

**UNIVERZITA KARLOVA**

3. lékařská fakulta



**Metabolické zákroky na horním GIT: změny ve  
fyziologických funkcích organismu a jejich vliv na  
komorbidity obezity**

Studie z let 2010 – 2017 s komentářem

MAREK BUŽGA

Ostrava 2017

Habilitační práce

v oboru lékařské fyziologie a patofyziologie

## PŘEDMLUVA

Oblast metabolické chirurgie v současné době zažívá poměrně významný růst spolu s tím, jak roste prevalence obezity a diabetu 2. typu po celém světě. Ještě před 15 lety byli všichni fascinováni výraznými redukcemi hmotnosti. Nicméně nesporný vliv bariatrických výkonů na komorbidity a zvláště na diabetes vedl zainteresované odborníky k otázkám, jak vlastně všechny tyto zákroky fungují, co stojí za remisemi diabetu, a jak je možné, že pacient již po týdnu od operace je na polovičních dávkách inzulínu.

Naše poznání je však jen částečné a svým způsobem omezené. I přes velký skok v bariatrické medicíně, který jsme mohli za posledních patnáct let zaznamenat, stojíme před mnoha nezodpovězenými otázkami a to zvláště o regulačních mechanismech v zažívacím traktu a jich vlivech na fyziologické funkce těla. Jistý bariatrický chirurg tuto skutečnost charakterizoval bonmotem: „my řežeme a vy nám řeknete, co to vlastně způsobilo“. Právě díky mezioborové spolupráci bylo možné v našem centru pro výzkum obezity propojit zkušenosti a kapacity klinického provozu s experimentálním potenciálem pracoviště fyziologie a patofyziologie.

Osobně bych chtěl poděkovat třem mně blízkým spolupracovníkům, bez kterých by překládané práce nevznikly. Díky doc. Holéczemu a jeho chirurgickému týmu bych nikdy nezačal opravdu systematickou experimentální práci s obézními pacienty. Druhým štěstím pro mne bylo vynikající laboratorní zázemí Ústavu klinické biochemie FN Ostrava v čele s prim. Švagerou. Díky této spolupráci se povedly analýzy, které tvoří jádro našich prací. V neposlední řadě pak osudu vděčím za spolupráci s Dr. Machytkou, jehož inovativní přístupy v oblasti endoskopie mi umožnily experimenty ve spolupráci s pracovišti na Harvard Medical School a Mayo Clinic.

Předložená práce rekapituluje cestu, kterou jsem s metabolickými operacemi prošel. Cestu, při níž se studovaný organismus stal čas od času partnerem, aby mi připomněl, že lidský organismus není deterministický stroj, ale živý subjekt, o nějž je nutno pečovat. Cestu, která mi přinesla setkání s vynikajícími lidmi, bez nichž by tato práce nevznikla a bez nichž bych byl chudší především já sám. Jim patří můj dík.

Marek Bužga

V Ostravě, 20. září 2017

## SEZNAM KAPITOL

<b>1</b>	<b>ÚVOD:</b> .....	<b>1</b>
1.1	Možnosti chirurgické metabolické léčby obézních osob .....	2
1.2	Vliv metabolických operací na metabolismus a jeho funkce.....	3
<b>2</b>	<b>Komentované výsledky – vliv standardních bariatrických metod na metabolismus.....</b>	<b>5</b>
2.1	Změny v metabolismu sacharidů po různých typech bariatrických zákrocích na horním GIT (příloha 7.1-7.2) .....	5
2.2	Enteroendokrinní systém: klíč k regulaci metabolismu.....	6
2.2.1	Inkretinový systém .....	6
2.2.2	Hormony GIT regulující příjem potravy .....	9
2.3	Vybrané cytokiny FGF rodiny jako nové regulátory metabolických funkcí .....	14
2.3.1	FGF21 – Fibroblast growth factor 21 .....	14
2.3.2	FGF19 – Fibroblast growth factor 19 .....	16
2.4	Kalciofosfátový metabolismus a kostní denzita po bariatrických výkonech .....	17
2.4.1	Vliv redukce tělesné hmotnosti na kostní denzitu (příloha 7.7-7.11) .....	17
2.4.2	Vliv LSG na Vitamin D a kostní denzitu (příloha 7.9; 7.11-12) .....	19
<b>3</b>	<b>Experimentální bariatrické operace na GIT a jejich dopad na fyziologické funkce.....</b>	<b>22</b>
3.1	Experimentální chirurgické metody – plikace žaludku (příloha 7.4; 7.6; 7.13) .....	22
3.2	Experimentální endoskopické metody .....	24
3.2.1	Intragastrické balóny .....	25
3.2.2	Parciální jejunální diverze střeva magnetickým anastomickým systémem (IMAS) – semiinvasivní intervence v léčbě diabetu 2. typu (příloha 7.3).....	28
<b>4</b>	<b>Shrnutí.....</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>Přílohy - publikace použité pro komentování vlastních výsledků .....</b>	<b>34</b>
5.1	BUŽGA, M.; MAREŠOVÁ, P.; SEIDLEROVÁ, A.; ZONČA, P.; HOLÉČZY, P.; KUČA, K.: The influence of methods of bariatric surgery for treatment of type 2 diabetes mellitus. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2016, 12(April): 599-605. DOI: 10.2147/TCRM.S96593. IF: 2.200/2016 (původní) .....	35
5.2	BUŽGA, M.; HOLÉČZY, P.; ŠVAGERA, Z.; ŠVORC, P.; ZAVADILOVÁ, V.: Effects of sleeve gastrectomy on parameters of lipid and glucose metabolism in obese women - 6 months after operation. Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques, 2013, 8(1): 22-28. DOI: 10.5114/wiitm.2011.31631. IF: 1.092/2013; Aktuální IF časopisu: 0.493/2016 (původní) .....	42
5.3	MACHYTKA, E.; BUŽGA, M.; ZONČA, P.; LAUTZ, D.; RYOU, M.; SIMONSON, D.; THOMPSON, C.: Partial jejunal diversion using an incisionless magnetic anastomosis system: 1-year interim results in subjects with obesity and diabetes. Gastrointestinal Endoscopy, 2017, Online 14 July 2017, v tisku. DOI: 10.1016/j.gie.2017.07.009. IF: 6.501/2016 (původní) .....	49
5.4	BUŽGA, M.; ŠVAGERA, Z.; TOMÁŠKOVÁ, H.; HAUPTMAN, K.; HOLÉČZY, P.: Metabolic Effects of Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Greater Curvature Plication: an 18-Month Prospective, Observational, Open-Label Study. Obesity Surgery, 2017, Online 03 July 2017, v tisku. DOI: 10.1007/s11695-017-2779-2. IF: 3.947/2016 (původní) 80	
5.5	BUŽGA, M.; ZAVADILOVÁ, V.; HOLÉČZY, P.; ŠVAGERA, Z.; ŠVORC, P.; FOLTYS, A.; ZONČA, P.: Dietary intake and ghrelin and leptin changes after sleeve gastrectomy. Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques, 2014, 9(4): 554-561. DOI: 10.5114/wiitm.2014.45437. IF: 1.092/2014; Aktuální IF časopisu: 0.493/2016 (původní).....	89
5.6	BUŽGA, M.; HOLÉČZY, P.; ŠVAGERA, Z.; ZONČA, P.: Laparoscopic gastric plication and its effect on saccharide and lipid metabolism: a 12-month prospective study.	

- Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques, 2015, 10(3): 398-405. DOI: 10.5114/wiitm.2015.54103. IF: 0.920/2015; Aktuální IF časopisu: 0.493/2016 (původní) ..... 97
- 5.7 BUŽGA, M.; MACHYTKA, E.; KLVAŇA, P.; KUPKA, T.; ZAVADILOVÁ, V.; ZONČA, P.; ŠVAGERA, Z.: Effects of the Intra-gastric Balloon MedSil (R) on Weight Loss, Fat Tissue, Lipid Metabolism, and Hormones Involved in Energy Balance. *Obesity Surgery*, 2014, 24(6): 909-915. DOI: 10.1007/s11695-014-1191-4. IF: 3.747/2014; Aktuální IF časopisu: 3.947/2016 (původní) ..... 105
- 5.8 BUŽGA, M.; ŠMAJSTRLA, V.; BORTLÍK, L.; ŠVAGERA, Z.; ZÁVACKÁ, I.; HOLÉČZY, P. Překvapivě nízká kostní denzita u obézních pacientů podstupujících bariatrický chirurgický výkon. *Osteologický bulletin*, 2012, 17(2): 43-49. .... 112
- 5.9 PLUSKIEWICZ, W.; BUŽGA, M.; HOLÉČZY, P.; BORTLÍK, L.; ŠMAJSTRLA, V.; ADAMCZYK, P.: Bone Mineral Changes in Spine and Proximal Femur in Individual Obese Women after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Short-Term Study. *Obesity Surgery*, 2012, 22(7): 1068-1076. DOI: 10.1007/s11695-012-0654-8. IF: 3.102/2012; Aktuální IF časopisu: 3.947/2016 (původní) ..... 120
- 5.10 ADAMCZYK, P.; BUŽGA, M.; HOLÉČZY, P.; ŠVAGERA, Z.; ŠMAJSTRLA, V.; ZONČA, P.; PLUSKIEWICZ, W.: Bone mineral density and body composition after laparoscopic sleeve gastrectomy in men: A short-term longitudinal study. *International Journal of Surgery*, 2015, 23(Part A): 101-107. DOI: 10.1016/j.ijso.2015.09.048. IF: 1.657/2015; Aktuální IF časopisu: 2.211/2016 (původní) ..... 129
- 5.11 ADAMCZYK, P.; BUŽGA, M.; HOLÉČZY, P.; ŠVAGERA, Z.; ZONČA, P.; SIEVÄNEN, H.; PLUSKIEWICZ, W.: Body Size, Bone Mineral Density, and Body Composition in Obese Women After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A 1-Year Longitudinal Study. *Hormone and Metabolic Research*, 2015, 47(12): 873-879. DOI: 10.1055/s-0035-1555758. IF: 2.029/2015; Aktuální IF časopisu: 2.268/2016 (původní) ..... 137
- 5.12 NYKONENKO, A.; HAIDARZHI, Y.; BUŽGA, M.: Bone metabolism changes after laparoscopic greater curvature plication. A one-year study. *Zaporožskij Medicinskij Žurnal*, 2016(2): 64-69. DOI: 10.14739/2310-1210.2016.2.69234. (původní) ..... 146
- 5.13 BUŽGA, M.; KUPKA, T.; ŠIROKÝ, M.; NARWAN, H.; MACHYTKA, E.; HOLÉČZY, P.; ŠVAGERA, Z.: Short-term outcomes of the new intra-gastric balloon End-Ball (R) for treatment of obesity. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 2016, 11(4): 229-235. DOI: 10.5114/wiitm.2016.63988. IF: 0.493/2016 (původní) ..... 152
- 5.14 MACHYTKA, E.; GAUR, S.; CHUTTANI, R.; BOJKOVÁ, M.; KUPKA, T.; BUŽGA, M.: Elipse, the first procedureless gastric balloon for weight loss: a prospective, observational, open-label, multicenter study. *Endoscopy*, 2017, 49(2): 154-160. DOI: 10.1055/s-0042-119296. IF: 5.444/2016 (původní) ..... 159
- 5.15 MACHYTKA, E.; CHUTTANI, R.; BOJKOVA, M.; KUPKA, T.; BUŽGA, M.; STECCO, K.; LEVY, S.; GAUR, S.: ElipseTM, a Procedureless Gastric Balloon for Weight Loss: a Proof-of-Concept Pilot Study. *Obesity Surgery*, 2016, 26(3): 512-516. DOI: 10.1007/s11695-015-1783-7. IF: 3.947/2016 (původní) ..... 167
- 6 Použitá literatura.....173**



## Seznam zkratek:

ANGPTL - Angiopoietin-like proteins

BMD – bone mineral density (hustota kostních minerálů)

BPD - biliopankreatická diverze

BPD/DS - BPD s duodenálním propojením

CCK - Cholecystokinin

CTx - C-terminální telopeptid kolagenu I

ČDS – Česká diabetologická společnost

DJB – duodeno-jejunální bypass

DM2T – diabetes mellitus 2. typu

EWL - ztráta nadhmotnosti vůči standardní referenční hmotnosti pro daného jedince

IFCC - The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IGB – intragastric ballon (intragastrický balónek)

FGF - Fibroblast growth factor (fibroblastický růstový factor)

GIP - Glucose dependent insulinotropic peptid

GIT – gastro-intestinální trakt

GLP-1 - Glukagon like peptide 1

HbA1c – Glykovaný hemoglobin

LGCP – laparoskopická plikace žaludku

LSG – laparoskopická sleeve gastrktomie (laparoskopická tubulizace žaludku, nebo taky rukávová resekce)

OC – Osteokalcin

OPG – Osteoprotegerin;

PTH – Parathormon

PYY – Peptid tyrosin tyrosin

P1NP - N-terminální prokolagen typu 1

PJD – parciální jejunální diverze

RYGB – gastrický bypass dle Roux (Roux en-Y gastrický bypass)

sRANKL - ligand receptoru aktivujícího nukleární faktor kappa B

Vit. D – vitamín D

## SOUHRN

Zatímco v devadesátých letech byli mnozí fascinováni nejen váhovými úbytky, ale i vlivem na komorbiditu, přelom tisíciletí a následující dvě dekády obracejí svoji pozornost k pochopení mechanismů, které za tímto jevem stojí. Pozornost se zaměřuje na integrační roli zažívacího traktu, signální osy zažívací trakt (GIT) – mozek, a další vlivy, jako například nově studované myokiny a hepatokiny. Chirurgické manipulace se zažívacím traktem, které jsou v některých případech relativně malé, mohou významně měnit například receptory GIT, působení hormonů GIT na centra hladu a sytosti, enterohepatální oběh a receptory pro žlučové kyseliny nebo receptory v portálním oběhu. Výsledný efekt pak není jen kýžená redukce hmotnosti, ale především systémová změna v regulačních funkcích na úrovni orgánů a tkání, jejímž důsledkem je zlepšení zdravotního stavu a kvality života.

Následující souhrn poznatků je věnován zejména restriktivním zákrokům na zažívacím traktu, a to zvláště metodám prováděným na žaludku. Text komentářů a souhrnu výsledků je rozdělen do dvou částí. V první části jsou prezentovány poznatky a výsledky dopadu bariatrických metod na metabolismus sacharidů a hormonů GIT, výzkumu nových molekul z rodiny FGF (Fibroblast growth factors) a změnám v kostním metabolismu po těchto výkonech. V druhé části jsou pak prezentovány poznatky a výsledky inovativních a experimentálních metod na GIT u humánních modelů, a to jak chirurgických, tak endoskopických. U některých z těchto metod (endoskopická diverze střeva) se jedná o pokusy poprvé provedené v experimentu na člověku, další jsou výsledkem dlouhého vývoje a hledání nových optimálních metod v oblasti bariatrie.

Klíčová slova: bariatrie – metabolismus – diabetes – obezita - hormony GIT – inkretiny – enterokiny – adipokiny

## SUMMARY

While in the 1990s, many scientists were fascinated not only by weight loss, but also the influence of comorbidity, the turn of the new millennium, and the following two decades turned to the attention towards the understanding of the mechanisms that stand behind. Attention is focused on the integration role of the gastrointestinal tract (GI), signaling axis of GI-brain and other influences such as currently studied myokines and hepatocytes. Surgical manipulations with the digestive tract, which are relatively small in some cases, can significantly alter, for example, GI receptors, GI hormone effects on centers of hunger and satiety, enterohepatic circulation, and receptors for bile acids or receptors in the portal circulation. The resulting effect is not merely the desired weight reduction, but above all a systemic change in regulatory functions at the level of organs and tissues, resulting in improved health status and quality of life.

The following summary of findings deals particularly with restrictive digestive tract treatment, especially with gastric methods. The text and the summary of the results are divided into two parts. The first part presents the findings and results of the impact of bariatric methods on the metabolism of carbohydrates and GI tract hormones, research of new molecules from the FGF family (Fibroblast growth factors) and changes in bone metabolism after these procedures. The second part presents innovative and experimental methods on GI tract in human models, both surgical and endoscopic. For some of these methods are the first experiments performed in humans, while others are the result of long-term development and the search for new optimal methods in the field of bariatrics.

Key words: Bariatrics - metabolism - diabetes - obesity - hormones GIT - incretin - enterokines - adipokines

## 1 ÚVOD

Obezita je multifaktoriální metabolické onemocnění s geneticky podmíněnou náchylností k hromadění tukových zásob, které postihuje jedince bez ohledu na jejich pohlaví, věk nebo etnický původ. Obezita patří mezi nejrychleji se šířící civilizační choroby. Výskyt obezity stoupá všude na světě hroživou rychlostí. Obezita již dosáhla pandemických rozměrů jak v rozvinutých, tak rozvíjejících se zemích. Je znepokojující, že většina světové populace žije v zemích, kde nadváha a obezita zabíjejí více lidí než podváha. [1]

Světová zdravotnická organizace (WHO) na základě výsledků multicentrické studie MONICA (MONItoring of Trends and Determinants in CARDiovascular Dieases), realizované v průběhu 80. a 90. let dvacátého století v řadě států světa včetně České republiky, prohlásila v roce 1997 obezitu za epidemii dvacátého prvního století [2]. Dle posledních údajů došlo od roku 1980 k zdvojnásobení počtu osob s obezitou a nadváhou v celosvětové populaci. [3] V roce 2014 bylo více než 1,9 miliardy starších 18 let s nadváhou a více než 600 milionů osob bylo obézních (11 % mužů a 15 % žen). [4] Prevalence obezity stoupá s věkem, ale situace začíná být vážná i u dětí – s nadváhou se potýká minimálně 40 milionů dětí starších pěti let. [5] Podobně nepříznivé epidemiologické výsledky byly zjištěny v České republice. Podle posledního z řady průzkumů agentury STEM/MARK z roku 2013 má nadváhu 34 % dospělé populace a obezitu 21 %. [6]

Obezita zvyšuje riziko vzniku řady onemocnění, jako je diabetes, kardiovaskulární onemocnění, některé nádory apod. Spolu s těmito komorbiditami se pak zvyšuje mortalita, zhoršuje kvalita života nemocných, limituje se jejich účast v pracovním procesu a jsou kladeny zvýšené nároky na finanční prostředky určené na léčbu. [7] Proto nepřekvapí, že výskyt obezity sice stoupá s věkem, ale dosahuje maxima ve věkové kategorii do 65 let, a v kategorii nad 65 let počet obézních osob již klesá. [8]

Trvalý pokles tělesné hmotnosti o 5–15 % z výchozí hmotnosti má pro nemocného významný pozitivní efekt, vede k redukci rizika vzniku komorbidit a příznivě ovlivňuje klinické projevy komorbidit již vzniklých. U pacientů s poruchou metabolismu lipidů byl po redukci hmotnosti opakovaně prokázán pokles hladiny celkového a LDL cholesterolu, pokles hladiny triacylglycerolů a vzestup koncentrace HDL cholesterolu v séru. U pacientů s diabetem 2. typu vede úbytek hmotnosti k poklesu glykémie nalačno a inzulinémie v důsledku zvýšené citlivosti k inzulinu. U obézních hypertoniků dochází po redukci tělesné hmotnosti k poklesu systolického i diastolického krevního tlaku. [9]

## 1.1 Možnosti chirurgické metabolické léčby obézních osob

Léčba obezity je svízelná a dlouhodobá záležitost s mnohdy neuspokojivými výsledky. První volbou je úprava životního stylu a změna dietních zvyklostí. Dle obecných zkušeností je však tato léčba z dlouhodobého hlediska velmi málo účinná. Další možností je farmakologická léčba. Při absenci účinných léků je však velmi omezená. Jednou z dalších možností jsou pak metody bariatrické chirurgie. Tyto metody patří mezi moderní a účinné postupy léčby především v léčbě pacientů s extrémní obezitou nebo u obézních pacientů se závažnými komplikacemi. Metody bariatrické chirurgie z dlouhodobého hlediska přináší velmi dobré výsledky, a to nejen z hlediska redukce hmotnosti, ale mají i nesporně výrazný dopad na metabolismus. [10]

Bariatrické/metabolické operace se tradičně rozdělovaly podle stupně restrikce nebo ovlivnění absorpce živin na **restrikční operace**: bandáž žaludku, rukávová resekce žaludku (tubulizace, sleeve), plikace žaludku; dále na **malnutriční operace**: biliopankreatická diverze (BPD), BPD s duodenálním propojením (BPD/DS), distální gastrický bypass, duodenoileální anastomóza s rukávovou resekci (SADI-S – single anastomosis duodenoileal with sleeve gastrectomy); a **kombinované operace** – proximální gastrický bypass.

Podle Evropských závazných doporučení pro metabolickou a bariatrickou chirurgii sestavených Friedem a kol. [10] se operace rozdělují podle cíle, se kterým jsou indikovány, tedy zda jde v první řadě o redukci hmotnosti (bariatrické operace), nebo ovlivnění komorbidit (metabolické operace). Tato doporučení rozdělují operace na čtyři skupiny:

### **1. Standardní bariatrické a metabolické operace, které jsou v současnosti dostupné pro pacienty potřebující redukci hmotnosti a/nebo zlepšení metabolické kontroly:**

- adjustabilní bandáž žaludku
- rukávová resekce žaludku (SG – sleeve gastrectomy)
- žaludeční bypass podle Roux-A
- BPD
- BPD/DS

### **2. Současné operace, při nichž nejsou k dispozici údaje o jejich dlouhodobých výsledcích:**

- laparoskopická plikace žaludku – invertování velké křivatury do lumen vede k tubulizaci žaludku pomocí intraluminální tkáňové řasy. Současné výsledky založené na medicíně důkazů potvrzují dostatečnou bezpečnost výkonu v krátko- a střednědobém horizontu, ale je třeba získat více údajů o dlouhodobé efektivitě výkonu.
- žaludeční bypass s omega anastomózou – vytvoří se podélný žaludeční rezervoár a ten se na distálním konci anastomózuje s kličkou tenkého střeva. Tento typ operace je zatím kontroverzní pro jeho potenciální dlouhodobá rizika. Na správné zhodnocení bezpečnosti

a efektivity žaludečního bypassu s omega kličkou je třeba mít více údajů založených na medicíně důkazů.

### **3. Výkony, které jsou předmětem výzkumu:**

- SADI-S – jde o modifikovanou operaci BPD/DS. Tento výkon se provádí pouze v rámci klinických studií a nedoporučuje se jeho rozšiřování, pokud nebudou k dispozici údaje založené na medicíně důkazů

### **4. Striktně výzkumný přístup se doporučuje k výkonům s různými „střevními interpozity“:**

- endoluminální inovativní výkony

## **1.2 Vliv metabolických operací na metabolismus a jeho funkce**

Pojem bariatrická chirurgie je dlouhodobě spojován s chirurgickou intervencí s cílem redukovat hmotnost. Z dnešního pohledu trochu nešťastně, protože byl přehlížen významný efekt na metabolismus. Dlouhý čas byla prakticky neznámá práce Buchwalda a Varca [11], kteří prezentovali význam parciálního ileálního bypassu (propojení tenkého střeva na vzestupný tračník) na změny hladiny triacylglycerolů. Později demonstrovali Buchwald a kol. [12] jeho působení i na změny hladin cholesterolu. Na významné metabolické důsledky gastrického bypassu poukázali Pories a kol. [13], kteří pozorovali dlouhodobé zlepšení stavu u téměř 300 pacientů s non-inzulín-dependentním diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a u pacientů s poruchou glukózové tolerance. Pories se domníval, že prvotní efekt přináší redukce kalorického příjmu, a teprve v druhé řadě jde o změnu inzulínové rezistence. Rubino a kol. [14] v experimentální práci prokázal význam derivace potravy z pasáže duodena a proximální části jejunu. Rubino v pokusech s obejitím proximálního GIT pozoroval snížení inzulínové rezistence významně dříve než pokles hmotnosti. Rubinova pozorování byla základem pro vytvoření teorie „horního a dolního střeva“ (používá se také termín forgut a hingut hypotéza), podle níž dochází k aktivaci a deaktivaci některých hormonů trávicího traktu – inkretinů – a výsledkem je zlepšení inzulínosenzitivity. Často citovaná metaanalýza Buchwalda [15] podporuje závěry Rubina o metabolickém efektu chirurgického výkonu.

