strength Exercise on Body Composition and Functional Capacity in Patients with BMI  $\geq 35$  after Bariatric Surgery: a Randomized Control Trial. *Obes Surg.* 2017;27(11):2792-801
266. Wagner PD. New ideas on limitations to  $VO_2$  max. *Exerc Sport Sci Rev* 2000;28(1):10–4
267. Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV. Healthy obese versus unhealthy lean: the obesity paradox. *Nat Rev Endocrinol* 2014;11(1):55–62

268. Antonio Carlos Valezi, Vitor Hugo Soares Machado. Morphofunctional Evaluation of the Heart of Obese Patients Before and After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2011; 21:1693–7
269. Roger VL, Jacobsen SJ, Pellika PA, et al. Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Omsted Country, Minnesota. *Circulation.* 1998;98:2836–41
270. Fernstorm JD, Courcoulas AP, Houck PR, Fernstorm MH. Long term changes in blood pressure in extremely obese patients who have undergone bariatric surgery. *Arch Surg.* 2006;141(3):276-83
271. Kanoupakis E, Michaloudis D, Fraidakis O, Parthenakis F, Vardas P, Melissas J. Left ventricular function and cardiopulmonary performance following surgical treatment of morbid obesity. *Obes Surg.* 2001;11(5):552–8
272. Pankow W, Podszus T, Gutheil T, Penzel T, Peter JH, Von Wichert P. Expiratory flow limitation and intrinsic positive endexpiratory pressure in obesity. *J Appl Physiol.* 1998;85:1236-43
273. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest.* 1993;103:1470-6
274. Ladosky W, Botelho MAM, Albuquerque JP. Chest mechanics in morbidly obese non-hypoventilated patients. *Respir Med.* 2001;95:281-6
275. Thomas PS, Cowen ERT, Hulands G, Milledge GS. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax.* 1989;44:382-6
276. Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effect of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128:501-6
277. Wadström C, Muller-Suur R, Backman L. Influence of excessive weight loss on respiratory function. *Eur J Surg.* 1991;157:341---6.
278. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol.* 2010;108:206-11
279. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese subjects nonsmoking men. *Ann Intern Med.* 1990;112:828-32
280. Weiner P, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Magadle R, Zamir D. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax.* 1998;53(1):39-42
281. Barbalho-Moulim MC, Miguel GP, Forti EM, Campos Fdo A, Peixoto-Souza FS, Costa D. Pulmonary Function after Weight Loss in Obese Women Undergoing Roux-en-Y Gastric Bypass: One-Year Followup. *ISRN Obes.* 2013:796454.
282. Pazzianotto-Forti EM, Peixoto-Souza FS, Piconi-Mendes C, Rasera-Junior I, Barbalho-Moulim M. Behavior of respiratory muscle strength in morbidly obese women by using different predictive equations. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16(6):479-86
283. Sarikaya S, Cimen OB, Gokcay Y, Erden R. Pulmonary function tests, respiratory muscle strength, and endurance of persons with obesity. *Endocrinologist.* 2003;13(2):136-41