Metabolické operace zasahují na různých úrovních do glukózové homeostázy v těle. Tím se zejména vysvětluje jejich velmi rychlý terapeutický efekt, zvláště při zásazích v proximálních částech tenkého střeva ovlivňující sekreci hormonů. Operace zasahují i do fyziologie entero-inzulární osy, zvláště hladin inkretinových hormonů GLP-1 (Glukagon like paptid 1) a GIP (Glucose dependent insulintropic peptid), vylučovaných střevními buňkami v odpovědi na přítomnost živin v lumen střeva. Inkretiny ovlivňují inzulínovou sekreci a spolu s dalšími mediátory jako jsou PYY, Ghrelin a dalšími hormony se podílí na změnách inzulínové senzitivity organismu. [16]

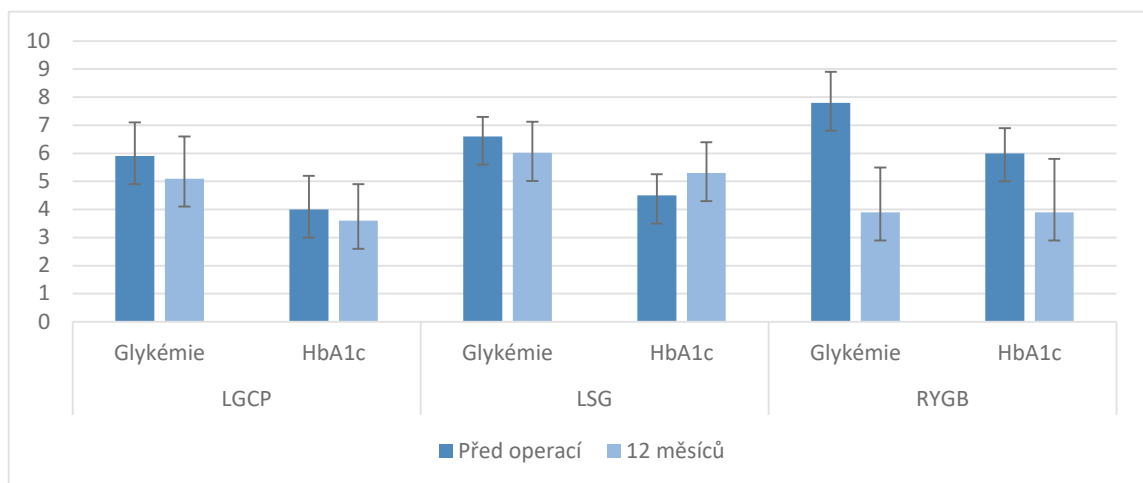
Z preklinických studií vyplývá, že dalšími velmi podobnými mechanismy mohou metabolické operace ovlivnit také metabolismus adipocytů, některých zánětlivých mediátorů a adipocytokinů, a tím ještě intenzivněji působit na regulaci inzulinové homeostázy. [17]

## 2 Komentované výsledky – vliv standardních bariatrických metod na metabolismus

### 2.1 Změny v metabolismu sacharidů po různých typech bariatrických zákrocích na horním GIT (příloha 7.1-7.2)

Data z observačních studií přinášejí silné důkazy o tom, že bariatrická chirurgie je velmi efektivní v léčbě diabetu 2. typu, včetně vysokého výskytu remisí a významné redukci spotřeby antidiabetik. Na druhou stranu, vliv bariatrických metod na diabetes a sacharidový metabolismus je různě velký. V případě nových bariatrických metod jako je například plikace žaludku není dosud mnoho relevantní studií, které by příznivý vliv na sacharidový metabolismus dokumentovaly. Z těchto důvodů jsme v letech 2013-2015 provedli prospektivní intervenční studii [18], v které jsme sledovali diabetiky i nediabetiky intervenované třemi metodami: a to jak restriktivní metodou (LGCP), tak i kombinovanou (LSG), a rovněž i malabsorbční metodou (RYGB). V této prospektivní studii sledující 74 obézních diabetiků po dobu dvanácti měsíců došlo k významnému poklesu v koncentraci glykémie nalačno a glykovaného hemoglobinu (HbA1c). Hodnot glykémie  $\leq 6,0$  mmol/L (ČDS 2012) a HbA1c  $< 4,5$  % ( $< 4,8$  % dle IFCC) bylo dosaženo u 82 % pacientů v celém sledovaném souboru (Graf č. 1). U všech diabetických pacientů, kteří byli v této studii intervenováni a užívali inzulin, bylo možné inzulinu vysadit. V případě diabetiků užívajících perorální antidiabetika došlo k podstatnému snížení jejich dávky. U některých nových metod je tento vliv předmětem intenzivního výzkumu.

**Graf č. 1. Srovnání hodnot sacharidového metabolismu u třech typů bariatrických zákroků před a 12 měsíců po zákroku (Bužga 2016)**



Z pohledu vývoje oboru metabolické chirurgie byla pozornost z hlediska metabolických změn primárně upřena na metody, jako je žaludeční bypass. Na přelomu tisíciletí přišly nové inovativní metody, které byly zpočátku považovány za čistě restriktivní s efektem na redukci hmotnosti.



Nástup metod jako například tubulizace žaludku (LSG) a následně studie, které se začaly těmito metodami zabývat, ukázaly, že kromě vlivů na hmotnost je zde i metabolický efekt. [19] Výsledky studií včetně metaanalýz ukazují, že remise diabetu po RYGB a LSG jsou porovnatelné. [20] Z hlediska dnešních znalostí tedy dříve restriktivně chápaná metoda tubulizace žaludku je dnes považována za metodu s metabolickými účinky. [21] Příspěvkem naší studie z roku 2016 [18], je potvrzení skutečnosti, že i metoda tubulizace žaludku (LGCP) má velmi dobré výsledky z hlediska sacharidového metabolismu a diabetu a to i v porovnání s metodou RYGB.

## **2.2 Enteroendokrinní systém: klíč k regulaci metabolismu**

### **2.2.1 Inkretinový systém**

Unger a Eisentraut [22] popsali v roce 1969 koncept enteroizolární osy, který odkazoval na spojení mezi střevem a pankreatickými ostrůvky. O něco později Creutzfeldt [23] tento koncept rozvinul s tím, že osa zahrnuje široké spektrum živin, hormonů a neurálních signálů ze střeva k beta buňkám pankreatu. Jedním z významných objevů v rámci pochopení funkce GIT jako orgánu významně ovlivňujícího metabolické funkce bylo zjištění, že po perorálním podání glukózy je zvýšení inzulínové sekrece výrazně vyšší než po intravenózním podání. Tento fenomén byl nazván inkretinovým efektem a hormony způsobující tento efekt inkretiny. [24]

### ***GLP-1 (Glukagon like peptide 1) a GIP (glucose dependent insulinotropic peptid)***

Inkretiny jsou produkovány buňkami gastrointestinálního traktu při kontaktu GIT s živinami, zejména sacharidy. [22] Z velké plejády GIT hormonů dva splňují kritéria pro definici inkretinů: glukóze závislý inzulínotropní polypeptid (GIP) a glukagonový polypeptid-1 (GLP-1). [25-27]

GLP-1 je produkován endokrinními L-buňkami v terminálním ileu a tračníku. GLP-1 indukuje sekreci a produkci inzulínu a bylo prokázáno, že má významnou úlohu v kontrole postprandiální glykemie. [28] GLP-1 má vliv na regulaci genů pankreatických beta buněk, dále podporuje proliferaci pankreatických beta buněk a inhibuje jejich apoptózu. [29-30] Kromě inkretinového účinku GLP-1 inhibuje sekreci glukagonu a vyprázdnění žaludku [31] a stimuluje glukoneogenezi v játrech, kosterním svalu a lipogenezi v tukové tkáni. [32] GIP je uvolňován endokrinními buňkami typu K, které jsou akumulovány v duodenu a proximálním jejunu v důsledku absorpce sacharidů a tuků. [28] GIP indukuje sekreci inzulínu zprostředkovanou glukózou, ale také stimuluje proliferaci beta buněk a inhibuje jejich apoptózu. [32]

Podle některých autorů představují GLP-1 a GIP přibližně 50 % stimulace sekrece inzulínu po jídle, což znamená, že narušení účinku inkretinů hraje důležitou roli ve vývoji DMT2. [33] Obezita a DMT2 jsou spojeny s oslabením funkce enteroinzulární osy, která je způsobena snížením kapacity inkretinů stimulovat sekreci inzulínu po požití jídla v důsledku jeho nadměrného

dlouhodobého příjmu. [26] Toto oslabení je patrně způsobeno snížením sekrece inkretinů v L a K buňkách, které bylo pozorováno v časných fázích DMT2. [34]

Existuje několik teorií, které se snaží vysvětlit mechanismy stojící za zlepšením glykemické kontroly po metabolických zákrocích. Z hlediska zlepšení metabolických parametrů jsou asi nejvíce prozkoumány mechanismy po provedených žaludečních bypasech. Kombinace restriktce žaludku s malabsorbčním obejitím duodena vedla k vytvoření dvou teorií vysvětlující účinek inkretinů při metabolických operacích. [35]

**Foregut hypothesis:** horní intestinální hypotéza, známá také jako foregut hypothesis, postulovala, že vlivem vyloučení duodena a proximálního jejunu z kontaktu s živinami dojde k snížení tvorby humorálního signálu, který negativně ovlivňuje homeostázu glukózy, a tím následně sníženou funkci inzulínu. [36] Podle této teorie by měl být nadprodukován anti-inkretinový faktor v duodenu pacientů s obezitou a DMT2, čímž se vyvažuje tvorba intestinálních inkretinů. [37] Teorie byla navržena Rubinem a Gagnerem [14], kteří na začátku nového milénia vyvinuli duodeno-jejunální bypass (DJB), což je metabolický zákrok, při kterém byl žaludek ponechán neporušený, ale stejné množství proximálního střeva jako v klasickém RYGB bylo obejito pomocí Roux-en-Y-gastro-jejuno-stomie. Tyto poznatky byly uplatněny jak v pokusech na potkanech, tak na humánních subjektech. [38] Nicméně předpokládané diabetogenní nebo anti-inkretinové gastrointestinální hormony dosud nebyly zjištěny. [39]

**Hindgut hypothesis:** při hledání odpovědi, co stojí za mechanismy zlepšení glykemií a remisí diabetu, byla vytvořena teorie dolní intestinální hypotézy (hindgut hypothesis). Základem této hypotézy byly výsledky za použití intestinálního bypassu (duodenum a jejunum). Při těchto bypasech dochází k zrychlenému dodávání živin do distálního střeva, které působí zvýšenou sekrecí GLP-1 a dalších inkretinů, což vedlo ke zlepšení glukózové homeostázy. [40-42] Zajímavé bylo, že závěry těchto výzkumných prací nebyly dávány do přímého vztahu ke ztrátám hmotnosti. [26]

V souvislosti s popisovanými mechanismy je třeba zmínit, že RYGB a BPD jsou dvě metabolické operace, které častěji vedou k normálním koncentracím plazmatické glukózy, inzulínu a glykovaného hemoglobinu u pacientů s diabetem a morbidní obezitou. [43] Po BPD se trávenina dostává přímo ze žaludku do ilea s následnými vysokými hladinami postprandiální sekrece GLP-1 v plazmě. [42] U RYGP je střevní bypass významně kratší než u BPD, nicméně, i když je vyloučen pouze krátký segment horního střeva, dochází k významnému zvýšení sekrece GLP-1. Výsledky studií pak ukazují na to, že pacienti, kteří podstoupili RYGB, vykazují zvýšený inkretinový efekt. [42, 44] Důkazy o platnosti teorie dolního střeva jsou podporovány i výsledky studií s „interpozicí ilea“. Při těchto metabolických experimentech byl segment ilea bohatý na

L buňky produkující GLP-1 chirurgicky přemístěn do proximálního střeva, blízko rozhraní duodena jejunu. Expozice vloženého ilea živinami vedla ke zvýšení posprandiální sekrece GLP-1 a ke zlepšení metabolických parametrů. [45]

### **Experimentální jejuno-ileální diverze a její vliv na inkretinový systém (příloha 7.3)**

S ohledem na poznatky zmíněné v předchozím oddíle jsme v letech 2015–2017 provedli klinickou intervenční studii JIDEP (Jejunal to Ileal Diversion Endoscopic Procedure), při které jsme provedli střevní jejuno-ileální diverzi. Na rozdíl od RYGB a BPD byl plně zachován žaludek (zachovaná sekrece Ghrelinu) a zároveň byla ponechána nutriční část duodena (metoda samotná je více rozebrána v kapitole 5.2.2). Nicméně, díky entero-entero anastomóze mezi jejunem a ileem došlo k zrychlení stimulace ilea derivací části tráveniny přímo do ilea (při zachování pasáže původní části střeva). Cílem tohoto experimentu byla rychlá stimulace ilea se zaměřením na inkretinový efekt a jeho dopad na pacienty s DMT2. Do studie jsme zařadili 10 pacientů (5 s diabetem a 5 bez diabetu). Výsledky byly poměrně překvapující – s výrazným poklesem glykémie, a to zvláště u diabetiků. Dále jsme zaznamenali i významně lepší odpověď inkretinového metabolismu na stimulaci pomocí Meal testu (Fresubin). Z výsledků Meal testu vyplývá, že v průběhu třech měsíců od zákroku došlo u všech pacientů ke zvýšení citlivosti na inzulin a GLP-1 ( $p < 0,05$ ). U pacientů s DMT2 došlo po šesti měsících od intervence k významnému poklesu glukózy (před operací  $9,8 \pm 3$  mmol/l následně  $5,8 \pm 2$  mmol/l –  $p < 0,01$ ) a glykovaného hemoglobinu (před operací  $7,8 \pm 1,2\%$  pak  $6,0 \pm 1,0\%$  –  $p < 0,05$ ). U 3 diabetických pacientů došlo po šesti měsících k normalizaci hladin glykémie jak nalačno, tak postprandiálně. Předběžné výsledky této studie ukazují, že zrychlení derivace potravy z duodena do ilea je významným stimulem pro uvolnění inkretinů, které se významně podílejí na regulaci glykémie. Souhrn změn je shrnut v tabulce č. 1.

**Tabulka č. 1 Změny v působcích regulujících glukozovou homeostázu po stimulaci Meal testem u pacientů po jejuno-ileální diverzi. Výsledky zahrnují sledování v čase 4 a 6 měsíců (Machytka 2017).**

Analyt	AUC Baseline	AUC 2 měsíce	P value*	AUC 6 měsíců	P value*
Glukóza (mmol/L)	1161.12 (509.21)	971.93	0.07	894.17	0.008 <sup>†</sup>
C-Peptid (pmol/L)	170521.12	140170.25	0.03 <sup>†</sup>	140613.58	0.16
Inzulin (pmol/L)	78256.39	44497.21	0.004 <sup>†</sup>	49223.00	0.004 <sup>†</sup>
GLP-1 (pmol/L)	2371.93	3693.51	0.05 <sup>†</sup>	1618.71	1.0
GIP (pmol/L)	7878.71	5271.04	0.02 <sup>†</sup>	6707.98	0.36
Ghrelin aktivní (pmol/L)	1978.94	2188.28	0.5	2347.86	0.13
PYY	4334.90	8323.86	0.008 <sup>†</sup>	7760.53	0.008 <sup>†</sup>

\*Wilcoxon signed rank test. <sup>†</sup>statisticky významný vůči předoperační hodnotě - Baseline. AUC = plocha pod křivkou; PYY = peptid YY.

Teorie dolního a horního střeva jsou diskutovány více než 15 let. Je zajímavé, že zvýšení sekrece GLP-1 po jídle nebylo prokázáno po žaludeční bandáži (čistě restriktivní výkon), při které nedochází k modifikaci gastrointestinálního traktu a má tedy méně intenzivní účinek na DMT2. [46, 47] Podobně LSG byla dlouhodobě považována za restriktivní operaci bez vlivu na hormony GIT. Ukázalo se však, že i LSG vede k rychlému zlepšení glukózové homeostázy následované významnými změnami v hladinách gastrointestinálních hormonů – podobných těm, které byly pozorovány po RYGB: snížení sekrece Ghrelinu a zvýšení produkce GLP-1. Snížená sekrece Ghrelinu může být vysvětlena resekci gastrického fundus, ale příčina zvýšené produkce GLP-1 zůstává neobjasněna. Možným vysvětlením může být, že uvolňování GLP-1 je spuštěno nejen přímým kontaktem distálních L buněk s přijímanou potravou, ale také proximálními nutričními signály, např. zvýšením sekrece cholecystokininu (CCK). Pravděpodobně ani horní ani dolní intestinální hypotéza nemůže plně vysvětlit zlepšení glukózové homeostázy. To by mohlo ukazovat, že klíčem k pochopení zlepšení glukózové homeostázy bude rovnováha signálů mezi hormony horního GIT (Ghrelin, CCK) a hormony dolního GIT (GLP-1, PYY). [48] S největší pravděpodobností se jedná o složitější regulační mechanismy, než jsme v posledních době předpokládali. V tomto ohledu je v posledních letech zvýšená pozornost věnována možné funkci žlučových kyselin a střevní mikroflóry. Nicméně studií k této problematice je zatím málo.

### 2.2.2 Hormony GIT regulující příjem potravy

Kromě inkretinových drah jsou v poslední době zmiňovány i další vlivy, které by mohly být klíčem k pochopení metabolických dopadů bariatrických operací na organismus. Těmito faktory jsou bezesporu hormony GIT, adipokiny, vzestup energetického výdeje po provedeném zákroku, změny ve střevním mikrobiomu a metabolismu žlučových kyselin. Gastrointestinální trakt uvolňuje více než 20 různých regulačních peptidových hormonů, které ovlivňují řadu fyziologických procesů. Hormony GIT působí na tkáně, jako jsou žlázy s vnější sekrecí, hladké svalstvo, a zároveň i na nervový systém. [49] Uvolňování hormonů zažívacího traktu, jako je Ghrelin, CCK, PYY, GLP-1 a oxyntomodulin (OXM), je stimulováno distenzí žaludku a interakcemi mezi živinami a lumenální stěnou GIT. [50, 51]

Střevní hormony mohou být jednou z příčin krátkodobých pocitů sytosti i hladu. [52] Tyto peptidy se podílejí na poklesu příjmu potravy snížením orexigenních a zvýšením anorexigenních signálů v hypotalamu. [53, 54] Vstup živin do duodena a jejunu aktivuje takzvané „duodenální a jejunální brzdy“. Jedná se o mechanismy negativní zpětné vazby zprostředkované hormony GIT, které ovlivňují funkci proximálních částí gastrointestinálního traktu. [55] Aktivace těchto zpětnovazebních mechanismů má za následek snížení příjmu potravy a inhibici pocitu hladu, pravděpodobně částečně inhibicí vyprazdňování žaludku (čímž přispívá k prodloužené žaludeční

distenze). [56-58] Více distálně v zažívacím traktu je pak popisována tzv. „ileální brzda“, zpětnovazebný mechanismus, který vede k inhibici proximální gastrointestinální motility a sekrece. Studie na zvířatech a na člověku ukazují, že aktivace ileální brzdě lokální perfuzí živinami zvyšuje pocit sytosti a snižuje příjem potravy ad libitum. [59, 60]

### ***PYY – Peptide tyrosine tyrosin***

PYY je stejně jako GLP-1 produkován enteroendokrinními buňkami typu L v distální části ilea a colon. Primární izoforma PYY<sub>1-36</sub> je enzymem dipeptyl-peptidazou IV (DPP-IV) konvertována na PYY 3-36, který pak působí na Y2 receptor hypotalamu jako signál sytosti. [53] Kromě této úlohy je známo, že PYY má další účinky, jako je například zpomalení vyprazdňování žaludku a ovlivnění motility tlustého střeva. [61] V již zmiňované studii PJD (Partial Jejunal Diversion), ve které jsme provedli jejuno-ileální diverzi, jsme kromě změn v hladinách GLP-1 zaznamenali i významně lepší odpověď PYY<sub>3-36</sub> na stimulaci Fresubinem (tabulka č. 1). Díky provedené anastomóze se potrava dostala do ilea ve výrazně kratším čase oproti původnímu stavu před operací. Spolu s nárůstem PYY jsme zaznamenali i nárůst GLP-1. Tato pozorování jsou v souladu s některými pracemi, které byly v uplynulých letech publikovány. V případě izoformy PYY<sub>3-36</sub> se ukázalo, že vyvolává nárůst postprandiální glykémie a odpověď na inzulín. Co je však zajímavé, nejsou důkazy o vlivu tohoto peptidu při normoglykémii na lačno. [62] PYY tedy svým účinkem působí jednak jako endokrinní ileální brzda při příjmu potravy [63], a zároveň i jako jeden z regulátorů produkovaných GIT při příjmu potravy. [64]

### ***Ghrelin***

Jedním z neznámějších hormonů GIT stimulujících chuť k jídlu je Ghrelin. Tento peptid je produkován převážně v X buňkách žaludečního fundu. Biologicky aktivní forma má silný orexigenní efekt na periferní i centrální nervové dráhy. [65] Kromě toho ghrelin pravděpodobně moduluje funkci slinivky břišní a podílí se na regulaci energetické rovnováhy a homeostázy glukózy. [66] Ghrelin má přinejmenším dvě různé formy: acylovanou (aktivní) a neacylovanou. [67] Na základě experimentálních studií se předpokládá, že acylovaný Ghrelin má výraznější účinek na stimulaci chuti k jídlu. Hladiny Ghrelinu stoupají s prodlouženým hladověním a výrazně klesají po příjmu potravy. Vyjádříme-li to obecně, z těchto důvodů dochází ke známému jevu, kdy redukce hmotnosti při pouhém omezení příjmu kalorií zvyšuje hladinu acylovaného Ghrelinu. Tento jev se může významně podílet na dlouhodobě špatné účinnosti dietoterapie při léčbě obezity.

Zlomovou prací z hlediska pochopení mechanismu účinku Ghrelinu byly studie Cummingse,

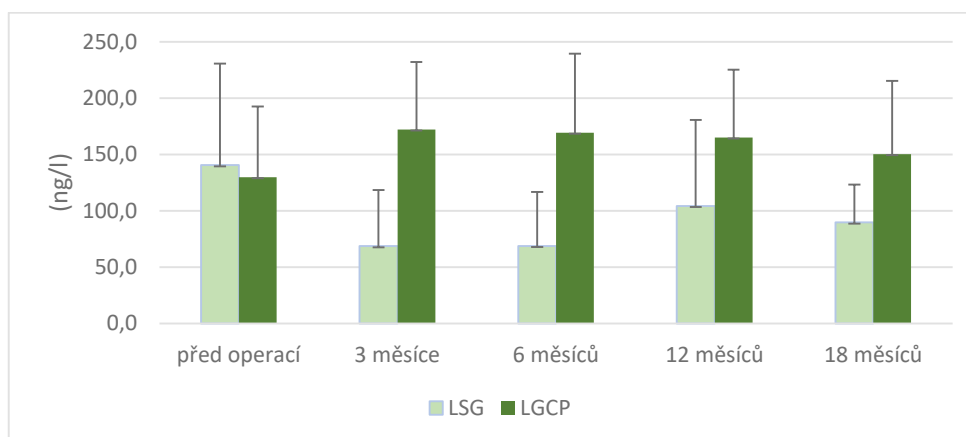
ve kterých prokázal, že na rozdíl od kontrolních neoperovaných osob dochází u osob podstupujících RYGB k smazání výkyvů hladin Ghrelinu v čase před a po příjmu potravy. [68, 69] Tyto a podobné studie [70, 71] poukázaly na to, že s ohledem na orexigenní účinky Ghrelinu je z hlediska podpory a udržení redukce hmotnosti (a tím ovlivnění příjmu potravy), důležité vyřazení kontaktu tráveniny se sliznicí obsahující chemosenzitivní buňky s produkcí Ghrelinu. Krátkodobé a dlouhodobé účinky bariatrické chirurgie v souvislosti s hladinami Ghrelinu jsou ještě stále ne zcela úplně jasné. Zdá se, že různé typy bariatrických operací mají rozdílné důsledky pro produkci Ghrelinu, pravděpodobně v souvislosti s rozdílnými anatomickými změnami, které ovlivňují délku a velikost kontaktu nutrientů se sliznicí fundu žaludku, kde se predominantně X buňky vyskytují.

### **Změny v hladinách Ghrelinu po restričních operacích (příloha 7.3-7.5)**

Okolo roku 2010 se objevila nová restriční bariatrická metoda – gastrická plikace žaludku (LGCP). Na rozdíl od tubulizace při ní nedochází k odstranění části žaludku. Žaludek je pomocí chirurgické techniky zavinut, sešit a žaludeční tkáň s chemo-senzitivními buňkami tak zůstává součástí žaludku. Na rozdíl od RYGB, při které je fundus žaludku zcela mimo pasáž tráveniny, u plikace je sice fundus zavinut, nicméně na něj mohou působit mechanické vlivy.

V roce 2014–2016 jsme provedli intervenční srovnávací studii, ve které jsme sledovali změnu hladin Ghrelinu u pacientů s LSG a pacientů s LGCP. [72] Ve skupině s provedenou LSG došlo očekávaně k významnému poklesu plazmatické koncentrace Ghrelinu, která se postupně v čase zvyšovala, ale nedosáhla původních hodnot ani po 18 měsících od zákroku. Jinak tomu bylo ve skupině pacientů po LGCP. Oproti předoperačním hodnotám došlo k zvýšení hladin Ghrelinu již po třech měsících. Přes rozdílné hladiny Ghrelinu u obou skupin došlo k signifikantnímu poklesu hmotnosti, a to jak u skupiny po LSG o 33,7 kg, tak u skupiny po LGCP o 25,9 kg po osmnácti měsících. Tato zjištění jsou zajímavá i z pohledu stimulace chuti k jídlu v souvislosti se změnami koncentrací hladin Ghrelinu. U obou skupin jsme zjišťovali změny v jídelních zvyklostech a chutí k jídlu. Předpokládali jsme, že u skupiny s plikací žaludku bude docházet k zvýšení chutí k jídlu a navýšení energetického příjmu, nicméně výsledky byly, i přes významné zvýšení hladin Ghrelinu, nevýznamné. Výsledky šetření u obou skupin, a to jak s LSG, tak LGCP, byly z hlediska změn jídelního chování a chutí k jídlu porovnatelné.

**Graf 2 Srovnání sérových hladin acylovaného Ghrelinu u pacientů podstupujících metodu LSG (84 osob) a LGCP (43 osob). Sledování bylo v délce 18 měsíců (Bužga 2017)**



Obdobné kolísání hladin Ghrelinu bylo zaznamenáno i v jiných studiích. Nicméně tyto studie intervenovaly pacienty pomocí konvenčních metod bez chirurgických manipulací se žaludkem. [73, 74] Někteří autoři předpokládají, že vzestup plazmatické hladiny Ghrelinu po předchozím poklesu by mohl být díky zvýšené produkci Ghrelinu v duodenu, ileu a tlustém střevu. [75] V tomto ohledu k velmi zajímavým výsledkům došla studie Casajonové a kol. z roku 2017. [76] Při srovnání RYGB s LSG a LGCP došlo po dvanácti měsících k významnému vzestupu Ghrelinu pouze ve skupině RYGB. Ve skupinách s LSG a LGCP byly hladiny Ghrelinu po dvanácti měsících od operace prakticky shodné, a dokonce nižší než u RYGB. [76]

Dle některých autorů by se mohlo zdát, že LGCP má podobný efekt jako klasická terapie dietou. [77] Nicméně je nesporné, a to nejen na základě našich výzkumů, že má i metabolický dopad [78] a přes zvýšení hladin Ghrelinu dochází k dlouhodobé redukci hmotnosti. Na druhou stranu: restrikce jen dietou vede ke změnám Ghrelinu, které jsou pro udržení hmotnosti nevýhodné. Některé studie ukazují, že u osob s normální hmotností po její redukci stoupá i hladina Ghrelinu. Podobně stoupá i po redukci hmotnosti u obézních pacientů, i když tyto osoby zůstávají v pásmu nadváhy. [79] Není bez zajímavosti, že plazmatické hladiny Ghrelinu jsou zvýšeny u osob, které se pokoušejí často záměrně zhubnout, ale nejsou schopny si tuto redukci hmotnosti udržet. [80] Naproti tomu výhodou chirurgické manipulace se žaludkem je pak dlouhodobý efekt na redukci hmotnosti i přes zvýšení hladiny Ghrelinu.

#### **Změny v hladinách Ghrelinu po endoskopickém zavedení intragastrického balónu (příloha 7.6)**

Kromě chirurgické intervence jsme se zabývali změnami hladin Ghrelinu u specifické skupiny pacientů, a to se zavedeným intragastrickým balónem. Tento typ zákroku je z pohledu Ghrelinu zajímavý v tom, že nedochází k zásahu do stěny žaludku, a přitom se vytváří poměrně velká restrikce na dobu minimálně šesti měsíců (balóny typu Orbera) [81], v případě balónu typu

SPATZ v délce dvanácti měsíců. [82] V našem souboru 22 pacientů z roku 2014 intervenovaných balónem typu Orbera docházelo k poměrně strmému vzestupu hladin Ghrelinu. I přes vzestup Ghrelinu byla průměrná redukce hmotnosti během šesti měsíců 18 kilogramů.

Studii, ve kterých by byly studovány hladiny Ghrelinu v souvislosti s implantací intragastrických balónů (IGB) je poměrně málo. Výsledky shrnul ve svém přehledu z roku 2016 Kim. [83] Za posledních patnáct let bylo publikováno jen devět prací, přičemž dvanácti měsíční sledování bylo zkoumáno jen ve třech studiích. Přehled těchto studií je včetně naší provedené studie z roku 2014 s IGB Medsil v tabulce č 2. Je třeba poznamenat, že naše pozorování u gastrických balónů jsou, na rozdíl od chirurgických intervencí, u většiny balónů omezena jen na délku šesti měsíců, po níž je třeba balón odstranit. Je otázkou, jak se koncentrace Ghrelinu vyvíjejí v období po explantaci. [83] Dle autorů, kteří pacienty sledovali i v období šesti měsíců po explantaci balónu, dochází k poklesu koncentrace Ghrelinu.

**Tabulka č. 2: Přehled dostupných studií sledujících plazmatické hladiny Ghrelinu s implantací intragastrického balónu (Kim 2016)**

Author	Baloon	Weight loss 6 months	baseline	after 3 months	after 6 months	after 12 months
Wroblewski et al. 2016	Orbera	15,5 %EWL	577,9	548,9	512,9	453,3
Mathus-Vliegen et al. 2014	Orbera	17,4±7,8	722,3±151	791,5±239	743±115,2	N/A
Fuller et al. 2013	N/A	14,2%EWL	414,1	448	452,4	379,4
Bužga et al. 2014	Medsil	18,4±8,2	240,5±101,5	378,1±155,8	335,8±149,2	N/A
Mohamed Amin et al 2014	Orbera		771,1	786,1	772,7	
Nikolic et al. 2011	Orbera	N/A	958,3	1346	1050	922,6
Konopko-Zubryczka 2009	Orbera	17,1±8,0	621,9±182,4	903,9±237	N/A	N/A
Martinez-Brocca et al. 2007	Orbera	12,7±5,6	934,4±199,2	947,1±195,1	N/A	N/A
Mion et al. 2005	Orbera	8,7	3,2±0,4	N/A	1,9±0,1	N/A

*%EWL – procento ztráty nadhmotnosti, N/A – data chybí*

Z jakého důvodu dochází k nárůstu a pak poklesu hladin Ghrelinu není zatím plně vysvětleno. Na základě recentních studií se zdá, že hypotalamická centra vnímají sníženou dostupnost potravy a rychlou ztrátu tělesné hmotnosti během restriktivní diety jako formu negativní energetické bilance a podle toho reagují zapojením neuroendokrinního systému Ghrelinu ve snaze zabránit dalšímu hubnutí. [84] Tato hypotéza by mohla vysvětlovat i nárůst hladin Ghrelinu, který jsme pozorovali spolu s dramatickým poklesem hmotnosti ve studiích, ve kterých jsme intervenovali jak chirurgickými, tak endoskopickými metodami. V naší studii za použití intragastrického balónu (IGB) z roku 2014 jsme pozorovali zvýšení hladiny Ghrelinu s vrcholem ve třetím měsíci po implantaci IGB a s následným poklesem k hladinám před implantací. K podobným výsledkům docházeli i další autoři intervenující pomocí intragastrických balónů. [83] Zde je třeba poznamenat, že v naší balónové studii byly měřeny hladiny celkového Ghrelinu, podobně jak je tomu ve většině studií.



Dle recentních poznatků jsou účinky celkového Ghrelinu na stimulaci hladu sporné. Je možné, že omezení v příjmu energie zvýší pouze hladinu koncentrace aktivního Ghrelinu, které se nemusí odrazit přímo do celkové koncentrace Ghrelinu. [74, 85] Na druhou stranu omezení příjmu tuku způsobené dietou, spolu s omezeným příjmem energie a s tím související zvýšení obsahu bílkovin a sacharidů v potravě, by mohly zabránit nárůstu Ghrelinu způsobenému ztrátou hmotnosti a negativní energetickou rovnováhou s nízkou hladinou Ghrelinu. [86-88] Pozorované absence dalšího zvýšení hladin Ghrelinu jsou pro pacienty krátkodobým přínosem, neboť zvýšené hladiny Ghrelinu po ztrátě hmotnosti, které byly pozorovány u pacientů intervenovaných jen dietou, byly příčinou zvýšené chuti k jídlu. [85] Na druhou stranu: je známo, že během dvanácti měsíců po vytažení balónu dochází k opětovnému nárůstu hmotnosti až na skoro původní hodnoty hmotnosti. [89, 90] Otázkou pro další výzkum zůstává, co za opětovným nárůstem hmotnosti stojí. Patrně se zde nejedná jen o vliv Ghrelinu. Jedním z faktorů není jen odstranění restriktivní bariéry v žaludku, ale i změna stravy s návratem k zvýšenému příjmu bílkovin a tuků, ve které nezanedbatelnou roli hrají i sociální a behaviorální vlivy.

### **2.3 Vybrané cytokiny FGF rodiny jako nové regulátory metabolických funkcí**

Růstové faktory – FGF (Fibroblast growth factors) tvoří rodinu signálních proteinů, které jsou produkovány různými buňkami těla a které ovlivňují celou řadu buněčných procesů včetně metabolismu. Jejich značení se klasifikuje jako FGF1 - FGF23. FGF mají svou funkci jak v parakrinní, tak i intrakrinní a endokrinní signalizaci. Parakrinně FGF působí zvláště při obnově a tvorbě buněk. Z endokrinního hlediska mají FGF cytokiny podobný účinek jako hormony, a to zvláště na metabolické funkce. Na rozdíl od předchozích účinků, intrakrinně působí tyto molekuly jako intracelulární signály zvláště v neuronech. [91]

Mezi endokrinně působící FGF molekuly patří FGF15/19, FGF21 a FGF23. Je zajímavé, že většina FGF cytokinů má jak proliferační, tak i metabolický efekt. Jednou z velmi studovaných molekul této rodiny je FGF21. Studie z posledních let ukazují, že se jedná o jedinečný cytokin, který má důležité metabolické účinky, nicméně nepůsobí proliferačně. Je produkován v několika typech tkání, a to hepatální (hepatokin), svalové (myokin) a tukové (adipokin) tkáni.

#### **2.3.1 FGF21 – Fibroblast growth factor 21**

Fibroblast growth factor 21 (FGF 21) byl poprvé identifikován v roce 2000. [92] Z největší části je exprimován v játrech. Exprese hepatického FGF21 je pravděpodobně aktivována během hladovění skrze aktivaci PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor), a to díky neesterifikovaným mastným kyselinám uvolňovaným z adipocytů a vychytávaných hepatocyty. [93] Ve studii na knokautovaných myších Hotta a spol. prokázali inhibiční vliv FGF21 na lipolýzu.

[94] Je zajímavé, že nízkosacharidová, ketogenní dieta s velkým podílem tuků vede k významnému vzrůstu exprese hepatálního FGF21. Zlepšení inzulínové senzitivity v bílé tukové tkáni u knokautovaných myší na ketogenní dietě ukazuje na regulační úlohu FGF21 na adipocyty při adaptaci na malnutrici spojenou s nízkosacharidovou dietou. [95] Co se ukazuje být nesporně zajímavé, je kromě vlivu hladovění a ketogenní diety i vliv různých typů stresu na expresi FGF21. Hepatální FGF21 se pravděpodobně uplatňuje jako významný stresový metabolický regulátor. [96]

FGF21 jako produkt jaterní a tukové tkáně má důležitou roli v příjmu potravy a energetickém výdeji. [97] Ukazuje se, že tento cytokin hraje zprostředkovací roli v metabolické odpovědi na hladovění. [98] FGF21 zlepšuje inzulínovou senzitivitu, má vliv na pokles koncentrace triacylglycerolů a má pozitivní vliv u obézních pacientů s hyperglykemií a hyperlipidemií. [99] FGF21 zprostředkovává jako mediátor glukagonu regulaci glukózového a lipidového metabolismu [100] a mohl by být nezávislým prediktorem metabolického syndromu u dospělých [101], ne však u dětí. [102]

#### ***Hodnocení FGF 21 v humánních intervenčních studiích***

Většina poznatků o FGF21 pochází z pokusů na animálním modelu. Prací, které by se zabývaly humánními studiemi, není dosud mnoho. Ve studii Heilbronna a kol. [103] docházelo k vzestupům v hladinách FGF21 po vysokoenergetickém přejídání a u pokusných osob s podáním fruktózy. [104] U obézních dětí, které podstoupily redukci hmotnosti cvičením a dietou došlo k poklesu hladin FGF21. [105] Na druhou stranu: nedošlo ke změnám v hladinách u dospělých po nasazení ketogenních diet. [106] Až na výjimky se studie na lidech prováděly konzervativními intervenčními metodami (diety).

#### ***FGF 21 v bariatrických studiích (příloha 7.5-6)***

Jen několik studií intervenovalo obézní pacienty bariatrickými metodami. [107] V naší studii Medsil jsme sledovali plazmatické hladiny FGF21 a FGF19 u bariatrických pacientů intervenovaných intragastrickým balónem. V této studii bylo intervenováno 22 vysoce obézních osob s BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>. Po šestiměsíční intervenci došlo k redukci hmotnosti o 20 kilogramů. Intervence probíhala bez striktně doporučené diety, tedy bez omezení tuků a cukrů. Pozoruhodné je, že z hlediska plazmatických hladin FGF21 došlo k signifikantnímu poklesu, na druhou stranu nedošlo k významné změně v dalších parametrech, jako bylo lipidové spektrum (celkový cholesterol, HDL a LDL cholesterol, TGC) a glykémie.

Limitem naší studie byla kromě jiného délka sledování. Změny v poklesu FGF 21 jsme zaznamenali až na konci měření – a to v šestém měsíci. Je otázka, jak probíhají změny u bariatrických pacientů po dlouhodobé intervenci. V současné době nemáme k dispozici

rozsáhlé soubory dat, výzkumných prací s humánními subjekty je na toto téma omezené množství. Přehled změn cytokinů a hormonů tukové tkáně ve studii Medsil jsou shrnuty v tabulce č. 3.

**Tabulka 3. Přehled změn hladin cytokinů tukové tkáně a GIT při 6 měsíční intervenci intragastrickým balónem Medsil. (Bužga 2014)**

N = 22	Před implantací	3 měsíce	6 měsíců	p-value
Leptin (µg/L)	30.4 ± 17.2 (6.9-54.5)	18.2 ± 15.8 (5.7-50.7)	14.9 ± 15.5 (4.7-50.3)	< 0.001
Adiponectin (mg/L)	17.9 ± 9.0 (7.0-33.5)	16.9 ± 9.1 (7.0-42.8)	20.5 ± 10.2 (5.8-36.2)	0.285
FGF 19 (ng/L)	148.7 ± 132.3 (42.3-621.0)	188.4 ± 78.9 (60.1-344.0)	173.6 ± 73.4 (86.8-340.6)	0.111
FGF 21(ng/L)	68.2 ± 48.1 (6.0-151.9)	68.9 ± 62.8 (3.8-231.7)	49.9 ± 56.8 (3.0-204.0)	< 0.002
ANGPTL 3 (µg/L)	295.9 ± 75.8 (174.0-470.0)	286.3 ± 82.6 (132.0-417.0)	346.1 ± 99.1 (122.0-498.0)	0.163
ANGPTL 4 (µg/L)	82.4 ± 20.7 (55.7-131.0)	78.1 ± 19.1 (51.1-108.3)	87.7 ± 29.6 (34.7-141.2)	0.578

*Hodnoty jsou uváděny jako průměr a směrodatná odchylka. P-values vyjadřuje signifikanci rozdílu mezi hodnotami před implantací balónu a 6 měsíců s implantovaným balónem (F-test).*

### 2.3.2 FGF19 – Fibroblast growth factor 19

Kromě FGF 21 jsme v již zmiňované studii Medsil sledovali i FGF 19. V současné době je známo, že FGF 19 je exprimován v enterocytech ilea, kde je indukován skrze receptor FXR (the nuclear receptor farnesoid X receptor) jako odpověď na postprandiální zpětné vstřebávání žlučových kyselin. [108] Po vstupu do portální cirkulace působí FGF19 na játra, kde působí na potlačení syntézy žlučových kyselin a glukoneogeneze a zároveň jako podpora syntézy glykogenu a bílkovin. [109] Není bez zajímavosti, že FGF19 a FGF21 mají podobné, silné účinky na metabolismus. [92] Transgenní nadměrná exprese nebo exogenní podávání FGF19 či FGF21 obézním hlodavcům zvyšuje energetický výdej, a to bez snížení příjmu potravy, zlepšují citlivost na inzulín, reversně působí na steatózu jater a snižují koncentrace cirkulujících i jaterních triacylglyceridů a cholesterolu. [110, 111]

V případě naší intervence pomocí intragastrického balónu nedošlo k signifikantním změnám, i když z hlediska trendu mediánu nastalo mírné zvýšení. Z hlediska mechanismu účinku FGF19 je v souladu s našimi pozorováními podstatná skutečnost, že v jiných bariatrických studiích se hladina FGF19 významně zvýšila po tubulizaci žaludku nebo RYGB, ale ne po dietou indukovaném snížení hmotnosti. Několik studií uvádí zvýšené úrovně FGF19 po RYGB [112] nebo LSG [113], ale ne po dietě [114] nebo žaludeční bandáži. [115] Naše pozorování toto mohou potvrdit, v naší studii jsme použili intragastrický balón, který je čistě restriktivní metodou s nižšími váhovými

úbytky, a to zvláště v porovnání s chirurgickými metodami.

Pravděpodobným vysvětlením rozdílných hladin FGF19 po různých intervencích by mohla být skutečnost, že tento cytokin je enterokinem, který má kontrolní funkci v rámci žlučových kyselin a intermediárního metabolismu. [92] Nicméně s ohledem na malý počet studií spíše otázky nad přesnými mechanismy přibývají, než by byly uspokojivě vysvětleny. Zvláště důležité budou pro pochopení mechanismů působení FGF cytokinů další humánní studie s porovnáním různými intervenčních metod.

## **2.4 Kalciofosfátový metabolismus a kostní denzita po bariatrických výkonech**

Bariatrická chirurgie však neovlivňuje jen metabolismus tuků a cukrů. Vzhledem k možnému využití i u méně obézních pacientů [116] je třeba prozkoumat také její vliv na ostatní systémy. Ukazuje se, že jednou z problematických oblastí může být i metabolismus kosti.

### ***Rané studie dopadu bariatrické léčby na skelet***

Obavy o kostní zdraví byly založeny na starších studiích s pacienty po gastrektomii, které prokázaly vysokou prevalenci osteoporózy a zvýšené riziko zlomenin, i když nebylo jasné, zda se šlo o důsledek operace, nebo o důsledek základních komorbidit pacientů. [117, 118] V průběhu 80. let minulého století výsledky animálních pokusů s gastrektomií prokázaly po tomto výkonu malabsorpci vápníku, sekundární hyperparatyreózu a postupnou ztrátu kostní hmoty. [119] To vedlo k myšlence, že chirurgické manipulace se střevem přímo ovlivňují metabolismus kostí. Kromě toho, jejunoileální bypass a biliopankreatická diverze byly spojeny s významnou ztrátou kostní hmoty [120, 121] a histomorfometrickými změnami v trabekulární kosti. [122, 123]

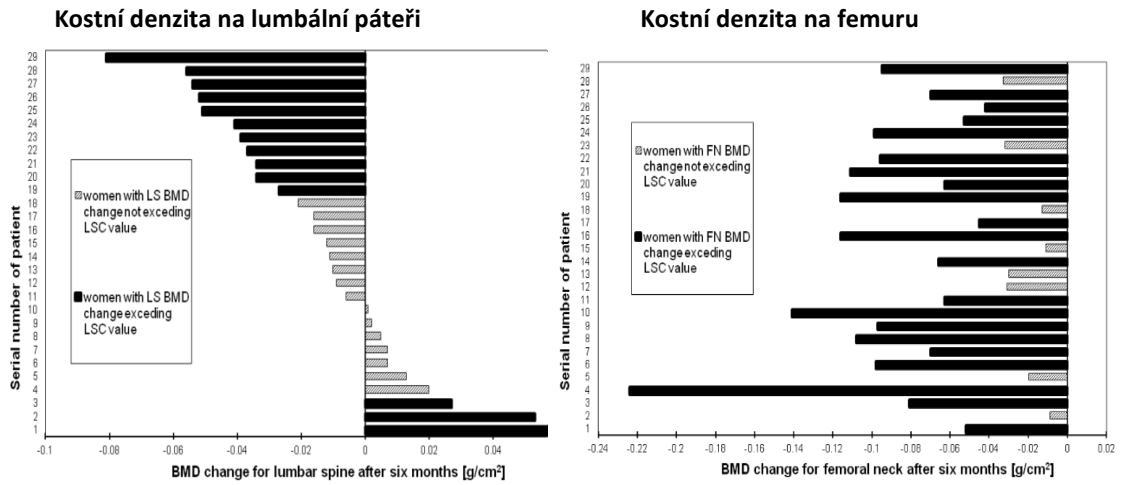
Klinických studií, které se zabývaly vlivem bariatrických operací na skelet, bylo do současné doby provedeno několik desítek. Nicméně ve většině studií byl jako operační metoda zvolen RYGB. K novým a v dnešní době populárním metodám (jako například tubulizace žaludku) nejsou zatím v dostatečném počtu data, a to zvláště z longitudinálních studií. Většina studií sledovala pacienty v délce šesti maximálně dvanácti měsíců. Jen několik studií je v délce více jak pěti let. Díky tomu mám z hlediska dopadů na skelet v rámci bariatrických metod data, která v souladu s animálními pokusy potvrzují negativní vliv na skelet.

#### **2.4.1 Vliv redukce tělesné hmotnosti na kostní denzitu (příloha 7.7-7.11)**

Zlatým standardem pro měření kostní denzity je rentgenová kostní dvoufotonová denzitometrie (DXA). Brzy po jejím zavedení do praxe začalo být zřejmé, že kostní denzita negativně koreluje s body mass indexem (BMI) – nízký BMI je významným rizikovým faktorem osteoporózy [124] [125]. Tato korelace je patrná především u postmenopauzálních [126], ale



**Obrázek 1 Hodnoty kostní denzity (BMD – Bone mineral denzity) na páteři a krčku femuru ve studii 29 premenopauzálních žen intervenovaných tubulizací žaludku (LSG). (Pluskiewicz 2012)**



Změny v BMD hodnoceny ve směrodatných odchylkách od referenční hodnoty pro stejně starou, zdravou populaci žen.

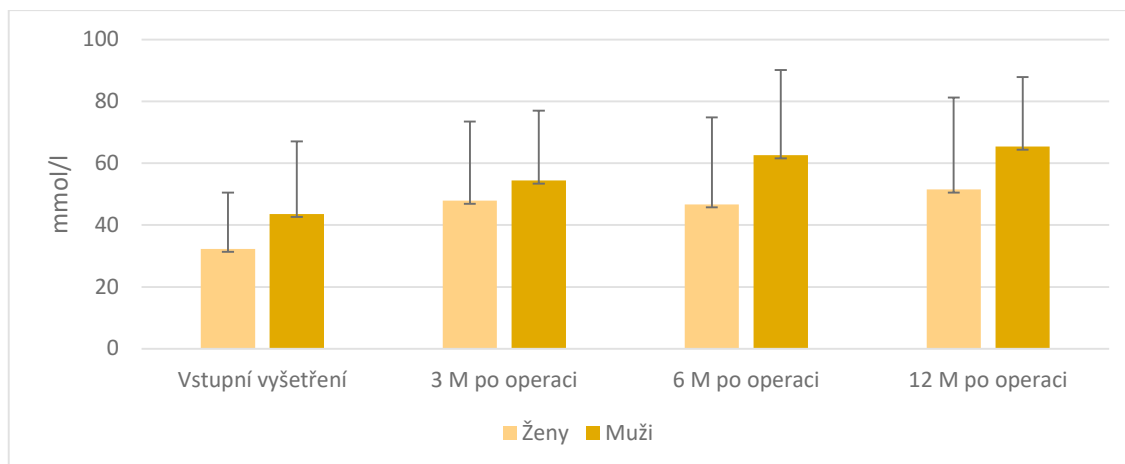
#### 2.4.2 Vliv LSG na Vitamin D a kostní denzitu (příloha 7.9; 7.11-12)

##### Plazmatické hladiny vitamínu D po LSG

Z údajů v posledních letech je zřejmé, že existuje inverzní asociace mezi hladinami vitamínu D vyjádřeným plazmatickými hladinami 25-hydroxy-vitamínu D (25(OH)D) a obezitou. [137, 138] [139] Koncentrace vitamínu D jsou z 80 % až 90 % spojovány se syntézou v kůži, nicméně, syntéza indukovaná slunečním zářením se značně liší s pigmentací kůže, dobu strávenou mimo uzavřené prostory, oblečením, použití opalovacích krémů, zeměpisnou šířkou, ročním obdobím, a dalších faktorech. Údaje z posledních let však naznačují, že vliv UVB záření na syntézu vitamínu D může být jen z cca 25 %. Zdá se, že příjem vitamínu D potravou má daleko větší význam než se dříve usuzovalo. [140]

Deficity vitamínu D se jak z lokálního, tak i globálního hlediska ukazují jako závažný problém. Zvláště v populacích, které jsou ohroženy sníženým slunečním svitem jsou popisovány poměrně velké deficity vitamínu D. S ohledem na životní styl a výživu se předpokládá, že jednou ze skupin ohrožených chronickými deficity vitamínu D jsou i obézní pacienti. V našem centru jsme provedli v rámci bariatrických metod měření 25(OH)D. Ve studii 54 vysoce obézních osob jsme našli na poměrně závažné deficity sérových hladin vitamínu D. U některých jedinců byla předoperační plazmatická hladina vitamínu D jen 8 nmol/l. Po redukci hmotnosti metodou tubulizace žaludku došlo k zvýšení hladin vitamínu D, nicméně jen 25 % ze sledovaného souboru osob dosáhlo optimálních hladin. Průběh změn jsou zachyceny v grafu č. 3.

**Graf č. 3: Plazmatické hladiny vitamínu D u 54 osob po LSG intervenovaných v letech 2013-2015. (Nykonenko 2016)**



Nižší koncentrace v séru 25 (OH) D mají souvislost s vyšší BMI. [138] Pereira-Santos a kol. v nedávné metaanalýze (n = 65 445) prokázali, že prevalenci deficitu vitamínu D je o 35% vyšší u obézních jedinců ve srovnání s osobami v populaci s dostatečnou výživou a příjmem vitamínu D. [139] Mimoto, obezita způsobená nedostatkem vitamínu D je spojena se zvýšeným rizikem zánětu indukujícím obezitu, inzulinové rezistence, dyslipidemie a obezitou souvisejících onemocnění (např. metabolický syndrom, diabetes, kardiovaskulární onemocnění). [141, 142] Recentní studie také prokázaly, že pokles objemu tukové tkáně je spojen s proporcionálním nárůstem cirkulující hladiny vitamínu D. [143, 138] Výsledky našich šetření i recentních studií však ukazují, že nárůst hladin vitamínu D je i přesto nedostatečný a po zastavení redukce hmotnosti, která ve většině případů kulminuje okolo 12 měsíců po operačním zákroku, dále nedochází k dalšímu zvýšení hladiny vitamínu D. Naše výsledky i závěry podobných recentních studií ukazují na důležitost suplementace vitamínem D u bariatrických pacientů a to z dlouhodobého hlediska.

#### **Plazmatické hladiny vitamínu D, vápníku a kostní denzita po LSG**

Dalším výstupem z našich studií bylo hodnocení hladin vitamínu D, kostní denzity a celkové koncentrace vápníku u 25 obézních mužů podstupujících LSG. Bez ohledu na to, že všichni muži měli nízké hladiny vitamínu D v séru (a to jak před zákrokem, tak po něm), celková koncentrace vápníku byla v normálním rozsahu na začátku pozorování i v pooperačním období. Nalezli jsme negativní korelace mezi hladinou vápníku a nízkou BMD měřené na proximálním femuru i páteři (FN BMD a TH BMD). Tento jev není zatím úplně vysvětlitelný a nebyl zatím popsán dalšími autory. S ohledem na dramatické změny v kostní absorpci a novotvorbě, kterou jsme měřili v panelu kostních markerů, může jít o zvýšenou resorpci vápníku z kostní tkáně.