284. Nguyen NT, Hinojosa MW, Smith BR, Gray J, Varela E. Improvement of restrictive and obstructive pulmonary mechanics following laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2009;23(4):808-12
285. Rasslan Z, Saad Junior R, Stirbulov R, Fabbri RM, Lima CA. Avaliação da função pulmonar na obesidade graus I e II. *J Bras Pneumol.* 2004;30(6):508-14
286. C. Guimarães, M.V. Martins, J. Moutinho dos Santos. Pulmonary function tests in obese people candidate to bariatric surgery. *Rev Port Pneumol.* 2012;18(3):115-9
287. Wilms B, Ernst B, Thurnheer M, Weisser B, Schultes B. Differential changes in exercise performance after massive weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg.* 2013;23(3):365–71
288. Nedeljkovic-Arsenovic O, Banovic M, Radenkovic D, et al. The Amount of Weight Loss 6 Months after Bariatric Surgery: It Makes a Difference. *Obesity Facts* 2019; DOI: 10.1159/000499387
289. Browning MG, Franco RL, Herrick JE, Arrowood JA, Evans RK. Assessment of cardiopulmonary responses to treadmill walking following gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2017;27(1):96–101
290. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2(5):358-67
291. Alpert MA, Terry BE, Kelley DL. Effect of weight loss on cardiac chamber size, wall thickness and left ventricular function in morbid obesity. *Am J Cardiol.* 1985;55(6):783-6
292. Bond DS, Phelan S, Wolfe LG, Evans RK, Meador JG, Kellum JM, et al. Becoming physically active after bariatric surgery is associated with improved weight loss and health-related quality of life. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(1):78–83
293. Steele T, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Impact of bariatric surgery on physical functioning in obese adults. *Obes Rev.* 2015;16:248–58
294. Seidell JC. Societal and personal costs of obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106(2):7-9
295. Tsai AG, Williamson DF, Glick HA. Direct medical cost of overweight and obesity in the United States: a quantitative systematic review. *Obes Rev.* 2011;12(1):50–61
296. The Guardian. Global cost of obesity-related illness to hit \$1.2tn a year from 2025; Available from: [www.theguardian.com/society/2017/oct/10/treating-obesity-related-illness-will-cost-12tn-a-year-from-2025-experts-warn](http://www.theguardian.com/society/2017/oct/10/treating-obesity-related-illness-will-cost-12tn-a-year-from-2025-experts-warn)
297. King WC, Chen JY, Belle SH, Courcoulas AP, Dakin GF, Elder KA, et al. Change in pain and physical function following bariatric surgery for severe obesity. *JAMA* 2016;315(13):1362–71

298. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nat Publ gr. Nature Publishing Group* 2015;11(8):465–77
299. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Annals of Surgery* 2004;240(3):416-23
300. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2683–93.
301. Pope GD, Birkmeyer JD, Finlayson SR. National trends in utilization and in-hospital outcomes of bariatric surgery. *J Gastrointest Surg.* 2002;6:855– 60.
302. Clegg A, Colquitt J, Sidhu M, et al. Clinical and cost effectiveness of surgery for morbid obesity: a systematic review and economic evaluation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:1167–77
303. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Engl J Med.* 2004;350:1075–9
304. Fontaine KR, Allison DB. Does intentional weight loss affect mortality rate? *Eating Behav.* 2001;2:87–95
305. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Weight change, weight fluctuation and mortality. *Arch Intern Med.* 2002;162:2575–80
306. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1499 –504
307. Jostrom L, Narbro K, Sjöstrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52
308. Torgerson JS, Sjöström L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study: rationale and results. *Int J Obes.* 2001;25(Suppl1):2– 4
309. Bruschi Kelles, S. Diniz, CJ Machado, SM Barreto. Mortality rate after open Roux-in-Y gastric bypass: a 10-year follow-up. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2014;47(7):617-25
310. Arterburn D, Livingston EH, Schiffner T, Kahwati LC, Henderson WG, Maciejewski ML. Predictors of long-term mortality after bariatric surgery performed in Veterans Affairs medical centers. *Arch Surg* 2009;144:914-20
311. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg.* 2004;199:543–51
312. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5-year follow-up of an open-label, single-centre, randomized controlled trial. *Lancet* 2015;386(9997):964–73
313. Cowan GS Jr, Buffington CK. Significant changes in blood pressure, glucose and lipids with gastric bypass surgery. *World J Surg.* 1998;22:987–92
314. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension, and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res.* 1999;7:477– 84

315. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995;222:339–50
316. MacDonald KG Jr, Long SD, Swanson MS, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg.* 1997;1:213–20
317. Yip S, Plank LD, Murphy R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of outcomes. *Obes Surg* 2013;23:1994-2003
318. Cho J-M, Kim H-J, Menzo EL, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Effect of sleeve gastrectomy on type 2 diabetes as an alternative treatment modality to Roux-en-Y gastric bypass: systemic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:1273-80
319. Abbatini F, Rizzello M, Casella G, et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Surg Endosc* 2010;24:1005-10
320. Todkar JS, Shah SS, Shah PS, Gangwani J. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:142-5
321. Marius Nedelcu, Marcelo Loureiro, Mehdi Skalli, Florence Galtier, Audrey Jaussent, Melanie Deloze, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: Effect on long-term remission for morbidly obese patients with type 2 diabetes at 5-year follow up. *Surgery* 2017;162(4):857-62
322. Torsten Olbers, Andrew J Beamish, Eva Gronowitz, Carl-Erik Flodmark, Jovanna Dahlgren, Gustaf Bruze, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity: a prospective five-year Swedish nationwide study (AMOS). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(3):174–83
323. Peterli R, Wolnerhanssen BK, Peters T, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. *JAMA.* doi:10.1001/jama.2017.20897
324. Ikramuddin S, Korner J, LeeWJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(21):2240-9
325. Peterli R, Wolnerhanssen BK, Vetter D, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-Y-gastric bypass for morbid obesity—3-year outcomes of the prospective randomized Swiss Multicenter Bypass Or Sleeve Study (SM-BOSS). *Ann Surg.* 2017;265(3):466-73
326. Hunter Mehaffey, Florence E. Turrentine, Michael S. Miller, Bruce D. Schirmer, Peter T. Hallowell. Roux-en-Y Gastric Bypass 10 Year Follow-up: The Found Population. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(4): 778–82

327. Puzziferri N, Nguyen NT, Wolfe BM, et al. Three-year follow-up of a prospective trial comparing laparoscopic versus open gastric bypass. *Annals of Surgery*. 2006;243:181-8
328. Golomb I, Ben David M, Glass A, Kolitz T, Keidar A. Long term metabolic effects of laparoscopic sleeve gastrectomy. *JAMA Surg* 2015;150:1051-7
329. Moroshko I, Brennan L, O'Brien P. Predictors of attrition in bariatric aftercare: a systematic review of the literature. *Obes Surg* 2012;22:1640-7

## SPISAK SKRAĆENICA

- ACEi – inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima
- AGB – podesiva želudačna traka
- AT – anaerobni prag
- ATP – adenzin tri fosfat
- BMI – indeks telesne mase
- BPD – biliopancreatic diversion
- BR – rezerva disanja
- CaO<sub>2</sub> – arterijska koncentracija kiseonika
- CO – minutni volumen
- CO<sub>2</sub> – ugljen dioksid
- CPET – kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem
- CvO<sub>2</sub> – mešoviti venski sadržaj gasova
- CT – kompjuterizovana tomografija
- DBP – dijastolni krvni pritisak
- DBP max – dijastolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju
- DS – duodenalni "switch"
- EKG – elektrokardiogram
- FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
- GLP 1 – glukagonu sličan peptid 1
- HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća
- HR – srčana frekvencija
- HTA – arterijska hipertenzija
- KCS – Klinički Centar Srbije
- MET – metabolički ekvivalent
- O<sub>2</sub> – kiseonik
- O<sub>2</sub> puls – kiseonični puls
- OGTT – oralni test tolerancije glukoze
- OS – obim struka
- OSA – opstruktivna apneja tokom sna
- PET – pozitronska emisiona tomografija