Změny v obratu kostních markerů a kostní denzity jsme však nezaznamenali jen u skupiny 25 mužů, ale i v dalších dvou studiích zaměřených na kostní metabolismus po bariatrických výkonech. Ve studii 54 pacientů po LSG sledovaných dvanáct měsíců jsme oproti původnímu odhadu, kdy jsme předpokládali zvláště zvýšenou resorpci, došlo v rámci sledování kostních markerů k významným změnám jak markerů kostní resorbce, tak i markerů novotvorby kostní tkáně (tabulka č. 4). Ve výsledku tedy, z hlediska kostní minerální denzity, dochází ke kompletní kostní remodelaci jako odpověď na změnu celkové tělesné hmotnosti a ztrátu tukové tkáně. I přes nesporné biomechanické změny v zatížení skeletu však dochází, cestou působení cytokinů a hormonů tukové tkáně, k stimulaci osteoblastů i osteoklastů.

I přes narůstající počet studií věnujících se kostnímu metabolismu a vitamínu D jsou mnohé mechanismy zatím neznámé, a je zde další velký prostor pro randomizované studie na velkém počtu pacientů s analýzami nejen kostní denzity a vitamínu D, ale i markerů kostního obratu.

**Tabulka č. 4 Změny v markerech novotvorby kostní tkáně a markerech kostní resorbce u 54 obézních pacientů po LSG sledovaných dvanáct měsíců (Nykonenko 2016).**

Parameters of bone metabolism before and after surgery (n=54)

	Pre-operative examination	3 month after surgery	6 month after surgery	12 month after surgery
CTX (µg/l)	0,25 (0,19-0,34)	0,41 (0,56-0,30)* p=0,0000	0,37 (0,63-0,27)* p=0,000004	0,38 (0,52-0,25)* p=0,000016
PTH (pmmol/l)	4,43 (5,9-2,7)	3,8 (5,1-2,5)* p=0,02	3,32 (4,43-2,53)* p=0,000034	3,8 (4,3-2,4)* p=0,0139
sRANKL (pmmol/l)	88,2 (223,8-49,4)	96,9 (256,4-63,1) p=0,12	119,7 (202,3-65,1) p=0,45	122,0 (184,8-53,1) p=0,84
P1NP (µg/l)	33,9 (39,8-26,4)	45,9 (59,6-32,0)* p=0,003	50,9±18,7* p=0,000017	47,9 (69,1-38,6)* p=0,00012
OC (µg/l)	13,6 (16,7-10,6)	17,4 (22,3-15,1)* p=0,00002	17,5 (23,8-14,6)* p=0,000055	19,2 (22,6-13,8)* p=0,00014
OPG (pmmol/l)	4,7 (6,4-4,1)	4,3 (5,0-3,6)* p=0,01	4,5 (5,7-3,8) p=0,716	5,2 (6,5-4,4)* p=0,015
Vit. D. (nmol/l)	14,6 (25,9-8,3)	19,6 (41,7-13,6)* p=0,000004	28,0 (51,1-12,9)* p=0,000001	30,5 (64,3-21,4)* p=0,000006

Note:\* – Comparison with pre-operative examination  $p < 0.05$  (Wilcoxon signed-rank test).

CTx - C-terminální telopeptid kolagenu I; PTH – Parathormon; sRANKL - ligand receptoru aktivujícího nukleární faktor kappa B; P1NP - N-terminální prokolagen typu 1; OC – Osteokalcin; OPG – Osteoprotegerin; Vit. D – vitamín D



### 3 Komentované výsledky - experimentální bariatrické operace na GIT a jejich dopad na fyziologické funkce

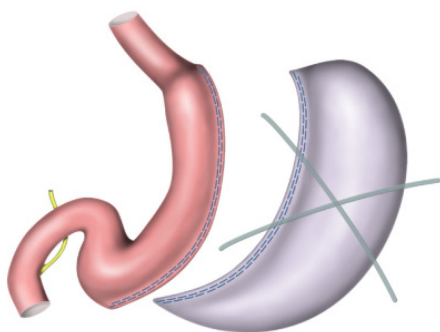
#### 3.1 Experimentální chirurgické metody – plikace žaludku (příloha 7.4; 7.6; 7.13)

V posledních třech letech se do popředí zájmu dostává nová restriktivní metoda, která je méně radikální než tubulizace žaludku. Talebpour v roce 2007 publikoval novou metodu, při které se dosahuje redukce objemu žaludku plikací velké křivatury žaludku (LGCP). Výsledky snížení hmotnosti po roce a půl od operace byly srovnatelné se snížením hmotnosti po tubulizaci žaludku. Následně v roce 2010 prezentovali svoje zkušenosti i renomovaní autoři z Brazílie a USA. [144] [145]

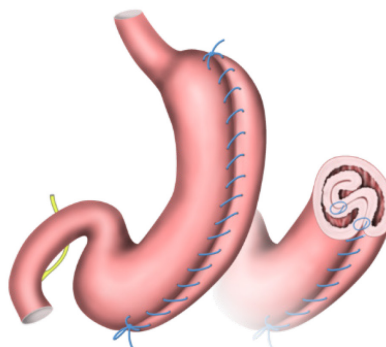
Z hlediska frekvence je v současnosti nejvíce aplikovaná metoda tubulizace žaludku (LSG), a to pro svou relativní jednoduchost a relativně nízké riziko komplikací [146] – a to zvláště v porovnání s dříve velmi populárním žaludečním Roux-en-Y bypasem (RYGB). Byla publikována celá řada prací, které porovnávaly metabolické dopady u LSG versus RYGB [147] a mezi LSG a adjustabilní bandáží žaludku (AGB). [148, 149] Z pohledu plikace žaludku však dosud nebylo publikováno mnoho prací. [75, 150-152]

LGCP je jedním z postupů s mechanismem, který není nepodobný metodě tubulizace žaludku. U obou metod dochází k eliminaci velké křiviny žaludku. V případě LSG (obrázek 2) dochází k resekci a odstranění z organismu, v případě LGCP (obrázek 3) k plikaci velké křiviny. [75]

**Obrázek č. 2: Schéma tubulizace žaludku**



**Obrázek č. 3: Schéma plikace žaludku (LGCP)**



Ačkoli je metoda LGCP řazena dle IFSO jako metoda restriktivní, v posledních několika letech se začaly objevovat důkazy o metabolické komponentě této operace. [153] První otázkou u nové bariatrické metody je vliv na váhové úbytky. Obecně se chirurgickými metodami dosahuje řádově vyšších a dlouhodobějších efektů než u konzervativní léčby. Nicméně je zde otázka, zda váhové úbytky v případě LGCP jsou s podobnými chirurgickými metodami porovnatelné. Efektem LGCP na změnu hmotnosti jsme se zabývali v našem centru v několika studiích.

V letech 2011–2014 jsme sledovali 70 pacientů (51 žen a 29 mužů) po dobu dvanácti měsíců. [154] Z hlediska %EWL (%Excess Weight Loss – procento ztráty nadhmotnosti vůči standardní referenční hmotnosti pro daného jedince) v průměru pacienti dosáhli 51,5 %. V navazující studii [72], v níž jsme srovnávali vliv LGCP vůči LSG v souboru 127 pacientů, jsme u plikace žaludku dosáhli %EWL 49,3 % po dvanácti měsících od operace, respektive 53,2 % po osmnácti měsících. U LSG bylo po dvanácti měsících od operace 64,3 %EWL respektive 65,4 %. Tyto hodnoty jsou srovnatelné s jinými studiemi porovnávající účinnost LGCP a LSG. [155] Ve studii Frieda a spol. [152] intervenující 244 osob LGCP bylo %EWL po 12 měsících 37,4 % a po osmnácti měsících 43,7%. Další studie zatím dávají data jen v délce šest měsíců Je otázka, zda EWL okolo 50 % je dostatečná. V porovnání s RYGB nebo LSG je pokles menší, z hlediska absolutní redukce hmotnosti považujeme tyto výsledky za výborné, a to i s ohledem na možnou reverzibilitu zákroku. Porovnání dat z dlouhodobých studií redukce hmotnosti metodou LGCP je uvedeno v tabulce 5.

**Tabulka č. 5 Srovnání %EWL u studií sledujících EWL déle než 6 měsíců LSG a LGCP (Bužga 2017)**

Studie	Kohorta	%EWL		
		6 měsíců	12 měsíců	18 měsíců
Chouillard a kol. 2016	LSG	46,2 %	61,2 %	71,3 %
	LGCP	38,6 %	51,9 %	56,5 %
Bužga a kol. 2017	LSG	55,0 %	64,3 %	65,4 %
	LGCP	42,6 %	49,3 %	53,2 %

Z hlediska současného poznání je podstatné, zda nová bariatrická metoda má i metabolický či spíše endokrinní efekt. Zatím jediná studie, která se takovýmto vlivům věnovala u LGCP, byla práce týmu Brádnové, která dokumentovala inkretinový efekt na sacharidový metabolismus. [78] V našich intervenčních studiích jsme sledovali hormonální změny plazmatického Ghrelinu během dvanácti měsíců, a to jak ve studii sledující pacienty po LGCP, tak ve srovnání dvou kohort intervenovaných LGCP a LSG. Je zajímavé, že hladiny Ghrelinu po LGCP stoupají, a to významně. Z hlediska metabolického byl námi zjištěn významný vliv na kontrolu glykémie. V již zmiňovaném souboru 70 osob z roku 2015 jsme v období šest a dvanáct měsíců od operace zjistili významné poklesy hladiny jak glykémie nalačno, tak glykovaného hemoglobinu. [154] Podobná zjištění jsme získali i ve studii z roku 2017. Tato data a podobně i recentní studie ukazují, že metoda LGCP není jen čistě restriktivní metodou. Z výsledků našich i dalších studií věnujících se LGCP je zřejmé, že LGCP má dopad na váhové úbytky, glykemickou kontrolu a hormonální dráhy (tabulka

č 6). Nicméně LGCP je metoda méně účinná z hlediska redukce hmotnosti v porovnání s LSG, a to pravděpodobně vzhledem k zachování celého žaludku a jeho sekreční části.

**Tabulka 6 Porovnání hodnot glykémie na lačno, C-peptidu a Glykovaného hemoglobinu (HbA1c) ve studii sledující pacienty po LSG (84 osob) a LGCP (43 osob) v čase 3, 6, 12 a 18 měsíců po operaci. (Bužga 2017)**

Parametry	Typ operace	Follow-up				
		Před operací	3m	6m	12m	18m
Glukóza (mmol/l)	LSG	6,2 ±2,5	5,4 ±1,2	5,3 ±0,9	5,2 ±0,9	5,2 ±0,9
	LGCP	5,9 ±1,4	5,2 ±0,5	5,0 ±0,6	5,1 ±0,7	5,1 ±0,9
	<i>P</i> -value	0,451	0,230	0,095	0,559	0,872
C peptid (pmol/l)	LSG	1490,2 ±583,4	1189,7 ±530,3	1150,7 ±435,1	1172,0 ±618,6	714,4 ±328,0
	LGCP	1369,7 ±476,6	1231,2 ±679,6	912,8 ±437,8	800,70 ±381,3	925,3±359,2
	<i>P</i> -value	0,386	0,806	0,109	0,095	0,083
HbA1c (%)	LSG	4,4 ±1,4	3,7 ±0,72	3,7 ±0,7	3,7 ±0,7	3,6 ±0,6
	LGCP	4,1 ± 0,8	3,6 ±0,4	3,7 ±0,4	3,5 ±0,4	3,5 ±0,4
	<i>P</i> -value	0,126	0,479	0,602	0,197	0,470

*Hodnoty statistické významnosti jsou hodnoceny T-testem v daném měsíci jako srovnání mezi operacemi.*

Do budoucna by metoda LGCP mohla najít uplatnění zvláště u segmentu pacientů, kteří odmítají malabsorbční a metabolické zákroky nebo mají obavy z ireverzibility zákroků jako LSG a RYBP. Také jako první předstupeň strategie chirurgické léčby s možností v následujících letech provést náročnější, ireverzibilní zákroky.

### 3.2 Experimentální endoskopické metody

Je známo, že bariatrická chirurgie je velmi efektivní co se týče dlouhodobých účinků na obezitu a komorbiditu, nicméně z celkového počtu pacientů, kteří by byli vhodní pro tento typ intervence, jej nakonec podstoupí jen asi jedno procento. [156] Na druhou stranu víme, že chirurgické manipulace se zaživacím traktem vedou k významným fyziologickým změnám. Je tedy otázkou, zda endoskopické technologie mohou navodit podobné změny, které by vedly jednak k váhovému úbytku, a jednak k metabolickým změnám podobným těm při chirurgických zásazích. Nabízí se tedy otázka, zda by se endoskopické metody nemohly stát metodou volby pro pacienty, kteří chirurgickou léčbu buď odmítnou, nebo nejsou z různých příčin pro chirurgické řešení vhodní. Je nesporným faktem, že endoskopické metody jsou významně méně

invazivní než chirurgické, jsou reversibilní a mohou být znovu aplikovatelné. Proto není překvapením, že významní gastroenterologové v posledních letech prosazují nový termín pro endoskopickou léčbu, a to EBMT (Endoscopic bariatric and metabolic therapies). [157, 158] S ohledem na tuto skutečnost se zde otevírá prostor pro méně invazivní intervence, které budou v budoucnu jistým můstkem vyplňujícím potřebu intervence velkého množství obézních pacientů a intervenčních dostupných metod.

V zásadě máme z hlediska endoskopických metod dvě skupiny 1. Metody restrikce objemu žaludku – intragastrické balóny (IGB), metody endoskopické plikace žaludku (Appolo, Endomina, POSE) a 2. metody aplikované v tenkém střevě – bypass duodena (Endobarier), parciální jejunální diverze.

### 3.2.1 Intragastrické balóny

#### **EndBall – kombinace vzduch a tekutina s polyuretanem (příloha 7.14)**

V roce 1980 se objevilo první zařízení pro implantaci do žaludku za účelem restrikce potravy, které schválila americká FDA s komerčním názvem Garran-Edwards bubble. [159] Jednalo se o výrobek z polyuretanu plněný vzduchem. Výrobek byl bohužel uveden na trh poměrně unáhleně, bez většího klinického testování, a z důvodu častých komplikací byl opět stažen. [160]. Odborný panel pak na konci 80. let definoval intragastrické balóny (IGB) tak, aby byly splněny následující atributy pro snížení komplikací: 1. hladký povrch, aby se zabránilo mukózním ulceracím, 2. obsah markeru, který může být detekován v balónu při deflaci, a 3. plnění balónu buď vzduchem, nebo kapalinou. [161] Díky tomuto panelu se standardem po dobu více jak 20 let stal silikonový balon naplněný tekutinou. [162] Nicméně IGB plněné tekutinou přinášejí především na začátku léčby velmi výrazné nevolnosti a zvracení v trvání minimálně dvou dnů, mnohdy spíše déle, výjimkou nejsou ani několik týdnů trvající potíže. [163] U 4–6 % pacientů pak tyto komplikace vedou až k předčasnému ukončení léčby a odstranění balonu ze žaludku. [164] Na začátku tohoto století byl uveden na trh balon Heliosphere®, který byl plněný vzduchem a vyvrátil tak mýtus o nutnosti použití tekutiny jako plnicího media. [165] Technickým problémem ale byla skutečnost, že vzduch prochází na rozdíl od tekutiny silikonovou stěnou IGB a dochází tudíž k jeho pomalému vyprazdňování. Klasický silikonový balon plněný tekutinou je sice nadále zlatým standardem v léčbě pomocí IGB, ale stále se hledají cesty k eliminaci některých nevýhod, především nevolnosti po zavedení IGB do žaludku. [166, 163]

V letech 2012–2015 jsme pracovali s firmou Endalis na vývoji balónu EndBall®, jehož výhodou je kombinace vzduchu a tekutiny v různém poměru. Teoretickým základem byla skutečnost, že obsah vzduchu přináší nižší hmotnost, a tudíž lepší toleranci nauzey. Balón jsme implantovali na dobu šesti měsíců u skupiny dvaceti obézních pacientů (13 žen, 7 mužů). V této studii pacienti

dosáhli velmi dobré redukce hmotnosti, a to v průměru 13,9 kg (4,1 – 40,0 kg), přičemž průměrná hodnota redukce nadhmotnosti (%EWL) byla 37,9 (8,9 – 73,1). Při porovnání hodnot %EWL s kohortou pacientů se standardním silikonovým IGB byly hodnoty EWL výrazně lepší. Druhou, překvapující skutečností byla tolerance balónu. Nevolnosti a zvracení ustaly do 48 hodin po implantaci. Takto výrazné výsledky z hlediska nauzey a zvracení po implantaci intragastrického balónu jsme v dostupné literatuře nezaznamenali. Je otázkou, jaký mechanismu je z hlediska nevolnosti ve hře. Domníváme se, že zásadní roli při vzniku nevolností po implantaci IGB hraje hmotnost tekutiny. Skutečnost, že jsme část objemu balónu nahradili vzduchem, by tuto úvahu potvrzovala. Patrně velkou roli hraje nervové dráždění a vedení vzruchové aktivity do nucleus tractus solitarii, které je spolu s area postrema napojeno na centrum zvracení. Ovlivnění napětí v stěně žaludku s dopady na neuroendokrinní a neurální signály do vyšších nervových center byly popsány u metody gastrické bandáže. Ve dvojité zaslepené studii Dixon a spol. kombinovali adjustaci bandáže ve snaze zjistit, jak adjustace ovlivní toleranci bandáže a příjem potravy. Při správném napětí bandáže žaludku docházelo k poklesům v chuti k jídlu a k lepší toleranci bandáže. [167] Tato studie byla pozoruhodná i proto, že změna v bandáži u stejných pacientů nevedla k změnám gastrointestinálních hormonů. Lze se tedy domnívat, že nervové dráždění je důležitou částí řízení příjmu potravy na úrovni žaludku.

V posledních letech byly popsány u potkanů dva typy mechanoreceptorů ve svalových vrstvách GIT. [168] Jeden z typů připomíná svalová vřetenka kosterního svalstva a je pravděpodobné, že působí jako napínací receptory. Tyto receptory jsou soustředěny v žaludku, zejména v oblasti svěračů. Struktura těchto receptorů a poloha pravděpodobně souvisí se signály o nasycení žaludku směrem do mozku. Druhý popsaný typ receptorů jsou gangliová laminární zakončení (IGLEs), která mají podobné vlastnosti jako Golgiho tělísko ve šlaše kosterním svalů. Tyto receptory jsou široce distribuovány po celé délce gastrointestinálního traktu. [169] Pozoruhodnou práci publikoval Kampe a jeho skupina. [170] U hlodavců použili žaludeční bandáž s blokací vagových aferentních C-vláken v oblasti gastro-ezofageální junkce kapsacinem. Důsledkem bylo snížení příjmu potravy a snížení hmotnosti. Tyto nálezy ukazují na význam vagových signálů z GIT, a zvláště u žaludku hrají patrně roli nejen z hlediska regulace příjmu potravy, ale patrně i z hlediska tolerance endoluminálních zařízení. Naše pozorování ve studii s použitím intragastrického balónu EndBall® v kombinaci vzduch-tekutina by mohla být novým směrem ve vývoji intragastrických balónů. Prokázali jsme nejen dobré váhové úbytky, ale i velmi dobrou toleranci a to zvláště ve srovnání s klasickými silikonovými balóny.

#### **Polykací balóny bez nutnosti endoskopie – Elipse (příloha 7.15-16)**

Kromě tolerance balónu je pro pacienty poměrně zásadní metoda zavedení a explantace do a ze žaludku. Jedním z rizik použití IGB je migrace balónu dále do zažívacího traktu [171] a možnost poškození trávicího traktu při explantaci. [172] Tyto poznatky nás vedly ve spolupráci s Allurion Technologies USA k vývoji balónu, který by bylo možné zavést bez endoskopie a který by nebylo nutné vyjmout, ale spontánně by odešel trávicím traktem.

Po mnohaletém úsilí se podařilo vyvinout kapsli z polysacharidů, do které byl umístěn balón na vodiči (součástí je i hadička spojená s balónkem), který pacient spolkl. Polysacharidový obal je vysoce kluzký a umožňuje bezproblémové a rychlé polknutí kapsle se svinutým balónkem (obrázek č. 4). Po projití jícnem pak byl intragastrický balónek v žaludku pomocí hadičky naplněn tekutinou. Po doplnění objemu na 550 ml došlo automaticky k odpojení balónku od hadičky. Doba životnosti tohoto balónku byla 3 měsíce. Po této době došlo k spontánní deflaci a tranzitu GIT.

***Obrázek č. 4: Žaludeční balónek Elipse je složen do vegetariánské kapsle a připevněn k tenkému katéttru (vlevo). Po polknutí je balón naplněn kapalinou (vpravo). Pětikoruna zcela vlevo je zobrazena pro účely porovnání velikostí***



I přes relativně krátkou dobu implantace došlo k redukci hmotnosti (10 % z celkové hmotnosti) a poklesu jak glykémie nalačno, tak glykovaného hemoglobinu. Výstup této práce vedl k několika velmi zajímavým závěrům. Předně jsme prokázali, že lze implantovat zařízení, které je schopno bez závažných či život ohrožujících komplikací projít zažívacím traktem bez zátěže pacienta endoskopií. Druhým důležitým poznatkem a zároveň cílem studie bylo vyzkoušet technologii, která by byla opakovatelná s co nejmenší zátěží. Je známo, že po explantaci balónku dochází k obnovenému nárůstu hmotnosti. Naše experimenty ukazují na možnost opětovných implantací s malou stresovou zátěží pacienta. Velká část pacientů odmítá chirurgické řešení obezity (i přes selhání konzervativní terapie). Možnost opětovné implantace by mohla být řešením zpětného váhového nárůstu v období po explantaci. [83]

### 3.2.2 Parciální jejunální diverze střeva magnetickým anastomickým systémem (IMAS) – semiinvasivní intervence v léčbě diabetu 2. typu (příloha 7.3)

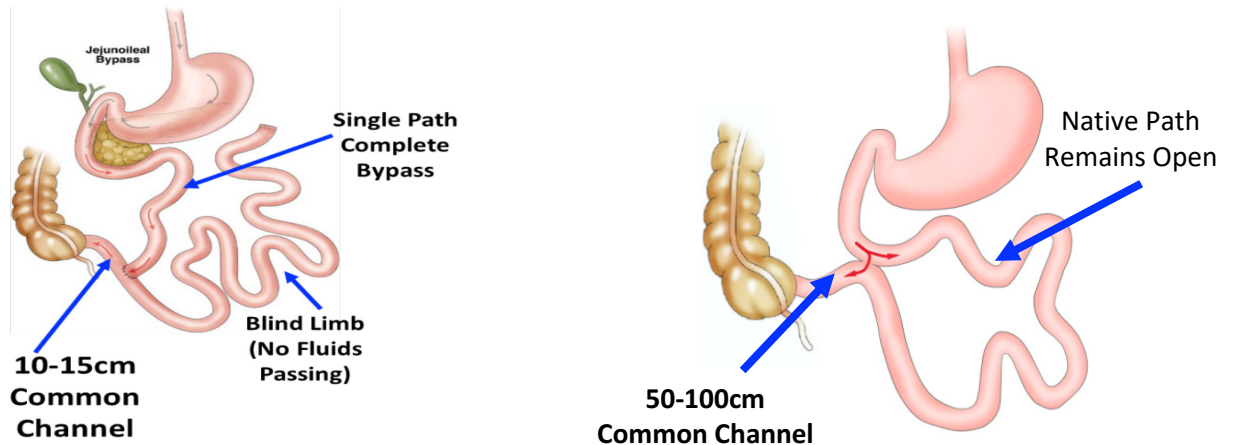
Jak již bylo popsáno v předchozích kapitolách, metody bariatrické chirurgie jsou na jednu stranu velmi účinné a to zejména z hlediska metabolismu sacharidů a lipidů, nicméně většina postupů je ireversibilních se značným zásahem do GIT, včetně malabsorpce mikro a makronutrientů. Současným trendem, zvláště ve Spojených státech, je vývoj endoskopických metod, které si zachovávají svůj vliv na metabolismus – zvláště sacharidový. Nicméně většina endoskopických postupů využívá dočasných implantátů s celou řadou nepříznivých důsledků pro organismus. [173] Endoskopický postup, který by přinesl dlouhodobé změny v metabolismu, aniž by se spoléhal na implantaci pro tělo cizího materiálu, by představoval změnu paradigmatu.

V roce 1892 byla Murphym popsána první komprese gastrointestinální, entero-intestinální anastomóza. [174] Kanshin a kol. v roce 1978 byli prvními, kteří popsali vytvoření chirurgické anastomózy v gastrointestinálním traktu (GI), za použití jednoduché mechanické komprese vytvořené stálým magnetickým polem. [175] Během osmdesátých a devadesátých let se objevilo několik endoskopických postupů, využívajících malých pevných magnetů. Velikost magnetů byla omezena velikostí horního jícnového svěrače. Magnety byly používány jen ke krátkodobým intervencím spojeným s neprůchodností GIT. Naše skupina vyvinula samostatný magnetický systém, který překonává tato omezení. [176] Systém byl původně použit k vytvoření gastro-jejunální anastomózy u prasečího modelu. [177] Toto bylo následně modifikováno použitím exoskeletu z nitinolu umožňující umístění magnetického zařízení pracovním kanálem endoskopu, který po vysunutí z endoskopu vytvoří velký osmiboký osmiúhelník (IMAS). Zařízení IMAS se skládá ze dvou osmiúhelníků, přičemž jeden byl zaveden do střeva kolonoskopem a druhý orálně pomocí endoskopu.

Parciální jejunální diverze (PJD) umožňuje části požitých živin a trávicích tekutin obcházet většinu tenkého střeva se zachováním původní (přirozené) střevní cesty pro druhou část tráveniny. Jde o změnu paradigmatu, neboť při chirurgicky provedeném jejuno-ileálním bypassu dojde k vytvoření větve slepého nefunkčního segmentu tenkého střeva, což může vést k řadě závažných nežádoucích účinků. Místo toho je výsledkem rozdělení pasáže potravy do funkčních dvou ramen (vizualizace v obrázku č. 5), přičemž metabolické účinky se předpokládají být více podobné mechanismu dolního střeva (hindgut teorie) pozorovanému při bileopankreatické diverzi (BPD) nebo ileální transpozici. [178, 179] V případě BPD dochází k tomu, že potrava, žluč a trávicí enzymy pankreatu vstupují do ilea rychleji, což vede ke zvýšené sekreci GLP-1, peptidu YY (PYY) a dalších hormonů střev, zlepšení homeostázy glukózy a ztrátě hmotnosti. Podobně i endoskopická aplikace zařízení IMAS a vytvoření parciální jejunální diverze (PJD) způsobí odklon

potravy a trávicích tekutin, přičemž některé části obcházejí jejunum a jsou odkloněny přímo do ilea a pravděpodobně využívají podobné mechanismy jako u BPD.

**Obrázek 5: princip vytvoření jejuno-ileální diverze střeva. Vlevo je znázorněn postup, který bývá použit u jejuno-ileálního bypassu – vpravo postup, který byl použit při naší provedené parciální jejunální diverzi. (Machytka 2017)**

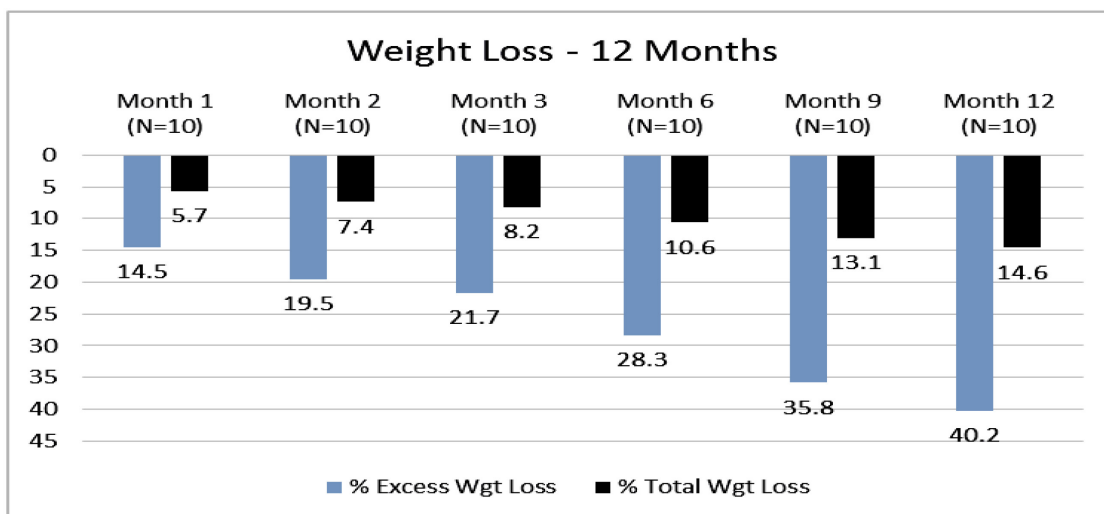


Z hlediska výskytu nebezpečných událostí (AE – Adverse Events) byla povaha a závažnost AE pozorovaných v této studii podobná jako u pacientů, kteří podstupují bariatrické operace na tenkém střevě, a byly v zásadě očekávané. Zvláště jsme dle nálezů v literatuře očekávali průměr [180] – všech deset pokusných subjektů (100%) hlásilo průměr po provedené operaci, nicméně po dietní úpravě stravy a edukaci pacientů z hlediska obsahu tuků ve stravě došlo k významnému zlepšení až vymizení těchto komplikací. Zároveň se vyskytly mírné deficity mikronutrientů, nicméně byly dobře řešitelné suplementací. Pozoruhodná byla skutečnost, že nebyla pozorována žádná krvácení, infekce/absces, ulcerace nebo anastomotické stenózy – tedy komplikace vyskytující se u více invazivních postupů, jako je například Roux-en-Y žaludeční bypass (RYGB). Navíc, s ohledem na to, že byl zachován pylorus, u žádné z pokusných osob se nevyskytl „dumping syndrom“, běžný a velmi nepříjemný výsledek RYGB. [181]

Studie s použitím IMAS technologie byla primárně zaměřena na možnost ovlivnění diabetu 2. typu. Druhotným cílem pak bylo možné ovlivnění hmotnosti. S ohledem na to, že nebyla provedena žádná restrikce na žaludku, byly výsledky poklesu hmotnosti poměrně překvapující. U všech pokusných osob došlo k poklesu hmotnosti. Průměrná celková ztráta hmotnosti byla přibližně 17,6 kg, což představuje pokles o 14,6 %, přičemž z hlediska hodnocení poklesu nadhmotnosti se jednalo o významných 40,2 % EWL (Excess Weight Loss) – graf č. 4.



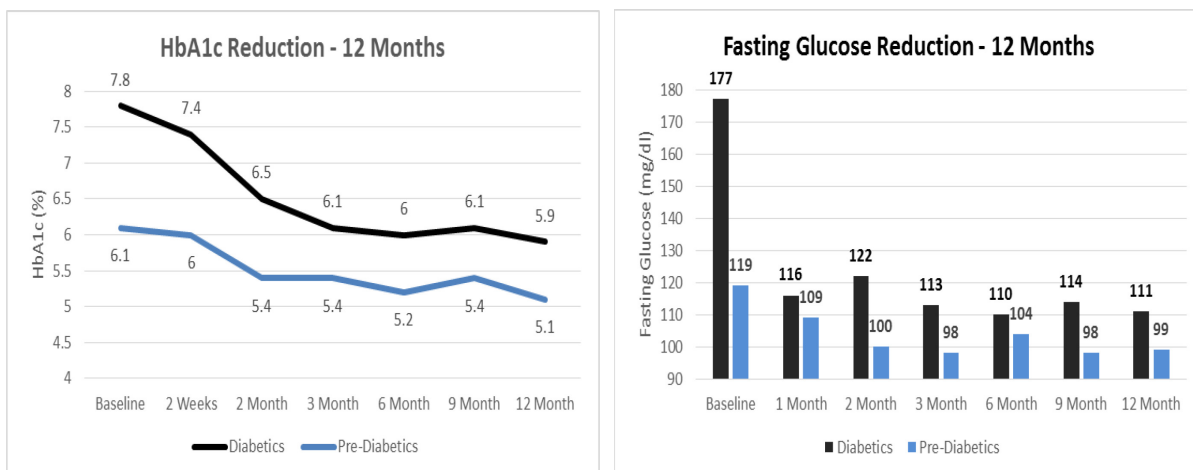
**Graf č. 4. Váhové úbytky v průběhu 12 měsíců po provedené parciální jejunální diverzi. (Machytka 2017)**



*%Excess Wgt Loss – procento ztráty nadhmotnosti, % Total Wgt Loss – procentuální ztráta celkové hmotnosti*

Z hlediska primárního cíle, tedy vlivu IMAS technologie na diabetes 2 typu jsme u všech diabetických pacientů zaznamenali významné snížení hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a glukózy v krvi nalačno, blížíci se k normálnímu rozmezí po šesti měsících, s dalším poklesem HbA1c po 12 měsících. Tento trend jsme dále zaznamenali i v odstavu 18 a 24 měsíců po endoskopické intervenci (data zatím nebyla publikována). U nediabetických pacientů došlo k poklesu glykémie nalačno, stejně jako glykovaného hemoglobinu (graf č. 5). Kromě změn v glykémii došlo také k změnám hormonů GIT včetně PYY, GIP a GLP-1, což naznačuje metabolický mechanismus účinku.

**Graf 5: Hodnoty změny glykémie nalačno a glykovaného hemoglobinu ve skupině diabetiků a nediabetiků v délce 12 měsíců od implantace IMAS u 10 pokusných osob. (Machytka 2017)**



Melissas a kol., za použití modelu potkanů, zjistili, že jednoduchá střevní anastomóza, která odklonila potravu a biliopankreatickou sekreci do distálního tenkého střeva, normalizovala jak hladiny glukózy v krvi nalačno, tak výsledky orálního testu glukózové tolerance ve srovnání s výsledky u kontrolních zvířat. [182] Melissas následně tyto experimenty provedl v humánní studii. Výsledky byly více než překvapující. U šesti jedinců došlo k úplné remisi diabetu, u tří pacientů to bylo do tří let po zákroku. [183] U dalších tří osob mohla být vysazena perorální antidiabetika. U těchto jedinců došlo k částečné remisi diabetu. Celková redukce hmotnosti (TWL %) byla v této studii 11,9 %, přičemž snížení průměrného HbA1c bylo o 2%. Souběžně se začátkem naší studie provedl Fried a kol. podobný, ale chirurgický postup PJD u patnácti diabetiků, kteří vykazovali významné snížení HbA1c (-2,3%) a TWL% o 10,3 % při dvanácti měsíčním sledování. [184] Ve Friedově studii dvanáct z patnácti pacientů užívalo před operací inzulín, což by mohlo naznačovat, že by tento typ manipulace s tenkým střevem mohl fungovat ve větší škále diabetiků. Doposud totiž bylo obecně považováno za směrodatné, že nejlepších výsledků je dosaženo u pacientů na začátku DMT2 (přibližně do pěti let po objevení diabetu), ve fázi bez užívání inzulínu.

Aplikace našeho IMAS zařízení a vytvoření parciální jejunální diverze prokázalo, že lze bez restrikce žaludku a snížené resorpční kapacity střeva navodit změny, které vedou k remisím diabetu. Poznatky, které jsme v našich studiích získali, naznačují, že zásahy na úrovni dolního GIT jsou pravděpodobně správným směrem v oblasti metabolických intervencí u pacientů s DMT2.

#### 4 Shrnutí hlavních poznatků

Studie z let 2010–2017 v oblasti výzkumu metabolických zákroků na horním GIT a následných dopadů na fyziologické funkce organismu přinesly tyto hlavní poznatky:

- V případě nových bariatrických technik jako je například laparoskopická gastrická plikace (LGCP) existuje poměrně málo údajů z hlediska metabolického efektu. V několika našich studiích jsme jako jeden z mála týmů popsali pozitivní vliv LGCP na metabolismus sérových lipidů a adipokinů (Leptin, Adiponectin) a hormonů zažívacího traktu (Ghrelin).
- V intervenční kohortové studii hodnotící vliv laparoskopické plikace žaludku a žaludeční bypassem (RYGB) a tubulizací žaludku (LSG) jsme prokázali vliv LGCP na sacharidový metabolismus a to jak u obézních diabetiků, tak obézních pacientů bez diabetu. Při srovnání se standardními bariatrickými metodami (LSG a RYGB) byla nová metoda plikace žaludku statisticky porovnatelná. Dokumentovali jsme tak stejný metabolický účinek této nové metody vůči již standardně používaným metodám.
- Ve studiích využívající technik tubulizace a plikace žaludku jsme popsali změny hladin orexigenního hormonu Ghrelinu produkovaného v žaludku. I přes významné redukce hmotnosti u obou operačních technik jsme zaznamenali významně rozdílné plazmatické hladiny Ghrelinu. U osob s LSG došlo k poklesu hladiny Ghrelinu, naopak u osob s LGCP výrazně stoupla. Podobné výsledky z hlediska vzestupu hladiny Ghrelinu jsme také zaznamenali u pacientů po implantaci intragastrického balónu (IGB). I přes orexigenní vliv Ghrelinu na příjem potravy nebyl jak u skupiny po LSG, tak po LGCP zaznamenaný významný vzestup chuti k jídlu.
- Je poměrně málo humánních studií, které by studovaly cytokiny rodiny FGF jako je například FGF19 a 21. Přínosem našich studií bylo popsání změn hladin těchto cytokinů s ohledem na redukci hmotnosti a parametry sacharidového metabolismu, a to jak v případě restriktce bez funkční úpravy GIT (intragastrické balóny), tak i v případě chirurgické úpravy žaludku (gastrická plikace - LGCP).
- V intervenční studii PJD s provedením endoskopické jejun-ileální diverze u extrémně obézních pacientů, jsme navodili a popsali významné změny v sacharidovém a inkretinovém metabolismu. Výsledky našich prací ukazují, že zrychlení derivace potravy z duodena do ilea je významným stimulem pro uvolnění inkretinových hormonů s následným pozitivním vlivem na kontrolu glykémie. Zároveň jsme prokázali, že mohutné změny v kontrole glykémie, včetně remise diabetu 2. typu, lze provést endoskopickým metabolickým zákrokem na GIT bez žaludeční restriktce a ireverzibilního

vyřazení významné části střeva.

- Jako jeden z mála výzkumných týmů jsme popsali dlouhodobé změny v kostní denzitě u pacientů po restriktivních bariatrických operacích. Denzitometrická měření byla do té doby jen sporadicky zpracována do studií, které měly podobnou velikost a záběr. V našich intervenčních studiích jsme popsali překvapivé snížení kostní denzity u obézních pacientů jak před operací, tak i snížení při dlouhodobém sledování po tubulizaci žaludku. Ukazuje se, že snížená kostní denzita, i přes předpokládaný protektivní faktor zvýšené hmotnosti, není u vysoce obézních pacientů raritní.
- Dalším poměrně zajímavým zjištěním bylo sledování hladin vitamínu D a celkové koncentrace vápníku u obézních mužů podstupujících LSG. Bez ohledu na to, že všichni muži měli nízké hladiny vitamínu D v séru (a to jak před zákrokem, tak po něm), celková koncentrace vápníku byla v normálním rozsahu na začátku pozorování i v pooperačním období. Na druhou stranu jsme ve studii vyšetřovali korelace s kostní denzitou. Nalezli jsme negativní korelace mezi hladinou vápníku a BMD měřené na proximálním femuru i páteři. Tento jev není zatím úplně vysvětlitelný. S ohledem na dramatické změny v kostní absorpci a novotvorbě, kterou jsme měřili v panelu kostních markerů, může jít do jisté míry o významně zvýšenou resorpci vápníku z kostní tkáně.
- Naše výzkumná skupina se kromě chirurgických bariatrických metod intenzivně zabývá i výzkumem a vývojem endoskopických metod při léčbě obezity. Jedním z našich zájmů jsou i intragastrické balóny (IGB). Od počátku devadesátých let bylo téměř až dogmatem, že intragastrický balón je možné použít jen ze silikonu a s vodní náplní. V úzké kooperaci s vývojovými firmami jsme se podíleli na vývoji balónu, zcela nového z konstrukčního a technologického hlediska plněného kombinací vzduch-voda. V klinických studiích jsme prokázali použitelnost tohoto balónu pro léčbu a spolu s tím i vliv na redukci hmotnosti včetně změn v metabolických funkcích. Zároveň jsme prokázali, že částečné plnění balónu vzduchem snižuje napětí na žaludeční stěnu žaludku a vede k významné redukci nauzey u intervenovaných pacientů.
- V případě polykacího balónu Eclipse jsme prokázali, že je možné a zároveň bezpečné aplikovat IGB per orálně bez endoskopické kontroly a že intragastrický balón může po spontánní deflaci bezpečně, bez nebezpečí obstrukce /ileu, projít zažívacím traktem.

## **5 Přílohy - publikace použité pro komentování vlastních výsledků**

- 5.1 BUŽGA, M.; MAREŠOVÁ, P.; SEIDLEROVÁ, A.; ZONČA, P.; HOLÉČZY, P.; KUČA, K.: The influence of methods of bariatric surgery for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2016, 12(April): 599-605. DOI: 10.2147/TCRM.S96593. IF: 2.200/2016 (původní)

## The influence of methods of bariatric surgery for treatment of type 2 diabetes mellitus

This article was published in the following Dove Press journal:  
*Therapeutics and Clinical Risk Management*  
15 April 2016  
Number of times this article has been viewed

Marek Bužga<sup>1</sup>  
Petra Maresova<sup>2</sup>  
Adela Seidlerova<sup>1</sup>  
Pavel Zonča<sup>1</sup>  
Pavol Holéczy<sup>1</sup>  
Kamil Kuča<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Research Obesity Center; Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic; <sup>2</sup>Faculty of Informatics and Management, University of Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic; <sup>3</sup>Biomedical Research Center, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic

**Abstract:** The constantly growing incidence of obesity represents a risk of health complications for individuals, and is a growing economic burden for health care systems and society. The aim of this study was to evaluate the efficacy of bariatric surgery, specifically laparoscopic greater curve plication, laparoscopic sleeve gastrectomy, and Roux-en-Y gastric bypass, in patients with type 2 diabetes mellitus. The effect of bariatric surgery on the changes in blood pressure before, and 12 months after, surgery and in pharmacotherapy in the 12 months after surgery was analyzed. For achieving this purpose, 74 patients from the Obesity and Surgery Department of Vitkovice Hospital in Ostrava in the Czech Republic, were monitored. They were operated in 2011 and 2012. The Bonferroni method was used to test hypotheses about the impact of surgery on blood pressure and pharmacotherapy. One year after the surgery, systolic and diastolic blood pressure values decreased, both with no statistically significant difference between surgery types. Improvement was observed in 68% of cases, with 25% of patients discontinuing pharmacotherapy entirely.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, bariatric surgery, blood pressure, pharmacotherapy

### Introduction

There are more than 2.1 billion obese people worldwide, amounting to approximately 30% of the world population. Further increases are expected in the future, with an estimated 50% of the population becoming obese by 2030. Body weight is generally assessed with the body mass index (BMI). Excess body weight is defined as a BMI between 25.0 and 29.9 kg/m<sup>2</sup>. A BMI of 30 or higher is considered obesity. Obesity affects 2.5 times as many people as malnutrition. Obesity is responsible for 5% of all deaths, and its economic impact corresponds to 2.8% of the gross domestic product, making its effects comparable to those of smoking, war, and terrorism.<sup>1</sup> Obesity not only increases the risk of health complications for the individual but increasing obesity rates also represent a significant and steadily growing burden for health care systems and society as a whole.

Maglione et al<sup>2</sup> investigated the outcomes of four surgical procedures in patients with a BMI over 30 kg/m<sup>2</sup>: laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB), Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), biliopancreatic diversion with duodenal switch, and laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG). These studies confirmed the high efficacy of these methods compared to conventional methods and the greater efficacy of RYGB and LAGB in providing significant, relatively permanent weight loss. Fried et al<sup>3</sup> also confirmed the effect of surgical procedures on obesity. Surgery resulted in long-term success (ie, lasting 5 years or longer) in over 80% of patients, whereas conservative treatment failed in approximately 80% of patients. It has also been shown that metabolic surgery significantly decreases mortality among obese patients and also decreases the

Correspondence: Kamil Kuča  
Faculty of Informatics and Management,  
University of Hradec Kralove,  
Rokitanského 62, 50003 Hradec Kralove,  
Czech Republic  
Email kamil.kuca@fhk.cz

submit your manuscript | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)  
Dovepress  
<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S96593>

Therapeutics and Clinical Risk Management 2016:12 599–605

599



© 2016 Bužga et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 42 and 5 of our Terms (<http://www.dovepress.com/terms.php>).

- 5.2 BUŽGA, M.; HOLÉČZY, P.; SVAGERA, Z.; SVORC, P.; ZAVADILOVÁ, V.: Effects of sleeve gastrectomy on parameters of lipid and glucose metabolism in obese women - 6 months after operation. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 2013, 8(1): 22-28. DOI: 10.5114/wiitm.2011.31631. IF: 1.092/2013; Aktuální IF časopisu: 0.493/2016 (původní)

Original paper

Videosurgery

## Effects of sleeve gastrectomy on parameters of lipid and glucose metabolism in obese women – 6 months after operation

Marek Bužga<sup>1</sup>, Pavol Holéčzy<sup>2</sup>, Zdeněk Švagera<sup>3</sup>, Pavol Švorc J<sup>1</sup>, Vladislava Zavadilová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

<sup>2</sup>Department of Surgical Disciplines, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

<sup>3</sup>Department of Biomedicine Disciplines, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

Videosurgery Miniinv 2013; 8 (1): 22-28

DOI: 10.5114/wiitm.2011.31631

### Abstract

**Introduction:** Surgical intervention in obesity is today the most effective treatment method in high level obesity management with long-term clinical results and satisfaction of operated patients. Bariatric interventions not only ensure body weight reduction, but may influence lipid and saccharide metabolism as well.

**Aim:** To monitor the dynamics of changes in selected lipid and glucose metabolism parameters after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) in obese women.

**Material and methods:** During the period from September 2010 to June 2011, 35 women, operated on by sleeve gastrectomy, were monitored within a pilot open study. Parameters of lipid and glucose metabolism were measured, and body composition was evaluated, using dual X-ray absorptiometry (DXA). Laboratory parameters were assessed prior to LSG and at 3 and 6 months after the surgery.

**Results:** Data of the 35 study subjects are presented. Average age was 41.9 years (27-68 years). Six months after LSG, body weight reduction was achieved from  $117.7 \pm 17.1$  kg to  $91.2 \pm 17.2$  kg ( $p < 0.001$ ). The body mass index (BMI) dropped from  $42.7 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup> to  $33.0 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ). The excess weight loss (EWL) was 49.01%. High density lipoprotein (HDL) cholesterol increased from 1.29 mmol/l to 1.39 mmol/l ( $p < 0.025$ ). Triacylglycerols dropped from 1.97 mmol/l to 1.31 mmol/l ( $p < 0.001$ ). Glycated hemoglobin dropped from 4.03% to 3.59% ( $p < 0.001$ ), and C-peptide decreased from 1703 pmol/l to 1209 pmol/l ( $p < 0.002$ ). The observed changes of low density lipoprotein (LDL) cholesterol, total cholesterol or fasting glucose levels were not significant. Six months after LSG, both weight and BMI significantly decreased.

**Conclusions:** Six months after the operation, glucose homeostasis was improved. Despite the rather short-term monitoring period, our study did confirm LSG to influence not only total weight loss and fat tissue reduction but to improve risk factors, mainly glucose homeostasis and dyslipidemia, as well.

**Key words:** bariatric surgery, morbid obesity, cholesterol, glycemia, laparoscopy, sleeve gastrectomy.

### Introduction

The rapidly increasing prevalence of obesity observed in recent decades is a major public health problem of pandemic nature [1]. According to forecasts, there will be 2.3 billion overweight adults and

more than 700 million people suffering from obesity worldwide by the year 2015 [2]. In the countries of Central and Eastern Europe, including the Czech Republic, the prevalence of obesity is a forefront issue in all epidemiological studies. Results of the latest large epidemiological study conducted in the

#### Address for correspondence:

Marek Bužga PhD, Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, 19 Syllabova St, Ostrava, Czech Republic, phone: +420 774 761 581, e-mail: marek.buzga@osu.cz

- 5.3 MACHYTKA, E.; BUŽGA, M.; ZONČA, P.; LAUTZ, D.; RYOU, M.; SIMONSON, D.; THOMPSON, C.:  
Partial jejunal diversion using an incisionless magnetic anastomosis system: 1-year interim  
results in subjects with obesity and diabetes. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2017, Online 14 July  
2017, v tisku. DOI: 10.1016/j.gie.2017.07.009. IF: 6.501/2016 (původní)

## Accepted Manuscript

Partial jejunal diversion using an incisionless magnetic anastomosis system: 1-year  
interim results in subjects with obesity and diabetes

Evžen Machytka, MD, PhD, Marek Bužga, MSc, PhD, Pavel Zonca, MD, PhD,  
FRCS, David B. Lautz, MD, Marvin Ryou, MD, Donald C. Simonson, MD, MPH, ScD,  
Christopher C. Thompson, MD, MSc, AGAF, FACP, FASGE

PII: S0016-5107(17)32090-4

DOI: [10.1016/j.gie.2017.07.009](https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.07.009)

Reference: YMGE 10656

To appear in: *Gastrointestinal Endoscopy*

Received Date: 31 May 2017

Revised Date: 0016-5107 0016-5107

Accepted Date: 6 July 2017

Please cite this article as: Machytka E, Bužga M, Zonca P, Lautz DB, Ryou M, Simonson DC, Thompson  
CC, Partial jejunal diversion using an incisionless magnetic anastomosis system: 1-year interim  
results in subjects with obesity and diabetes, *Gastrointestinal Endoscopy* (2017), doi: 10.1016/  
j.gie.2017.07.009.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to  
our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo  
copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please  
note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all  
legal disclaimers that apply to the journal pertain.





- 5.4 BUŽGA, M.; ŠVAGERA, Z.; TOMÁŠKOVÁ, H.; HAUPTMAN, K.; HOLÉČZY, P.: Metabolic Effects of Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Greater Curvature Plication: an 18-Month Prospective, Observational, Open-Label Study. *Obesity Surgery*, 2017, Online 03 July 2017, v tisku. DOI: 10.1007/s11695-017-2779-2. IF: 3.947/2016 (původní)

OBES SURG  
DOI 10.1007/s11695-017-2779-2



ORIGINAL CONTRIBUTIONS

## Metabolic Effects of Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Greater Curvature Plication: an 18-Month Prospective, Observational, Open-Label Study

Marek Bužga<sup>1</sup> · Zdeněk Švagera<sup>2</sup> · Hana Tomášková<sup>3</sup> · Karel Hauptman<sup>1</sup> · Pavol Holéčzy<sup>4</sup>

© Springer Science+Business Media, LLC 2017

### Abstract

**Background** Laparoscopic greater curvature plication (LGCP) is an innovative restrictive technique designed to reduce gastric volume by plication at the region of greater curvature. The long-term efficacy, safety, and the metabolic effects of this procedure are the subject of this study.

**Methods** One hundred twenty-seven patients were enrolled; 84 underwent laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) and 43, LGCP. LSG and LGCP were then compared during long-term follow-ups in terms of glycemic control, hormone and lipid secretion, and changes in body composition. Measured parameters included serum glucose, triglycerides, high- and

low-density lipoprotein cholesterol, testosterone, estradiol, leptin, adiponectin, ghrelin, fatmass, and lean body mass.

**Results** Significant weight-loss and a reduced body composition resulted from either procedure vs. baseline (i.e., pre-surgery), with levels of fasting glucose and glycated hemoglobin also showing statistically significant reductions (at 3 and 18 months for either surgery). Intergroup comparisons for glycemic parameters yielded no statistically significant differences. However, a dramatic reduction in ghrelin was detected following LSG, falling from pre-surgery levels of 140.7 to 69.6 ng/L by 6 months ( $P < 0.001$ ). Subsequently, ghrelin levels increased, reaching 107.8 ng/L by month 12. Conversely, after LGCP, a statistically significant increase in ghrelin was seen, rising from 130.0 ng/L before surgery to 169.0 ng/L by month 12, followed by a slow decline.