PET CO<sub>2</sub> – parcijalni pritisak ugljen dioksida  
PET O<sub>2</sub> – parcijalni pritisak kiseonika  
PYY – tirozin tirozin peptid  
RER – indeks respiratorne razmene gasova  
RYGB – Roux-en-Y gastrični bajpas  
SBP – sistolni krvni pritisak  
SBP max – sistolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju  
SG – vertikalna resekcija želuca (sleeve gastrectomia)  
SMK – slobodne masne kiseline  
SST – sit to stand test  
SV – udarni volumen  
TMT – tamno masno tkivo  
TFO – test fizičkim opterećenjem  
TM – telesna masa  
TV – telesna visina  
T2DM – dijabetes melitus tip 2  
VAT – ventilatorni prag  
VC – vitalni kapacitet  
Vd/Vt – mrtvi prostor pluća  
VE – minutna ventilacija  
VE/VCO<sub>2</sub> – ventilatorni ekvivalent za ugljen dioksid  
VE/VCO<sub>2</sub> slope – ventilatorna efikasnost  
VE/VO<sub>2</sub> – ventilatorni ekvivalent za kiseonik  
VO<sub>2</sub> – potrošnja kiseonika  
VO<sub>2</sub> max – maksimalna potrošnja kiseonika  
VO<sub>2</sub> rest – potrošnja kiseonika u miru  
VT – ventrikularna tahikardija  
6 MWDT – šestominutni test hoda  
12 WRT – 12 minutni walk-run test



## **BIOGRAFIJA DOKTORANDA**

**Olga M. Nedeljković-Arsenović**, doktor medicine, majka dvoje dece, rođena je 16.03.1984. godine u Beogradu. Završila je osnovnu školu „Josif Pančić“ u Beogradu i XIII beogradsku gimnaziju kao Vukovac. 2003. godine upisala je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu koji je završila među prvima u generaciji, juna 2009. sa prosečnom ocenom 9,63. Kao student bila je dve godine demonstrator na vežbama iz predmeta Patološka anatomija. U školskoj 2007/08. nagrađena je kao najbolji student pete godine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Tokom studija stipendista Univerzitetske zadužbine Dragoljuba Marinkovića, zatim grada Beograda i Fonda za mlade talente Republike Srbije (Ministarstvo omladine i sporta). Lekarski staž obavila u Kliničkom centru Srbije u Beogradu. Januara 2010. položila je stručni ispit za doktora medicine pred ispitnom komisijom Ministarstva zdravlja. Oktobra iste godine upisala doktorske studije iz Kardiologije. Od aprila 2017. godine na volonterskoj specijalizaciji iz Radiologije.

Zaposlena od 2009. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu kao istraživač pripravnik, pa potom kao istraživač saradnik na naučnom projektu akademika profesora dr Miodraga Ostojića (41022).

Saradnik u ekipi za ispitivanje epidemiologije kardiovaskularnih oboljenja u međunarodnoj studiji "Seven countries study" – deo za Srbiju. Saradnik u realizaciji JUSAD studije. Član Srpskog lekarskog društva i Udruženja kardiologa Srbije. Ima više objavljenih publikacija u domaćim i stranim časopisima, koautor u nekoliko poglavlja u domaćoj monografiji JUSAD.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Olga Nedeljković-Arsenović

broj upisa 16-KA-2010

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**„Efekat barijatrijske hirurgije na kardiopulmonalni funkcionalni kapacitet kod bolesno gojaznih osoba”**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 26.03.2019. godine

*O. Nedeljković-Arsenović*

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Olga Nedeljković-Arsenović

Broj upisa KA 16/10

Studijski program: Doktorske studije iz Kardiologije

Naslov rada: „**Efekat barijatrijske hirurgije na kardiopulmonalni funkcionalni kapacitet kod bolesno gojaznih osoba**”

Mentor: Prof. Dr Ivana Nedeljković

Potpisani Olga Nedeljković-Arsenović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 26.03.2019. godine



Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„Efekat barijatrijske hirurgije na kardiopulmonalni funkcionalni kapacitet kod bolesno gojaznih osoba“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

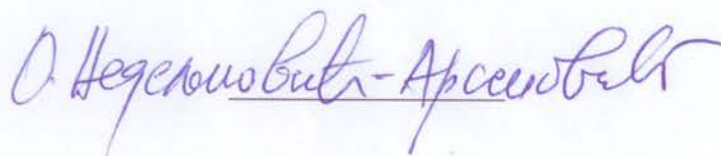
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 26.03.2019. godine



1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.