**Conclusions** Good metabolic outcomes were obtained following LGCP, which might be mediated via altered glucose metabolism and GI hormones. Nevertheless, this method is less effective than LSG, possibly due to its preservation of the entire stomach, including secretory regions.

✉ Zdeněk Švagera  
zdenek.svagera@fn.o.cz

Marek Bužga  
marek.buzga@osu.cz

Hana Tomášková  
hana.tomaskova@osu.cz

Karel Hauptman  
karel.hauptman@gmail.com

Pavol Holéčzy  
pavol.holeczy@vtn.agel.cz

**Keywords** Sleeve gastrectomy · Laparoscopic greater curvature plication · Ghrelin · Hormonal changes · Metabolic surgery

<sup>1</sup> Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Syllabova 19, 703 00 Ostrava, Czech Republic

<sup>2</sup> Institute of Laboratory Diagnostics, University Hospital Ostrava, 17. listopadu 1970/5, Ostrava, Czech Republic

<sup>3</sup> Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Syllabova 19, 703 00 Ostrava, Czech Republic

<sup>4</sup> Department of Surgical Studies, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Syllabova 19, 703 00 Ostrava, Czech Republic

### Introduction

Obesity represents one of our greatest contemporary health problems given its association with multiple comorbidities. A direct relationship exists between being overweight and cardiovascular disease, type 2 diabetes, obstructive sleep apnea (OSA), and metabolic syndrome [1, 2]. Bariatric surgery has proven to be the most effective way of treatment for morbidly obese patients. Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)

- 5.5 BUŽGA, M.; ZAVADILOVÁ, V.; HOLÉČZY, P.; ŠVAGERA, Z.; ŠVORC, P.; FOLTYS, A.; ZONČA, P.: Dietary intake and ghrelin and leptin changes after sleeve gastrectomy. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 2014, 9(4): 554-561. DOI: 10.5114/wiitm.2014.45437. IF: 1.092/2014; Aktuální IF časopisu: 0.493/2016 (původní)

Original paper

Videosurgery

## Dietary intake and ghrelin and leptin changes after sleeve gastrectomy

Marek Bužga<sup>1</sup>, Vladislava Zavadilová<sup>1</sup>, Pavol Holéčzy<sup>2</sup>, Zdeněk Švagera<sup>3</sup>, Pavol Švorc<sup>1</sup>, Aleš Foltys<sup>2</sup>, Pavel Zonča<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

<sup>2</sup>Department of Surgical Studies, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

<sup>3</sup>Department of Sciences, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

Videosurgery Miniinv 2014; 9 (4): 554–561

DOI: 10.5114/wiitm.2014.45437

### Abstract

**Introduction:** Surgical intervention in obesity is today the most effective treatment method in high level obesity management. Bariatric interventions not only ensure body weight reduction, but may influence dietary habits.

**Aim:** To assess changes in adipose hormones and dietary habits in obese patients after sleeve gastrectomy.

**Material and methods:** The study set comprised 37 subjects (29 females and 8 males) 24 to 68 years old with body mass index  $43.0 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>. Pre-operative examination included baseline measurements of body composition. Dietary habits and intake frequency were monitored by a questionnaire method. Follow-up examinations were carried out in a scope identical to the pre-operative examination, 6 and 12 months after surgery, respectively.

**Results:** The average patient weight loss 12 months after surgery was 31.7 kg. Excess weight loss was  $55.2 \pm 20.6\%$ . Patients reported reduced appetite ( $p < 0.001$ ), increasingly regular food intake ( $p < 0.001$ ), intake of more meal portions per day ( $p = 0.003$ ) and a decrease in consuming the largest portions during the afternoon and evening ( $p = 0.030$ ). Plasma levels of fasting glucose, leptin and ghrelin significantly decreased ( $p = 0.006$ ;  $p = 0.0043$ ); in contrast, the level of adiponectin significantly increased ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Sleeve gastrectomy and follow-up nutritional therapy resulted in a significant body weight reduction within 1 year after surgery. An improvement of certain dietary habits in patients was registered. At 12 months after surgery, there were no statistically significant differences in decreases in ghrelin and leptin concentrations between patients without changed appetite and those reporting decreased appetite.

**Key words:** bariatric surgery, laparoscopic sleeve gastrectomy, dietary habits, leptin, ghrelin, dietary intake frequency.

### Introduction

Over the past two decades, obesity has become a serious global health problem. The International Association for the Study of Obesity/International Obesity Task Force, a WHO body [1], has reported that approximately 1 billion adults worldwide are overweight and another 475 million adults are obese. In countries of the Central and Eastern Europe, including the Czech Republic, the prevalence of obesity stands as a forefront issue in all epidemio-

logical studies. Results of the latest large epidemiological study, conducted in the Czech Republic, reveal that 30% of Czechs are overweight and 25% suffer from obesity. It is an alarming fact that, during the last 6 years alone, the number of obese subjects has increased by 5% in the total population of 10.3 million, which makes 425,000 people [2].

There are several therapeutic approaches to obesity. In most cases, the first choice is lifestyle change focused on balanced dietary intake and physical activity. Pharmaceutical therapy, the principal aims of

#### Address for correspondence

Marek Bužga PhD, MSc, Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, 19 Syllabova St, 70030 Ostrava, Czech Republic, phone: +42 077 476 15 81, e-mail: marek.buzga@osu.cz

- 5.6 BUŽGA, M.; HOLÉCZY, P.; ŠVAGERA, Z.; ZONČA, P.: Laparoscopic gastric plication and its effect on saccharide and lipid metabolism: a 12-month prospective study. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 2015, 10(3): 398-405. DOI: 10.5114/wiitm.2015.54103. IF: 0.920/2015; Aktuální IF časopisu: 0.493/2016 (původní)

Original paper

Videosurgery

## Laparoscopic gastric plication and its effect on saccharide and lipid metabolism: a 12-month prospective study

Marek Bužga<sup>1</sup>, Pavol Holéczy<sup>2</sup>, Zdeněk Švagera<sup>3</sup>, Pavel Zonča<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology and Pathophysiology, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

<sup>2</sup>Department of Surgical Studies, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

<sup>3</sup>Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

*Videosurgery Miniinv* 2015; 10 (3): 398–405

DOI: 10.5114/wiitm.2015.54103

### Abstract

**Introduction:** Laparoscopic greater curvature plication (LGCP) is a novel restrictive technique that reduces gastric volume by plication of the greater curvature. The advantage of LGCP is its reversibility in comparison to laparoscopic sleeve gastrectomy. Nowadays, the long-term LGCP efficacy, safety and metabolic effect are being investigated.

**Aim:** To assess body composition, clinical complications and metabolic changes in obese patients 6 and 12 months after laparoscopic greater curvature plication.

**Material and methods:** A total of 70 subjects underwent LGCP; 52 of them (33 women and 19 men) completed 1-year follow-up study. Anthropometry and biochemical parameters (glucose, glycated haemoglobin, lipids, ghrelin, leptin, adiponectin and fibroblast growth factor 21 [FGF-21]) were assessed before and 3, 6, and 12 months after surgery.

**Results:** All study participants exhibited statistically significant weight loss at both 6 and 12 months following the LGCP compared to baseline, with significant reductions in body composition – body weight, body mass index, percentage excess weight loss (%EWL), and percentage excess BMI loss (%EBL) ( $p \leq 0.001$ ). Moreover, significant lowering of glucose and glycated haemoglobin, triacylglycerols and leptin was observed 12 months after LGCP. On the other hand, plasma concentrations of ghrelin, adiponectin and LDL cholesterol increased significantly. Total cholesterol, LDL cholesterol and FGF-21 levels did not change significantly.

**Conclusions:** Laparoscopic greater curvature plication appears to be a procedure with good restriction results, which might be mediated through alteration in incretin metabolism. Technical aspects and standardization of the procedure still remain to be worked out.

**Key words:** weight loss, ghrelin, fibroblast growth factor 21, metabolic effect, gastric plication.

### Introduction

Over the past two decades, obesity has become a serious global health problem. The International Association for the Study of Obesity/International Obesity Task Force, a WHO body, has reported that approximately 1 billion adults worldwide are overweight and another 475 million adults are obese [1]. In the countries of Central and Eastern Europe,

including the Czech Republic, the prevalence of obesity stands as a forefront issue in all epidemiological studies. Results of the latest large epidemiological study conducted in the Czech Republic reveal that 30% of Czechs are overweight and 25% of them suffer from obesity [2].

There are several therapeutic approaches to obesity. In most cases, the first choice is lifestyle change focused on balanced dietary intake and physical ac-

#### Address for correspondence

Zdeněk Švagera MSc, PhD, Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Syllabova 19, Ostrava, Czech Republic, phone: +42 0 597 374 121, e-mail: zdenek.svagera@osu.cz, zdenek.svagera@fnio.cz

- 5.7 BUŽGA, M.; MACHYTKA, E.; KLVAŇA, P.; KUPKA, T.; ZAVADILOVÁ, V.; ZONČA, P.; ŠVAGERA, Z.: Effects of the Intra-gastric Balloon MedSil (R) on Weight Loss, Fat Tissue, Lipid Metabolism, and Hormones Involved in Energy Balance. *Obesity Surgery*, 2014, 24(6): 909-915. DOI: 10.1007/s11695-014-1191-4. IF: 3.747/2014; Aktuální IF časopisu: 3.947/2016 (původní)

OBES SURG  
DOI 10.1007/s11695-014-1191-4



ORIGINAL CONTRIBUTIONS

## Effects of the Intra-gastric Balloon MedSil® on Weight Loss, Fat Tissue, Lipid Metabolism, and Hormones Involved in Energy Balance

Marek Bužga · Machytka Evžen · Klvaňa Pavel ·  
Kupka Tomáš · Zavadilová Vladislava · Zonča Pavel ·  
Zdeněk Švagera

© The Author(s) 2014. This article is published with open access at Springerlink.com

### Abstract

**Background** The prevalence of obesity continues to increase worldwide. Because obesity is associated with a number health-related problems as well as a shortened life span, treating obesity is an important clinical concern. Although various treatments are currently available, many are not efficacious in the long term. Therefore, additional medical treatment options for morbidly obese individuals must be explored. In this study, we examined the effects of the

intra-gastric balloon MedSil® on anthropometric measures and hormones associated with lipid and energy metabolism.

**Methods** Twenty-two obese patients underwent insertion of the intra-gastric balloon MedSil® following a clinical exam, body composition scan, and collection of blood samples. Six months following implantation of the balloon, additional anthropometric and serological measures were taken.

**Results** Six months following insertion of the MedSil® balloon, we observed significant decreases in body weight, body mass index, and fat mass. Compared with baseline levels, ghrelin serum levels were increased significantly, while leptin, FGF21, and glycated hemoglobin levels significantly decreased, 6 months after balloon insertion.

**Conclusions** The MedSil® intra-gastric balloon is a safe and effective treatment for morbid obesity, with positive effects on anthropometric measures and lipid metabolism.

M. Bužga · Z. Vladislava  
Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of  
Medicine, University of Ostrava, Syllabova 19, Ostrava 703 00,  
Czech Republic

M. Bužga  
e-mail: marek.buzga@osu.cz

Z. Vladislava  
e-mail: vladislava.zavadilova@osu.cz

M. Evžen · K. Pavel · K. Tomáš  
Department of Clinical Studies, Faculty of Medicine, University of  
Ostrava, Syllabova 19, Ostrava 703 00, Czech Republic

M. Evžen  
e-mail: evmac@seznam.cz

K. Pavel  
e-mail: pavel.klvana@fio.cz

K. Tomáš  
e-mail: tomas\_kupka@post.cz

Z. Pavel  
Department of Surgical Studies, Faculty of Medicine, University of  
Ostrava, Syllabova 19, Ostrava 703 00, Czech Republic

Z. Švagera (✉)  
Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University  
of Ostrava, Syllabova 19, Ostrava 703 00, Czech Republic  
e-mail: zdenek.svagera@fio.cz

**Keywords** Intra-gastric balloon · Leptin · Ghrelin · FGF21 ·  
Lipid metabolism · Fat tissue · Weight loss

### Introduction

The rapidly increasing prevalence of obesity observed in the recent decades may be a cause of major public health problems of a pandemic nature [1]. According to forecasts, there will be 2.3 billion overweight adults and more than 700 million people suffering from obesity worldwide by 2015. The scale of the problem is confirmed by the fact that morbid obesity body mass index (BMI) > 40 kg/m<sup>2</sup> shortens life span, on average, by 20 years, making the consequences of obesity more severe than those of tobacco smoking or alcohol consumption [2].

The treatment of obese patients is a demanding and long-term undertaking, in which there are no shortcuts or quick

Published online: 01 February 2014

Springer

- 5.8 BUŽGA, M.; ŠMAJSTRLA, V.; BORTLÍK, L.; ŠVAGERA, Z.; ZÁVACKÁ, I.; HOLÉCZY, P. Překvapivě nízká kostní denzita u obézních pacientů podstupujících bariatrický chirurgický výkon. Osteologický bulletin, 2012, 17(2): 43-49.

## Překvapivě nízká kostní denzita u obézních pacientů podstupujících bariatrický chirurgický výkon

M. BUŽGA<sup>1</sup>, V. ŠMAJSTRLA<sup>1</sup>, L. BORTLÍK<sup>2</sup>, Z. ŠVAGERA<sup>3</sup>, I. ZÁVACKÁ<sup>3</sup>, P. HOLÉČZY<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ústav fyziologie, LF OU, Ostrava, <sup>2</sup>Osteocentrum, NZZ Bormed, Ostrava, <sup>3</sup>Katedra biomedicinských metod, LF OU, Ostrava, <sup>4</sup>Centrum pro zaživací trakt, Chirurgické oddělení, Vítkovická Nemocnice, Ostrava

### SOUHRN

Bužga M., Šmajstrla V., Bortlík L., Švagera Z., Závacká I., Holéčzy P.: **Překvapivě nízká kostní denzita u obézních pacientů podstupujících bariatrický chirurgický výkon**

**Cíl práce:** Nízký body mass index (BMI) je významným rizikovým faktorem osteoporózy. Naopak obezita je z hlediska skeletu považována za ochranný faktor. Některé studie ale ukazují, že příznivý vliv na skelet má pouze nadváha a mírná obezita, kdežto těžká a morbidní obezita (BMI nad 35, resp. 40 kg/m<sup>2</sup>) je pro skelet nevýhodná. Cílem práce bylo zhodnotit densitometrické nálezy obézních a morbidně obézních pacientů podstupujících restriktivní chirurgickou léčbu obezity.

**Materiál a metody:** V rámci prospektivní pilotní studie, sledující vliv sleeve resekce žaludku na BMD a kostní metabolismus jsme dvoufotonovou kostní densitometrií (DXA) vyšetřili 92 morbidně obézních pacientů (21 mužů a 71 žen). Výběr pacientů byl dle guidelines IFSO (osoby s BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> nebo s BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> s přidruženými komorbiditami).

**Výsledky:** Průměrný BMI mužů byl 43,66, u žen 42,47. Všechny ženy byly premenopauzální, pacienti s možnou sekundární osteoporózou byli vyloučeni. Průměrné Z-skóre všech pacientů bylo 1,06 na L páteři a 1,57 na celkovém femuru, tedy v normálním rozmezí, resp. lehce nadprůměrné. U šesti pacientů jsme ale zachytili Z-skóre snížené, a to u čtyř od -1 do -2,5 SD (pásmo „osteopenie“, pokud by šlo o postmenopauzální ženy) a u tří menší než -2,5 SD (pásmo „osteoporózy“). Většina nízkých hodnot byla zjištěna na páteři. U jednoho muže byla denzita velmi nízká (Z-skóre -4,2 SD). Všech šest pacientů s patologickým Z-skóre mělo BMI nad 40. Vztah mezi tukovou tkání a skeletem je oboustranný a složitý.

**Závěr:** Naše měření potvrzují ochranný vliv vyšší hmoty těla na densitu kostní hmoty, u některých jedinců s BMI nad 40 jsme ale našli kostní denzitu nízkou. Příčiny této skutečnosti jsou zatím neznámé, lze zvažovat vliv prozánětlivých cytokinů produkovaných nadbytečnou tukovou tkání, častý hypogonadismus u obézních mužů, častou přítomnost hypovitaminózy D u obézních a jiné faktory.

*Klíčová slova:* tuková tkáň, obezita, denzita kostního minerálu

### SUMMARY

Bužga M., Šmajstrla V., Bortlík L., Švagera Z., Závacká I., Holéčzy P.: **Surprisingly low bone density in obese patients undergoing bariatric surgery**

**Aim:** Low body mass index (BMI) is the major risk factor for osteoporosis. Obesity, on the contrary, is considered to be a protective factor for the skeleton. However, some studies have shown that only moderate overweight and obesity have beneficial effects on the skeleton, while heavy and morbid obesity (BMI over 35, eventually 40 kg/m<sup>2</sup>) is disadvantageous for the skeleton. The aim of this study was to evaluate the densitometric findings of obese and morbidly obese patients undergoing restrictive surgical treatment of obesity.

**Material and methods:** Ninety-two patients were included in a prospective pilot study on the effects of the gastric sleeve resection of BMD and bone metabolism. We investigated these morbidly obese patients (21 men and 71 women) with two-photon bone densitometry (DXA). Patients were selected according to IFSO guidelines (patients with a BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> or BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> with associated comorbidities).

**Results:** The mean BMI of men was 43.66, of women 42.47. All women were premenopausal; patients with possible secondary osteoporosis were thereby excluded. The average score of all patients was 1.06 for spine and 1.57 for femur, which is within the normal range, eventually slightly above the average. Yet in six patients we found the scores decreased: in four patients from -1 to -2.5 SD (range "osteopenia") and in three even less than -2.5 SD (range "osteoporosis"). The lowest values were found on the spine. One man had very low density (Z-score was -4.2 SD). All the six patients with pathologic Z-score had a BMI above 40 kg/m<sup>2</sup>. The relationship between adipose tissue and skeleton is mutual and complex.

**Discussion and conclusion:** Our measurements confirm the protective effect of higher body mass on bone mineral density. Nevertheless, in some individuals with BMI over 40 we found low bone density. The causes for this are still unknown; they may include the influence of proinflammatory cytokines produced by abundant adipose tissue, hypogonadism in obese men, frequently presence of hypovitaminosis D in obese and other factors.

*Keywords:* adipose tissue, obesity, bone mineral density

*Osteologický bulletin 2012;17(2):43–49*

**Adresa:** Mgr. Marek Bužga, Ústav fyziologie, Lékařská fakulta OU, Syllabova 19, 703 00 Ostrava, e-mail: marek.buzga@osu.cz

Došlo do redakce: 23. 1. 2012

Přijato k tisku: 17. 4. 2012

- 5.9 PLUSKIEWICZ, W.; BUŻGA, M.; HOLÉCZY, P.; BORTLÍK, L.; ŠMAJSTRLA, V.; ADAMCZYK, P.: Bone Mineral Changes in Spine and Proximal Femur in Individual Obese Women after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Short-Term Study. *Obesity Surgery*, 2012, 22(7): 1068-1076. DOI: 10.1007/s11695-012-0654-8. IF: 3.102/2012; Aktuální IF časopisu: 3.947/2016 (původní)

OBES SURG (2012) 22:1068–1076  
DOI 10.1007/s11695-012-0654-8

CLINICAL RESEARCH

## Bone Mineral Changes in Spine and Proximal Femur in Individual Obese Women after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Short-Term Study

Wojciech Pluskiewicz · Marek Bużga · Pavol Holéczy ·  
Ladislav Bortlík · Vít Šmajstrla · Piotr Adamczyk

Published online: 4 May 2012  
© The Author(s) 2012. This article is published with open access at Springerlink.com

### Abstract

**Background** The aim of the study was to establish longitudinal bone changes in obese women after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG).

**Methods** Twenty-nine women at baseline mean age of  $40.41 \pm 9.26$  years and with mean body mass index (BMI) of  $43.07 \pm 4.99$  kg/m<sup>2</sup> were included in a 6-month study. Skeletal status at hip [femoral neck (FN) and total hip (TH)] and spine was assessed at baseline, as well as in 3 and 6 months after surgery. Body size was measured at baseline and follow-up (weight, height, BMI, and waist).

**Results** Baseline body weight was  $117.5 \pm 18.4$  kg. The mean body weight and BMI decreased by 17.9 % during the first 3 months after surgery to obtain 28.4 % after 6 months. At 6 months, BMD decreased significantly for spine by 1.24 %, FN 6.99 %, and TH 5.18 %. The changes after 3 months in individual subjects showed that, in the majority of subjects, FN and TH BMD decreased significantly (in 52 % and 69 % of subjects, respectively), and in 24 % loss of BMD was found at the spine. After 6 months, the corresponding, significant decreases in individual subjects were found in 72 %, 86 %, and 38 % of women, respectively. Those with a significant loss of FN BMD tended to lose more weight ( $30 \pm 9.47$  versus  $23.25 \pm 6.08$  kg,  $p=0.061$ ) than others; women with a significant decrease of FN BMD lost more weight than those with no such decrease ( $30.43 \pm 8.07$  versus  $15 \pm 1.91$  kg).

**Conclusion** LSG proved efficient for body weight reduction, however, with a parallel decline in bone mineral density.

**Keywords** Bone mineral density · Obesity · Laparoscopic sleeve gastrectomy · Women

W. Pluskiewicz (✉)  
Metabolic Bone Diseases Unit,  
Department and Clinic of Internal Diseases,  
Diabetology and Nephrology,  
Medical University of Silesia in Katowice,  
ul. 3-Maja 13/15,  
41-800 Zabrze, Poland  
e-mail: osteolesna@poczta.onet.pl

M. Bużga · V. Šmajstrla  
Department of Physiology, Medical Faculty,  
University of Ostrava,  
Ostrava, Czech Republic

P. Holéczy  
Department of Surgical Disciplines, Medical Faculty,  
University of Ostrava,  
Ostrava, Czech Republic

L. Bortlík  
Bone Densitometry Laboratory, Bomed,  
Ostrava, Czech Republic

P. Adamczyk  
Department and Clinic of Pediatrics,  
Medical University of Silesia,  
Katowice, Poland

### Introduction

Obesity is a growing medical and social problem worldwide. Several health complications are common among subjects with obesity, especially when the body mass index (BMI) exceeds 40 kg/m<sup>2</sup>. In a significant part of obese subjects, modifications of lifestyle and pharmacotherapy fail to bring about expected, significant weight loss. Bariatric surgery has proven to be the most effective way of treatment for morbidly obese women and men [1] and may be a cost-effective alternative treatment in morbid obesity [2]. The prevalence of weight-related morbid conditions decreases

 Springer

- 5.10 ADAMCZYK, P.; BUŽGA, M.; HOLÉCZY, P.; ŠVAGERA, Z.; ŠMAJSTRLA, V.; ZONČA, P.; PLUSKIEWICZ, W.: Bone mineral density and body composition after laparoscopic sleeve gastrectomy in men: A short-term longitudinal study. *International Journal of Surgery*, 2015, 23(Part A): 101-107. DOI: 10.1016/j.ijisu.2015.09.048. IF: 1.657/2015; Aktuální IF časopisu: 2.211/2016 (původní)





Original research

## Bone mineral density and body composition after laparoscopic sleeve gastrectomy in men: A short-term longitudinal study



Piotr Adamczyk<sup>a</sup>, Marek Buźga<sup>b</sup>, Pavol Holéczy<sup>c</sup>, Zdeněk Švagera<sup>d</sup>, Vít Šmajstrla<sup>e</sup>, Pavel Zonča<sup>c</sup>, Wojciech Pluskiewicz<sup>f,\*</sup>

<sup>a</sup> Chair and Clinical Department of Pediatrics, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

<sup>b</sup> University of Ostrava, Department of Physiology, Medical Faculty, Ostrava, Czech Republic

<sup>c</sup> University of Ostrava, Department of Surgical Disciplines, Medical Faculty, Czech Republic

<sup>d</sup> University of Ostrava, Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Ostrava, Czech Republic

<sup>e</sup> Bone Densitometry Laboratory, BorMed, Ostrava, Czech Republic

<sup>f</sup> Chair of Internal Medicine, Diabetology and Nephrology, Metabolic Bone Diseases Unit, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

### HIGHLIGHTS

- Changes in bone mineralization and body composition in obese men after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) were analyzed.
- FN BMD and TH BMD decreased, whereas spine BMD increased significantly and TB BMD did not change.
- TB BMC increased and all other parameters of body composition (fat, lean mass, lean BMC, total mass, fat mass) decreased.
- Body mass reduction in men after LSG is related to essential changes in bone mineralization and body composition.

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 10 May 2015

Received in revised form

4 August 2015

Accepted 17 September 2015

Available online 25 September 2015

#### Keywords:

Body composition

Bone mineral density

Obesity

Laparoscopic sleeve gastrectomy

Weight loss

### ABSTRACT

**Introduction:** Longitudinal changes in bone and body composition occurring in obese men after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) has been evaluated.

**Methods:** In short-term longitudinal study, 25 obese men in mean baseline age  $44.8 \pm 10.9$  years and mean body mass index (BMI)  $43.3 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup> were assessed after undergoing LSG for obesity. Bone mineral density (BMD) (spine, femoral neck [FN], total hip [TH], and total body [TB]) and body composition (TB bone mineral content [BMC], fat, % of fat, lean, lean BMC, total mass) were assessed at baseline, and after three and six months.

**Results:** Mean body measurements, including weight, BMI, waist and hips, decreased significantly over the study period ( $p < 0.0001$ ). FN BMD ( $p < 0.01$ ) and TH BMD ( $p < 0.001$ ) decreased, and spine BMD increased significantly ( $p < 0.001$ ). TB BMD did not change. Weight decreased by  $21.3 \pm 7.3\%$ , BMI by  $21.2 \pm 7.3\%$ , FN BMD by  $3.32 \pm 6.35\%$ , TH BMD by  $3.51 \pm 3.95\%$  whereas spine BMD increased by  $2.89 \pm 5.1\%$ . TB BMC increased by  $2.4 \pm 4.62\%$ ; all other variables relating to body composition decreased: fat by  $33.0 \pm 9.6\%$ , lean mass by  $12.8 \pm 6.1\%$ , lean BMC by  $12.3 \pm 5.9\%$ , total mass by  $20.1 \pm 6.4\%$ , and % fat by  $15.8 \pm 7.2\%$ .

**Conclusions:** After LSG, body size and variables related to body composition (except for TB BMC) decreased with an accompanying decrease in FN BMD in the men in this study. Spine BMD increased, and TB BMD did not change.

© 2015 IJS Publishing Group Limited. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Obesity is an important medical problem. The number of obese individuals is increasing continuously in response to various environmental and genetic factors. For some morbidly obese patients, surgery is the only effective type of therapy. Despite bariatric

\* Corresponding author. Metabolic Bone Diseases Unit, Chair of Internal Diseases, Diabetology and Nephrology, Medical University of Silesia in Katowice, ul. 3-Maja 13/15, 41-800 Zabrze, Poland.

E-mail address: [osteolesna@poczta.onet.pl](mailto:osteolesna@poczta.onet.pl) (W. Pluskiewicz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijss.2015.09.048>

1743-9191/© 2015 IJS Publishing Group Limited. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

- 5.11 ADAMCZYK, P.; BUŽGA, M.; HOLÉCZY, P.; ŠVAGERA, Z.; ZONČA, P.; SIEVÄNEN, H.; PLUSKIEWICZ, W.: Body Size, Bone Mineral Density, and Body Composition in Obese Women After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A 1-Year Longitudinal Study. *Hormone and Metabolic Research*, 2015, 47(12): 873-879. DOI: 10.1055/s-0035-1555758. IF: 2.029/2015; Aktuální IF časopisu: 2.268/2016 (původní)

# Body Size, Bone Mineral Density, and Body Composition in Obese Women After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A 1-Year Longitudinal Study

Authors P. Adamczyk<sup>1</sup>, M. Buźga<sup>2</sup>, P. Hołczyński<sup>2</sup>, Z. Świągera<sup>1</sup>, P. Zonča<sup>2</sup>, H. Sievänen<sup>1</sup>, W. Pluskiewicz<sup>2</sup>

Affiliations Affiliation addresses are listed at the end of the article

## Key words

- body composition
- body weight
- bone mineral density
- hip circumference
- laparoscopic sleeve gastrectomy
- obesity
- waist circumference

received 04.03.2015  
accepted 26.05.2015

## Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1555758>  
Published online:  
July 2, 2015  
Horm Metab Res 2015;  
47: 873–879  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0018-5043

## Correspondence

**Prof. W. Pluskiewicz, MD, PhD**  
Metabolic Bone Diseases Unit  
Department and Clinic of Internal Diseases  
Diabetology and Nephrology  
Medical University of Silesia in Katowice  
ul. 3-Maja 13/15  
41-800 Zabrze  
Poland  
Tel.: +48/323/704 389  
Fax: +48/323/704 389  
osteolena@poczta.onet.pl

## Abstract

Changes in body weight, waist and hip circumferences, body composition, and skeletal status in women after bariatric surgery were evaluated. Thirty-six women [mean age 41.2 ± (SD) 9.5 years, weight 115.7 ± 18.0 kg, and BMI 42.1 ± 5.3 kg/m<sup>2</sup>] underwent laparoscopic sleeve gastrectomy. Bone mineral density (BMD) at lumbar spine, femoral neck, total hip, and total body, and body composition were evaluated at baseline and 3, 6, and 12 months after surgery. Weight, BMI, waist and hip circumferences decreased significantly. Total body bone mineral content (TB BMC) increased by 2.5 ± 3.5%, and fat, lean body mass, total mass and fat-% decreased significantly by 38.9 ± 12.0%, 15.4 ± 5.9%, 26.5 ± 8.1% and 17.6 ± 8.9%, respectively. Slight decreases in

total body (0.6 ± 2.2%) and spine (1.2 ± 7.1%) BMD were not significant, whereas total hip and femoral neck BMD decreased significantly by 5.3 ± 8.2% and 6.2 ± 7.0% (p < 0.001). Change (Δ) in TB BMC correlated only with Δ in weight (r = 0.38, p < 0.05) whereas Δ in all other body composition parameters correlated significantly with Δ in body weight and circumferences (r = 0.46–0.98). The Δ in BMD (except total body BMD) correlated significantly with Δ in body composition parameters (r = 0.34–0.59). Baseline fat and lean content besides changes in body fat and lean mass accounted for bone changes. In conclusion, bone loss after bariatric surgery is related to post-operative changes in body composition, as well as to weight loss and decrease in waist and hip circumferences.

## Introduction

Obesity is a common problem in modern European and Northern American societies. The health consequences of obesity are widely recognized, and include various cardiac, neurologic, and rheumatologic disorders. In many patients, efforts to reduce body weight are unsuccessful; for these patients, bariatric surgery offers an alternative treatment option. Bariatric surgery results in a rapid weight reduction, but the rate at which weight is lost after surgery may compromise some human biological systems. Several studies have reported bone loss after bariatric surgery [1–15]. The loss is most pronounced in the proximal femur, whereas lumbar spine shows inconsistent findings. In general, the baseline BMD of obese patients is known to be higher than that of age- and sex-matched nonobese populations, and the fracture incidence seems not to be higher in patients after bariatric surgery [16]. Recent observations on continued bone

microarchitectural deterioration, as well as studies based on repeated DXA measurements after cessation of post-surgical weight loss suggest that the bone changes seen in patients after bariatric surgery are not only the result of weight loss, leading to the hypothesis that these patients may develop osteoporosis years after undergoing surgical treatment for obesity [17].

In this context, the prevention of bone loss, especially in patients with low BMD, is essential. The prevention includes physical activity, intake of calcium and vitamin D along with sun exposure. Studies of vitamin deficiency in recent years show that bariatric patients are vitamin D deficient more often than people in general population [18]. It is also interesting that the deficits are similar in patients after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) and gastric bypass (GBP) [19]. Therefore, to achieve a better understanding of the effects of bariatric surgery on bone metabolism, further long-term longitudinal studies are necessary.

Adamczyk P et al. DXA in Women After Bariatric Surgery... Horm Metab Res 2015; 47: 873–879

- 5.12 NYKONENKO, A.; HAIDARZHI, Y.; BUŽGA, M.: Bone metabolism changes after laparoscopic greater curvature plication. A one-year study. Zaporozhskij Medicinskij Žurnal, 2016, 2016(2): 64-69. DOI: 10.14739/2310-1210.2016.2.69234. (původní)



A. O. Nykonenko<sup>1</sup>, Ye. I. Haidarzhii<sup>1</sup>, M. Bužga<sup>2</sup>

### Bone metabolism changes after laparoscopic greater curvature plication.

#### A one-year study

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,

<sup>2</sup>University of Ostrava, Czech Republic

**Key words:** Bariatric Surgery, Laparoscopic Plication, Bone Metabolism.

In addition to the positive effect of weight losing after bariatric surgery, the post-operative period is often associated with significant changes in bone metabolism.

**Aim.** The aim of this study was to examine changes in bone turnover markers and indicators of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) within 12 months after laparoscopic greater curvature plication (LGCP).

**Materials and methods.** We studied 54 patients from class III obesity who underwent LGCP. The average preoperative weight of the patients was 125.5±19.1 kg, and BMI of 43.0±4.9 kg/m<sup>2</sup>. The gender distribution of the cohort was 35.2% man and 64.8% women. At three time points after the operation (at 3, 6 and 12 months) control examination was conducted that included DXA and markers of bone metabolism.

**Results.** After the surgical treatment we registered significant reduction of all the anthropometric indicators ( $p < 0.05$ ; EWL<sub>12</sub> 45.8±18.8% & EBL<sub>12</sub> 55.1±23.4%). According to the controlled studies on the 12th months, a significant increase in bone turnover markers was revealed ( $p < 0.05$ ; CTX, P1NP, OC, OPG, VTD) and reducing of PTH ( $p < 0.05$ ). The measure of DXA on the 12th month of observation showed no significant changes in bone metabolism. Strong positive correlation was uncovered between markers of bone metabolism: CTX / P1NP ( $r = 0.790$ ,  $p = 0.000$ ), CTX / OC, P1NP / OC ( $r = 0.7$ ,  $p = 0.000$ ), minor correlation between PTH / OC ( $r = 0.249$ ,  $p = 0.027$ ). We also report a minor and weak negative correlation between the markers of bone metabolism (CTX, P1NP, OC and VTD) and anthropometric data.

**Conclusions.** Twelve months post LGCP markers of bone turnover (CTX, P1NP, OC, OPG, VTD) were significantly increased. The increased level of VTD is associated with the loss of FAT. Also the change in DXA was detected.

#### Зміни кісткового метаболізму після лапароскопічної плікації великої кривизни шлунка. Річне дослідження

A. O. Nykonenko, Ye. I. Haidarzhii, M. Bužga

Незважаючи на позитивний ефект втрати ваги після бариатричних операцій, післяопераційний період часто пов'язаний зі значними змінами в метаболізмі кісткової тканини.

**Мета роботи** – вивчення динаміки маркерів ремоделювання кістки та показників її двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії протягом 12 місяців після лапароскопічної плікації великої кривизни шлунка.

**Матеріали та методи.** Досліджували 54 пацієнти з ожирінням III ступеня, які перенесли лапароскопічну плікацію великої кривизни шлунка. Середня передопераційна вага пацієнтів була 125,5±19,1 кг і ІМТ 43,0±4,9 кг/м<sup>2</sup>. Поділ за статтю був такий: 35,2% чоловіків і 64,8% жінок. Контрольне обстеження здійснили на 3, 6 і 12 місяці після операції. Обстеження включало вимір показників двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії та визначення маркерів кісткового метаболізму.

**Результати.** Після хірургічного лікування зареєстрували значне зниження всіх антропометричних показників ( $p < 0.05$ ; EWL<sub>12</sub> 45,8±18,8% & EBL<sub>12</sub> 55,1±23,4%). Згідно з результатами досліджень через 12 місяців виявили значне збільшення маркерів ремоделювання кістки ( $p < 0.05$ ; CTX, P1NP, OC, OPG, VTD) та зниження PTH ( $p < 0.05$ ). Виміри показників двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на 12 місяць спостереження не показали будь-яких істотних змін у метаболізмі кісткової тканини. Сильна позитивна кореляція виявлена між маркерами кісткового метаболізму: CTX/P1NP ( $r = 0.790$ ,  $p = 0.000$ ), CTX/OC, P1NP/OC ( $r = 0.7$ ;  $p = 0.000$ ), незначні кореляції – між PTH/OC ( $r = 0.249$ ,  $p = 0.027$ ). Також помічено незначну і слабку негативну кореляцію між маркерами кісткового метаболізму (CTX, P1NP, OC і VTD) та антропометричними даними.

**Висновки.** Через 12 місяців після лапароскопічної плікації великої кривизни шлунка значно збільшуються маркери ремоделювання кістки (CTX, P1NP, OC, OPG, VTD). Підвищений рівень вітаміну D пов'язаний із втратою жиркової тканини. Визначаються зміни показників двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії.

**Ключові слова:** бариатрична хірургія, лапароскопічна плікація, кістковий метаболізм.

**Запорізький медичний журнал.** – 2016. – №2 (95). – С. 64–69

#### Динамика костного метаболизма после лапароскопической пликации большой кривизны желудка. Годовое исследование

A. A. Nykonenko, Ye. I. Haidarzhii, M. Bužga

Несмотря на положительный эффект потери веса после бариатрической операции, послеоперационный период часто связан со значительными изменениями в метаболизме костной ткани.

**Цель работы** – изучение динамики маркеров ремоделирования кости и показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в течение 12 месяцев после лапароскопической пликации большой кривизны желудка.

**Материалы и методы.** Исследовали 54 пациента с ожирением III степени, перенесших лапароскопическую пликацию большой кривизны желудка. Средняя предоперационная масса пациентов – 125,5±19,1 кг и ИМТ 43,0±4,9 кг/м<sup>2</sup>. Распределение по полу было следующим: 35,2% мужчин и 64,8% женщин. Контрольное обследование проводилось на 3, 6 и 12 месяца после операции. Обследование включало измерение показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и определение маркеров костного метаболизма.

© A. O. Nykonenko, Ye. I. Haidarzhii, M. Bužga, 2016

- 5.13 BUŽGA, M.; KUPKA, T.; ŠIROKÝ, M.; NARWAN, H.; MACHYTKA, E.; HOLÉČZY, P.; ŠVAGERA, Z.: Short-term outcomes of the new intragastric balloon End-Ball (R) for treatment of obesity. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 2016, 11(4): 229-235. DOI: 10.5114/wiitm.2016.63988. IF: 0.493/2016 (původní)

Original paper

Videosurgery

## Short-term outcomes of the new intragastric balloon End-Ball® for treatment of obesity

Marek Buzga<sup>1,2</sup>, Tomas Kupka<sup>2,3</sup>, Milan Siroky<sup>4</sup>, Habib Narwan<sup>5</sup>, Evzen Machytka<sup>2,3</sup>, Pavol Holeczy<sup>6</sup>, Zdeněk Švagera<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology and Pathophysiology, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

<sup>2</sup>Department of Clinical Studies, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

<sup>4</sup>Gastroenterology Ltd, Hradec Králové, Czech Republic

<sup>5</sup>Department of Gastroenterology, Abawi Ltd, Bratislava, Slovak Republic

<sup>6</sup>Department of Surgical Studies, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

<sup>7</sup>Institute of Laboratory Diagnostics, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

Videosurgery Miniinv 2016; 11 (4):

DOI: 10.5114/wiitm.2016.63988

### Abstract

**Introduction:** Intragastric balloons (IGBs) have been successfully used to treat obesity for the last 18 years. These balloons are made of different materials and filled with either air or saline. It seems that balloons filled with saline result in more effective weight loss, but are associated with worse tolerance after implantation. In contrast, balloons filled with air are associated with excellent tolerance, but result in less effective weight loss.

**Aim:** To report the early safety and effectiveness results of the End-Ball® balloon and to encourage discussions on how to best use this new-generation IGB for endoscopic weight loss management.

**Material and methods:** Twenty obese patients (mean age: 40.5 years; mean body mass index: 34.8 kg/m<sup>2</sup>) were included in a 6-month study. Balloons were inflated with 300 ml of saline containing 5 ml of methylene blue and 300 cm<sup>3</sup> of air.

**Results:** No serious adverse events occurred during treatment. Patients experienced varying degrees of nausea, vomiting (mean: 3.7 times the first day), and abdominal pain after implantation. Six months (23–29 weeks) after End-Ball® balloon insertion, we observed a significant decrease in body weight (13.9 ± 5.1 kg) and percent excess weight loss (37.9 ± 12.9%). We also found a significant decrease in the levels of glycated hemoglobin ( $p < 0.001$ ), C-peptide ( $p < 0.002$ ), and triacylglycerols ( $p < 0.001$ ) and an increase in the concentration of high-density lipoprotein cholesterol ( $p < 0.025$ ).

**Conclusions:** The End-Ball® IGB is a safe and effective treatment for morbid obesity, with positive effects on weight loss and saccharide metabolism.

**Key words:** intragastric balloon, obesity, weight loss, safety, End-Ball®.

### Introduction

Treatment of obesity is a demanding and long-term undertaking with no shortcuts or quick fixes. The current data clearly show that no weight loss regimen involving only pharmacotherapy or diet

therapy remains effective in the long term [1]. Conservative treatment appears ineffective in morbidly obese patients (body mass index (BMI) of  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) [2]. From a long-term perspective, bariatric surgery is currently the most effective procedure, with the best outcomes in severely obese patients. Nevertheless,

#### Address for correspondence

Zdeněk Švagera MD, PhD, Institute of Laboratory Diagnostics, University Hospital Ostrava, 17 listopadu 1790, 70852 Ostrava, Czech Republic, fax: +42 0597374121, e-mail: zdenek.svagera@fno.cz

- 5.14 MACHYTKA, E.; GAUR, S.; CHUTTANI, R.; BOJKOVÁ, M.; KUPKA, T.; BUŽGA, M.; GIANNAKOU, A.; IOANNIS, K.; MATHUS-VLIEGEN, E.; LEVY, S.; RAFTOPOULOS, I.: Eclipse, the first procedureless gastric balloon for weight loss: a prospective, observational, open-label, multicenter study. *Endoscopy*, 2017, 49(2): 154-160. DOI: 10.1055/s-0042-119296. IF: 5.444/2016 (původní)

# Eclipse, the first procedureless gastric balloon for weight loss: a prospective, observational, open-label, multicenter study

## Authors

Evzen Machytka<sup>1</sup>, Shantanu Gaur<sup>2</sup>, Ram Chuttani<sup>3</sup>, Martina Bojkova<sup>4</sup>, Tomas Kupka<sup>4</sup>, Marek Buzga<sup>5</sup>, Andreas Giannakou<sup>6</sup>, Kandilios Ioannis<sup>7</sup>, Elisabeth Mathus-Vliegen<sup>8</sup>, Samuel Levy<sup>2</sup>, Ioannis Raftopoulos<sup>6,9</sup>

## Institutions

Institutions are listed at end of article.

**submitted** 9. April 2016  
**accepted after revision**  
8. September 2016

## Bibliography

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-119296>  
Published online: 2016  
Endoscopy  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0013-726X

## Corresponding author

**Ioannis Raftopoulos, MD**  
Comprehensive Weight Loss  
Institute  
Holyoke Medical Center,  
Holyoke  
MA 01002  
USA  
[raftix23@gmail.com](mailto:raftix23@gmail.com)

**Background and study aims:** Conventional gastric balloons for weight loss require endoscopy for placement and removal. The Eclipse device is swallowed, resides in the stomach for 4 months, and is then expelled. The objectives of this study were to assess the safety of Eclipse and to measure its effects on weight loss, metabolic parameters, and quality of life.

**Methods:** Each participant swallowed one Eclipse device, which was filled with 550 mL of filling fluid through a thin delivery catheter that was then removed. Weight was measured every 2 weeks, and metabolic parameters and quality of life were assessed at baseline and at trial exit.

**Results:** 34 patients, with a mean body mass index of 34.8 kg/m<sup>2</sup>, were enrolled. All 34 patients successfully swallowed the Eclipse device. All adverse events were either self-limiting or resolved

with medication. All balloons were safely excreted. At 4 months, the mean percent total body weight loss was 10%. Mean waist circumference was reduced by 8.4 cm. Improvements were also seen in hemoglobin A1c, triglycerides, low density lipoprotein, and blood pressure. At trial exit, quality of life measures had improved across all domains.

**Conclusion:** These results demonstrate clinically significant weight loss with the Eclipse, the first procedureless gastric balloon. The weight loss was similar to that seen in previous studies of endoscopically placed balloons. In addition, Eclipse therapy led to improvements in waist circumference, several metabolic parameters, and overall quality of life.

ClinicalTrials.gov identifier: NCT 02802007.

## Introduction

Worldwide more than 2 billion individuals are either overweight or obese [1]. Bariatric surgery has had a limited impact in treating this epidemic, as bariatric surgery is not indicated for overweight, class I obese, and class II obese individuals without medical co-morbidities, and most severely obese individuals either have no access to surgery or find surgery unacceptable because of fear of complications [2]. Endoscopic gastric balloons have emerged as a nonsurgical option for overweight and obese individuals in whom diet, behavior modification, and/or medical treatment have failed, and who either do not qualify for or do not want surgery. Gastric balloons have been in use for decades as temporary weight loss devices and have been shown to be safe and effective in both large multicenter studies and randomized controlled studies [3–6]. Multiple systematic reviews of the literature have concluded that gastric balloons are effective tools for obesity management [7–9].

Despite their effectiveness, recent studies have highlighted several limitations of endoscopic gastric balloons. First, endoscopic removal of balloons can be unsafe. In one large multicenter study of an endoscopic balloon, several serious adverse events occurred related to balloon removal including esophageal mucosal tear, esophageal perforation, and aspiration pneumonitis [6]. Second, all endoscopic balloons require either sedation or anesthesia, both of which can lead to adverse events in an overweight or obese individual. Third, several case reports have been published describing how endoscopic balloons that have not been removed from individuals who were lost to follow-up have eventually migrated into the intestines and caused a bowel obstruction [10–14]. Finally, both the endoscopy and anesthesia used for placement and removal significantly add to the cost.

The Eclipse device (Allurion Technologies, Wellesley, Massachusetts, USA) is a procedureless gastric balloon for weight loss that can be deployed in an outpatient setting without the use of endoscopy

- 5.15 MACHYTKA, E.; CHUTTANI, R.; BOJKOVA, M.; KUPKA, T.; BUŽGA, M.; STECCO, K.; LEVY, S.; GAUR, S.: Elipse™, a Procedureless Gastric Balloon for Weight Loss: a Proof-of-Concept Pilot Study. *Obesity Surgery*, 2016, 26(3): 512-516. DOI: 10.1007/s11695-015-1783-7. IF: 3.947/2016 (původní)





## Elipse™, a Procedureless Gastric Balloon for Weight Loss: a Proof-of-Concept Pilot Study

Evzen Machytka<sup>1,2</sup> · Ram Chuttani<sup>3</sup> · Martina Bojkova<sup>1,2</sup> · Tomas Kupka<sup>1,2</sup> · Marek Buzga<sup>2</sup> · Kathryn Stecco<sup>4</sup> · Samuel Levy<sup>4</sup> · Shantanu Gaur<sup>4</sup>

Published online: 8 August 2015  
© Springer Science+Business Media New York 2015

### Abstract

**Background** Endoscopic gastric balloons have been used effectively as weight loss devices for decades, but the requirement for endoscopy and sedation poses several limitations. The goal of this pilot study was to evaluate the safety and performance of a prototype version of Elipse™, a procedureless gastric balloon.

**Methods** Eight patients (mean BMI=31.0 kg/m<sup>2</sup>) participated in this study. Each patient swallowed one Elipse™ balloon intended to remain in the stomach for 6 weeks, self-empty,

and then pass. Each balloon was filled with 450 mL of filling fluid. Patients returned every 2 weeks for abdominal ultrasound. No specific diet or exercise plan was prescribed.

**Results** All eight patients successfully swallowed the device. The most common adverse events were nausea and vomiting. There were no serious adverse events, and all balloons were excreted safely. Despite not being prescribed a diet or exercise plan, all eight patients lost weight. In 6/8 patients, the balloon remained full through 6 weeks, self-emptied, and passed. In one patient, the balloon appeared partially collapsed on ultrasound after 11 days and was endoscopically punctured. One asymptomatic patient elected to have the balloon endoscopically punctured after 19 days. Both balloons passed in the stool after 4 days. In both cases, endoscopic examination of the upper GI tract showed no abnormalities.

**Conclusions** This pilot study demonstrates the safety and performance of Elipse™, a procedureless gastric balloon for weight loss. Future studies will test a commercial design filled to 550 mL intended to last in the stomach for at least 12 weeks.

**Keywords** Gastric balloon · Intra-gastric balloon · Weight loss · Overweight · Obesity

✉ Evzen Machytka  
evmac@seznam.cz

Ram Chuttani  
rchuttan@bidmc.harvard.edu

Martina Bojkova  
martina.jelsikova@seznam.cz

Tomas Kupka  
tomas\_kupka@post.cz

Marek Buzga  
marek.buzga@osu.cz

Kathryn Stecco  
kathysteccomd@gmail.com

Samuel Levy  
slevy@allurion.com

Shantanu Gaur  
sgaur@allurion.com

<sup>1</sup> Internal Clinic, Department of Gastroenterology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, University of Ostrava, 17. Listopadu 1790, Ostrava 70800, Czech Republic

<sup>3</sup> Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>4</sup> Allurion Technologies, Wellesley, MA, USA

### Introduction

Over 1.4 billion adults worldwide are either overweight or obese. Bariatric surgery is currently not offered to overweight individuals, and when it is indicated in obese individuals, only 1–2 % of patients go on to have surgery [1]. Most patients cite fear of complications as the reason for not opting for surgery [1]. Several endoscopic weight loss devices are either commercially available or under development to serve as alternatives to surgery in obese patients or to augment diet and exercise interventions in overweight patients [2]. Endoscopic

## 6 Použitá literatura

- [1] WHO. Obesity : Preventing and managing the global epidemic. *Technical Reporting Service*. Report on a WHO Consultation, 2000. Dostupné také z: [www.who.com](http://www.who.com)
- [2] HLÚBIK, P. Obezita - závažný problém současnosti. *Interní Med.* 2002, (4)7, s. 314-317.
- [3] CESARE DI, BENTHAM M, STEVENS GA et al. 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. *The Lancet*. 2016, 387(10026), 1377-1396. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
- [4] WHO. Obesity and overweight: Fact sheet 311, Updated June 2016. [Http://www.who.int/en/](http://www.who.int/en/) [online]. New York: WHO, 2017 [cit. 2017-06-03].
- [5] Marie NG, FLEMING T, ROBINSON M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014, 384(9945), 766-781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- [6] MATOULEK, M. Stav obezity v České republice.: Výsledky průzkumu STEM/MARK a VZP 2013. *Slideshare.net* [online]. Praha: STEM/MARK, 2013.
- [7] BRAY, G a BOUCHARD C. *Handbook of obesity - Etiology and Pathophysiology*. New York: INFRMA-HC, 2003.
- [8] SEIDELL JC, , VISSCHER TL. Body weight and weight change and their health implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr.* 2000, 3, Suppl. 3:S33-9.
- [9] HAINER, V a kol. *Základy klinické obezitologie*. Praha: Grada Publishing, 2011.
- [10] FRIED, M, YUMUK V, OPPERT JM et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*. 2014, 24(1), 42-55. DOI: 10.1007/s11695-013-1079-8. ISSN 09608923.
- [11] BUCHWALD, H. Ileal Bypass in Patients With Hypercholesterolemia and Atherosclerosis. *JAMA*. 1966, 196(7), 627-. DOI: 10.1001/jama.1966.03100200067021.
- [12] BUCHWALD, H, STOLLER DK, CAMPOS CT. Partial ileal bypass for hypercholesterolemia: 20- to 26-year follow-up of the first 57 consecutive cases. *Annals of Surgery*. 1990, 212(3), 318-329.
- [13] 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. *Annals of Surgery*. 1995, 222(3), 339-352.
- [14] RUBINO, F a GAGNER M. Potential of surgery for curing Type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2002, 236(5), 554-559.
- [15] BUCHWALD, H, ESTOK R, FAHRBACH K et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery:

- Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Medicine*. 2009, 122(3), 248-2565. DOI: doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011. 12.019.
- [16] FRIED, M., RIBARIC G, BUCHWALD H et al. Metabolic Surgery for the Treatment of Type 2 Diabetes in Patients with BMI 35 kg/m<sup>2</sup>: An Integrative Review of Early Studies. *Obesity Surgery*. 2010, 20(6), 776-790. DOI: 10.1007/s11695-010-0113-3.
- [17] ADAMI, GF, CORDERA R, CAMERINI G et al. Recovery of insulin sensitivity in obese patients *at short term after* biliopancreatic diversion. *Journal of Surgical Research*. 2003, 113(2), 217-221. DOI: 10.1016/S0022-4804(03)00189-6.
- [18] BUŽGA, M, KUČA K, MARESOVA P. et al. The influence of methods of bariatric surgery for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016, 12(1), 599-605. DOI: 10.2147/TCRM.S96593. ISSN 1178-203x.
- [19] CHAMBERS, AP, STEFATER, MA, WILSON-PEREZ, HE et al. Similar effects of roux-en-Y gastric bypass and vertical sleeve gastrectomy on glucose regulation in rats. *Physiology*. 2011, 105(1), 120-123. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.05.026.
- [20] LI, J, LAI, D, WU, D. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy to Treat Morbid Obesity-Related Comorbidities: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity Surgery*. 2016, 26(2), 429-442. DOI: 10.1007/s11695-015-1996-9.
- [21] JIMÉNEZ, A, CASAMITJANA, R, FLORES, L. et al. Long-Term Effects of Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Type 2 Diabetes Mellitus in Morbidly Obese Subjects. *Annals of Surgery*. 2012, 256(6), 1023-1029. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318262ee6b.
- [22] UNGER, RH and EISENTRAUT, AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med*. 1969, 123(3), 262-266.
- [23] CREUTZFELDT, W. The incretin concept today. *Diabetologia*. 1979, 16(2), 75-85. DOI: 10.1007/BF01225454.
- [24] HOLST, JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia*. 2006, 49(2), 253-260. DOI: 10.1007/s00125-005-0107-1.
- [25] PATRITI, A, FACCHIANO, E, SANNA, A. The Enteroinsular Axis and the Recovery from Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*. 2004, 14(6), 840-848. DOI: 10.1381/0960892041590818.
- [26] FREZZA, E. Are We Closer to Finding the Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus in Morbid Obesity? Are the Incretins the Key to Success?. *Obesity Surgery*. 2004, 14(7), 999-1005. DOI: 10.1381/0960892041719699.
- [27] GUMBS, A, MODLIN, I and BALLANTYNE, G. Changes in Insulin Resistance Following Bariatric Surgery: Role of Caloric Restriction and Weight Loss. *Obesity Surgery*. 2005, 15(4), 462-473. DOI: 10.1381/0960892053723367.
- [28] ASHRAFIAN, H and LE ROUX, C. Metabolic surgery and gut hormones – A review of bariatric entero-

- humoral modulation. *Physiology*. 2009, 97(5), 620-631. DOI: 10.1016/j.physbeh.2009.03.012.
- [29] DRUCKER, D. Glucagon-Like Peptides: Regulators of Cell Proliferation, Differentiation, and Apoptosis. *Molecular Endocrinology*. 2003, 17(2), 161-171. DOI: 10.1210/me.2002-0306.
- [30] PERFETTI, R, ZHOU, J, DOYLE, M and EGAN, J. Glucagon-Like Peptide-1 Induces Cell Proliferation and Pancreatic-Duodenum Homeobox-1 Expression and Increases Endocrine Cell Mass in the Pancreas of Old, Glucose-Intolerant Rats. *Endocrinology*. 2000, 141(12), 4600-4605. DOI: 10.1210/endo.141.12.7806.
- [31] BAGGIO, L and DRUCKER, D. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007, 132(6), 2131-2157. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
- [32] MINGRONE, G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008, 18(8), 574-579. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.07.004.
- [33] PREITNER, F, IBBERSON, M, Isobel FRANKLIN et al. Gluco-incretins control insulin secretion at multiple levels as revealed in mice lacking GLP-1 and GIP receptors. *Journal of Clinical Investigation*. 2004, 113(4), 635-645. DOI: 10.1172/JCI20518.
- [34] LUGARI, R., DEI CAS, A, UGOLOTTI, D. et al. Evidence for Early Impairment of Glucagon-Like Peptide 1-Induced Insulin Secretion in *Human Type 2 (Non Insulin-Dependent) Diabetes*. *Hormone and Metabolic Research*. 2002, 34(03), 150-154. DOI: 10.1055/s-2002-23199.
- [35] HALPERIN, F and GOLDFINE, AB. Metabolic surgery for type 2 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology*. 2013, 20(2), 98-105. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835edbb0.
- [36] PORIES, W and ALBRECHT, R. Etiology of Type II Diabetes Mellitus: Role of the Foregut. *World Journal of Surgery*. 2001, 25(4), 527-531. DOI: 10.1007/s002680020348.
- [37] RUBINO, F, FORGIONE, A, CUMMINGS, D. 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. *Annals of Surgery*. 2006, 244(5), 741-749. DOI: 10.1097/01.sla.0000224726.61448.1b.
- [38] COHEN, R, SCHIAVON, C, PINHEIRO, J. et al. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22–34 kg/m<sup>2</sup>: a report of 2 cases. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2007, 3(2), 195-197. DOI: 10.1016/j.soard.2007.01.009.
- [39] COHEN, R., LE ROUX, C, PAPAMARGARITIS, D. et al. Role of proximal gut exclusion from food on glucose homeostasis in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2013, 30(12), 1482-1486. DOI: 10.1111/dme.12268.
- [40] KNOP, F. a TAYLOR, R. Mechanism of Metabolic Advantages After Bariatric Surgery: It's all gastrointestinal factors versus it's all food restriction. *Diabetes Care*. 2013, 36(2), 287-291. DOI: 10.2337/dcS13-2032.

- [41] DIXON, J. Obesity and Diabetes: The Impact of Bariatric Surgery on Type-2 Diabetes. *World Journal of Surgery*. 2009, 33(10), 2014-2021. DOI: 10.1007/s00268-009-0062-y.
- [42] THALER, J. and CUMMINGS, D. Hormonal and Metabolic Mechanisms of Diabetes Remission after Gastrointestinal Surgery. *Endocrinology*. 2009, 150(6), 2518-2525. DOI: 10.1210/en.2009-0367.
- [43] BUCHWALD, H, AVIDOR, Y, BRAUNWALD, E. et al. *Bariatric Surgery: A systematic review and meta-analysis*. *JAMA*. 2004, 292(14), 1724-1737. DOI: 10.1001/jama.292.14.1724.
- [44] LAFERRERE, B., HESHKA, S, WANG, K. 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(7), 1709-1716. DOI: 10.2337/dc06-1549.
- [45] STRADER, A. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2005, 288(2), 447-453. DOI: 10.1152/ajpendo.00153.2004.
- [46] USINGER, L, HANSEN, K, Viggo B. et al. Gastric Emptying of Orally Administered Glucose Solutions and Incretin Hormone Responses Are Unaffected by Laparoscopic Adjustable Gastric Banding. *Obesity Surgery*. 2011, 21(5), 625-632. DOI: 10.1007/s11695-011-0362-9.
- [47] KORNER, J, BESSLER, M, INABNET, W. 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. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2007, 3(6), 597-601. DOI: 10.1016/j.soard.2007.08.004.
- [48] CATOI, A, PARVU, A, MURESAN, A. Metabolic Mechanisms in *Obesity and Type 2 Diabetes: Insights from Bariatric/Metabolic Surgery*. *Obesity Facts*. 2015, 8(6), 350-363. DOI: 10.1159/000441259.
- [49] MURPHY, K and BLOOM S. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*. 2006, 444(7121), 854-859. DOI: 10.1038/nature05484.
- [50] ADRIAN, TE, FERRI, GI, BACARESE-HAMILTON, AJ et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. 1985, 89(5), 1070-1077.
- [51] QUELLEC, LE, KERVRAN, A, BLACHE, P, CIURANA, A, and BATAILLE, D. Oxyntomodulin-like immunoreactivity: diurnal profile of a new potential enterogastrone. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 1992, 74(6), 1405-1409. DOI: 10.1210/jcem.74.6.1592887.
- [52] BADMAN, MK. The Gut and Energy Balance: Visceral Allies in the Obesity Wars. *Science*. 2005, 307(5717), 1909-1914. DOI: 10.1126/science.1109951.
- [53] BATTERHAM, RL, COWLEY, MA, SMALL, C. et al. Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002, 418(6898), 650-654. DOI: 10.1038/nature00887.
- [54] JOBST, E, ENRIORI, P and COWLEY, MA. The electrophysiology of feeding circuits. *Trends in Endocrinology*. 2004, 15(10), 488-499. DOI: 10.1016/j.tem.2004.10.007.
- [55] MALJAARS, P, PETERS, H, MELA, D and MASCLEE, A. Ileal brake: A sensible food target for appetite

- control. A review. *Physiology*. 2008, 95(3), 271-281. DOI: 10.1016/j.physbeh.2008.07.018.
- [56] HVEEM, K, JONES, KL, CHATTERTON, BE and HOROWITZ, M. Scintigraphic measurement of gastric emptying and ultrasonographic assessment of antral area: Relation to appetite. *GUT*. 1996, 38(6), 816-821.
- [57] GELIEBTER, A. Gastric distension and gastric capacity in relation to food intake in humans. *Physiology*. 1988, 44(4-5), 665-668. DOI: 10.1016/0031-9384(88)90333-2.
- [58] GOETZE, O, STEINGOETTER, A., MENNE, D. et al. The effect of macronutrients on gastric volume responses and gastric emptying in humans: a magnetic resonance imaging study. *Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2006, 292(1), 11-17. DOI: 10.1152/ajpgi.00498.2005.
- [59] WELCH, I, SAUNDERS, K. and READ, NW. Effect of ileal and intravenous infusions of fat emulsions on feeding and satiety in human volunteers. *Gastroenterology*. 1985, 89(6), 1293-1297.
- [60] SPILLER, R, TROTMAN, I, ADRIAN, T, BLOOM, S, MISIEWICZ, J and SILK, B. Further characterisation of the 'ileal brake' reflex in man--effect of ileal infusion of partial digests of fat, protein, and starch on jejunal motility and release of neurotensin, enteroglucagon, and peptide YY. *Gut*. 1988, 29(8), 1042-1051. DOI: 10.1136/gut.29.8.1042.
- [61] WITTE, A, GRYBÄCK, P, HOLST, J, HILSTED, L. et al. Differential effect of PYY1-36 and PYY3-36 on gastric emptying in man. *Regulatory Peptides*. 2009, 158(1-3), 57-62. DOI: 10.1016/j.regpep.2009.07.013.
- [62] SLOTH, B, HOLST, J, FLINT, A, GREGERSEN N, and ASTRUP, A. Effects of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2006, 292(4), 1062-1068. DOI: 10.1152/ajpendo.00450.2006.
- [63] VAN CITTERS, GW and LIN, H. The ileal brake: A fifteen-year progress report. *Current Gastroenterology Reports*. 1999, 1(5), 404-409. DOI: 10.1007/s11894-999-0022-6.
- [64] GOH, YM, TOUMI, Z and DATE, RS. Surgical cure for type 2 diabetes by foregut or hindgut operations: a myth or reality? A systematic review. *Surgical Endoscopy*. 2017, 31(1), 25-37. DOI: 10.1007/s00464-016-4952-4.
- [65] DE FÁTIMA HAUEISEN SANDER DINIZ, M, PASSOS, V. and DINIZ, M. Gut-brain communication: how does it stand after bariatric surgery? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006, 9, s. 629-636.
- [66] VAN DER LELY, AJ. Ghrelin and new metabolic frontiers. 2009, 71, s. 129-133.
- [67] HOSODA, H, KOJIMA, M. and MATSUO, M. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000, 279, s. 909-913.
- [68] CUMMINGS, D, WEIGLE, D, FRAYO, R. et al. Plasma Ghrelin Levels after Diet-Induced Weight Loss or Gastric Bypass Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2002, 346(21), 1623-1630. DOI: 10.1056/NEJMoa012908.

- [69] CUMMINGS, D. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology*. 2006, 89(1), 71-84. DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.05.022.
- [70] FRÜHBECK, G, ROTELLAR, F, HERNÁNDEZ-LIZOAIN, J. et al. Fasting Plasma Ghrelin Concentrations 6 Months after Gastric Bypass are not Determined by Weight Loss or Changes in Insulinemia. *Obesity Surgery*. 2004a, 14(9), 1208-1215. DOI: 10.1381/0960892042386904.
- [71] FRÜHBECK, G, DIEZ-CABALLERO, A, GIL, M. et al. *The Decrease in Plasma Ghrelin Concentrations following Bariatric Surgery Depends on the Functional Integrity of the Fundus*. *Obesity Surgery*. 2004b, 14(5), 606-612. DOI: 10.1381/096089204323093363.
- [72] BUŽGA, M, ŠVAGERA, Z, TOMÁŠKOVÁ, H et al. *Metabolic Effects of Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Greater Curvature Plication: an 18-Month Prospective, Observational, Open-Label Study*. *Obesity Surgery*. 2017, 27(), 1-9. DOI: 10.1007/s11695-017-2779-2.
- [73] LEIDY, H., GARDNER, J, FRYE, B. et al. Circulating Ghrelin Is Sensitive to Changes in Body Weight during a Diet and Exercise Program in Normal-Weight Young Women. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2004, 89(6), 2659-2664. DOI: 10.1210/jc.2003-031471.
- [74] ARIYASU, H, TAKAYA, k, TAGAMI, T. et al. Stomach Is a Major Source of Circulating Ghrelin, and Feeding State Determines Plasma Ghrelin-Like Immunoreactivity Levels in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2001, 86(10), 4753-4758. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7885.
- [75] SHEN, D, YE, H, WANG, Y. et al. Comparison of short-term outcomes between laparoscopic greater curvature plication and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgical Endoscopy*. 2013, 27(8), 2768-2774. DOI: 10.1007/s00464-013-2805-y.
- [76] CASAJOANA, A, PUJOL, J, GARCIA, A. et al. Predictive Value of Gut Peptides in T2D Remission: Randomized Controlled Trial Comparing Metabolic Gastric Bypass, Sleeve Gastrectomy and Greater Curvature Plication. *Obesity Surgery*. 2017, 27(3), DOI: 10.1007/s11695-017-2669-7.
- [77] ZERRWECK, C, RODRÍGUEZ, J, ARAMBURO, E. et al. Revisional Surgery Following Laparoscopic Gastric Plication. *Obesity Surgery*. 2017, 27(1), 38-43. DOI: 10.1007/s11695-016-2242-9.
- [78] BRADNOVA, O, KYROU, I, HAINER, V. et al. Laparoscopic Greater Curvature Plication in Morbidly Obese Women with Type 2 Diabetes: Effects on Glucose Homeostasis, Postprandial Triglyceridemia and Selected Gut Hormones. *Obesity Surgery*. 2014, 24(5), 718-726. DOI: 10.1007/s11695-013-1143-4.
- [79] HANSEN, TK, DALL, R, HOSODA, H. et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clinical Endocrinology (Oxf.)*. 2002, 56(2), 203-206.
- [80] HOOPER, L, FOSTER-SCHUBERT, K, WEIGLE, D. et al. Frequent intentional weight loss is associated with higher ghrelin and lower glucose and androgen levels in postmenopausal women. *Nutrition Research*. 2010, 30(3), 163-170. DOI: 10.1016/j.nutres.2010.02.002.
- [81] KUMAR, N, BAZERBACHI, F, RUSTAGI, T. et al. The Influence of the Orbera Intra-gastric Balloon

- Filling Volumes on Weight Loss, Tolerability, and Adverse Events: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Surgery*. 2017, 27(4), 1-7. DOI: 10.1007/s11695-017-2636-3.
- [82] MACHYTKA, E, KLVANA, P, KORNB LUTH, A. et al. Adjustable Intra gastric Balloons: A 12-Month Pilot Trial in Endoscopic Weight Loss Management. *Obesity Surgery*. 2011, 21(10), 1499-1507. DOI: 10.1007/s11695-011-0424-z.
- [83] KIM, S, CHUN, H, CHOI, H, KIM, H, KEUM, B. and JEEN, Y. Current status of intra gastric balloon for obesity treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2016, 22(24), 5495. DOI: 10.3748/wjg.v22.i24.5495.
- [84] ZIGMAN, J, BOURET, S. and ANDREWS, Z. Obesity Impairs the Action of the Neuroendocrine Ghrelin System. *Trends in Endocrinology*. 2016, 27(1), 54-63. DOI: 10.1016/j.tem.2015.09.010.
- [85] MATHUS-VLIEGEN, E. and EICHENBERGER, R. Fasting and Meal-Suppressed Ghrelin Levels Before and After Intra gastric Balloons and Balloon-Induced Weight Loss. *Obesity Surgery*. 2014a, 24(1), 85-94. DOI: 10.1007/s11695-013-1053-5.
- [86] TSCHÖP, M, WEYER, C, TATARANNI, PA, DEVANARAYAN, V, RAVUSSIN, E. and HEIMAN, ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001, 50(4), 707-709.
- [87] MCLAUGHLIN, T, ABBASI, F, LAMENDOLA, C, FRAYO, R. and CUMMINGS, D. Plasma Ghrelin Concentrations Are Decreased in Insulin-Resistant Obese Adults Relative to Equally Obese Insulin-Sensitive Controls. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2004, 89(4), 1630-1635. DOI: 10.1210/jc.2003-031572.
- [88] WEIGLE, D, CUMMINGS, D, NEWBY, P, BREEN, P, FRAYO, R, MATTHYS, C, CALLAHAN, H. and PURNELL, J. Roles of Leptin and Ghrelin in the Loss of Body Weight Caused by a Low Fat, High Carbohydrate Diet. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2003, 88(4), 1577-1586. DOI: 10.1210/jc.2002-021262.
- [89] HERVE, J., WAHLEN, CH, SCHAEKEN, A. et al. What Becomes of Patients One Year after the Intra gastric Balloon has been Removed? *Obesity Surgery*. 2005, 15(6), 864-870. DOI: 10.1381/0960892054222894.
- [90] KOTZAMPASSI, K, GROSOMANIDIS, V, PAPAKOSTAS, P, PENNA, S. and ELEFThERiADIS, E. 500 Intra gastric Balloons: What Happens 5 Years Thereafter? *Obesity Surgery*. 2012, 22(6), 896-903. DOI: 10.1007/s11695-012-0607-2.
- [91] ITOH, N. and ORNITZ, D. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *Journal of Biochemistry*. 2011, 149(2), 121-130. DOI: 10.1093/jb/mvq121.
- [92] OWEN, B, MANGELSDORF, D. and KLIEWER, S. Tissue-specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21. *Trends in Endocrinology*. 2015, 26(1), 22-29. DOI: 10.1016/j.tem.2014.10.002.



- [93] MURATA, Y, KONISHI, M. and ITOH, N. FGF21 as an Endocrine Regulator in Lipid Metabolism: From Molecular Evolution to Physiology and *Pathophysiology*. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2011, 2011, 1-8. DOI: 10.1155/2011/981315.
- [94] HOTTA, Y, NAKAMURA, H, KONISHI, M. et al. Fibroblast Growth Factor 21 Regulates Lipolysis in White Adipose Tissue But Is *Not Required* for Ketogenesis and Triglyceride Clearance in Liver. *Endocrinology*. 2009, 150(10), 4625-4633. DOI: 10.1210/en.2009-0119.
- [95] MURATA, Y, NISHIO, K, MOCHIYAMA, T. et al. *Fgf21* Impairs Adipocyte Insulin Sensitivity in Mice Fed a Low-Carbohydrate, High-Fat Ketogenic Diet. *PLoS ONE*. 2013, 8(7), 69330-. DOI: 10.1371/journal.pone.0069330.
- [96] LUO, Y and MCKEEHAN, W. Stressed Liver and Muscle Call on Adipocytes with FGF21. *Frontiers in Endocrinology*. 2013, 4(194), -. DOI: 10.3389/fendo.2013.00194.
- [97] SARRUF, D, THALER, J, MORTON, G. et al. Fibroblast Growth Factor 21 Action in the Brain Increases Energy Expenditure and Insulin Sensitivity in Obese Rats. *Diabetes*. 2010, 59(7), 1817-1824. DOI: 10.2337/db09-1878.
- [98] INAGAKI, T, DUTCHAK, P, ZHAO, G. et al. Endocrine Regulation of the Fasting Response by PPAR $\alpha$ -Mediated Induction of Fibroblast Growth Factor 21. *Cell Metabolism*. 2007, 5(6), 415-425. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.05.003.
- [99] LI, H, ZHANG, J. and JIA, W. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic *regulator from pharmacology to physiology*. *Frontiers of Medicine*. 2013, 7(1), 25-30. DOI: 10.1007/s11684-013-0244-8.
- [100] HABEGGER, K, STEMMER, K, CHENG, C. et al. Fibroblast Growth Factor 21 Mediates Specific Glucagon Actions. *Diabetes*. 2013, 62(5), 1453-1463. DOI: 10.2337/db12-1116.
- [101] JIN, Q, BANDO, Y, MIYAWAKI, K. et al. Correlation of fibroblast growth *factor* 21 serum levels with metabolic parameters in Japanese subjects. *The Journal of Medical Investigation*. 2014, 61(12), 28-34. DOI: 10.2152/jmi.61.28.
- [102] KO, BJ, KIM, S, PARK, K., PARK H. and MANTZOROS, C. Levels of circulating selenoprotein P, Fibroblast Growth Factor (*FGF*) 21, and FGF23 in relation to the metabolic syndrome in young children. *International Journal of Obesity*. 2014, 38(12). DOI: 10.1038/ijo.2014.45.
- [103] HEILBRONN, L, CAMPBELL, L, XU, A, SAMOCHA-BONET, D. and GALGANI, J. Metabolically Protective Cytokines Adiponectin and Fibroblast Growth Factor-21 Are Increased by Acute Overfeeding in Healthy Humans. *PLoS ONE*. 2013, 8(10), 78864. DOI: 10.1371/journal.pone.0078864.
- [104] DUSHAY, J, TOSCHI, E, MITTEN, E, FISHER, F, HERMAN M. and MARATOS-FLIER, E. Fructose ingestion acutely stimulates circulating FGF21 levels in humans. *Molecular Metabolism*. 2015, 4(1), 51-57. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.09.008.

- [105] REINEHR, T, WOELFLE, J, WUNSCH, R and ROTH, Ch. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21) and Its Relation to Obesity, Metabolic Syndrome, and Nonalcoholic Fatty Liver in Children: A Longitudinal Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2012, 97(6), 2143-2150. DOI: 10.1210/jc.2012-1221.
- [106] DUSHAY, J, CHUI, P, GOPALAKRISHNAN, G. et al. Increased Fibroblast Growth Factor 21 in Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2010, 139(2), 456-463. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.054.
- [107] GÓMEZ-AMBROSI, J, GALLEGO-ESCUREDO, G, CATALÁN, V. et al. FGF19 and FGF21 serum concentrations in human obesity and type 2 diabetes behave differently after diet- or surgically-induced weight loss. *Clinical Nutrition*. 2016, 36(5). DOI: 10.1016/j.clnu.2016.04.027.
- [108] INAGAKI, T, CHOI, M, MOSCHETTA, A. et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metabolism*. 2005, 2(4), 217-225. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.09.001.
- [109] POTTHOFF, MJ, KLIEWER, SA and MANGELSDORF, DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes*. 2012, 26(4), 312-324. DOI: 10.1101/gad.184788.111.
- [110] TOMLINSON, E. Transgenic Mice Expressing Human Fibroblast Growth Factor-19 Display Increased Metabolic Rate and Decreased Adiposity. *Endocrinology*. 2002, 143(5), 1741-1747. DOI: 10.1210/en.143.5.1741.
- [111] XU, J, LLOYD, DJ, HALE, C. et al. Fibroblast Growth Factor 21 Reverses Hepatic Steatosis, Increases Energy Expenditure, and Improves Insulin Sensitivity in Diet-Induced Obese Mice. *Diabetes*. 2008, 58(1), 250-259. DOI: 10.2337/db08-0392.
- [112] JANSEN, P, VAN WERVEN, J, AARTS, E, BERENDS, F, JANSSEN, I, STOKER, J and SCHAAP, F. Alterations of Hormonally Active Fibroblast Growth Factors after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Digestive Diseases*. 2011, 29(1), 48-51. DOI: 10.1159/000324128.
- [113] HALUZÍKOVÁ, D, LACINOVÁ, Z, KAVÁLKOVÁ, P. et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy differentially affects serum concentrations of FGF-19 and FGF-21 in morbidly obese subjects. *Obesity*. 2013, 21(7), 1335-1342. DOI: 10.1002/oby.20208.
- [114] MRÁZ, M, LACINOVÁ, D, KAVÁLKOVÁ, P, DRAPALOVÁ, J, KŘÍŽOVÁ, J. and BARTLOVÁ, M. Serum Concentrations of Fibroblast Growth Factor 19 in Patients With Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: the Influence of Acute Hyperinsulinemia, Very-Low Calorie Diet and PPAR- $\alpha$  Agonist Treatment. *Physiology Research*. 2011, 60(1), 627-636.
- [115] POURNARAS, D, GLICKSMAN, C, VINCENT, R. et al. The Role of Bile After Roux-en-Y Gastric Bypass in Promoting Weight Loss and Improving Glycaemic Control. *Endocrinology*. 2012, 153(8), 3613-3619. DOI: 10.1210/en.2011-2145.
- [116] MAGGARD-GIBBONS, M, MAGLIONE, M, LIVHITS, M, EWING, B, MAHER, A, HU, J, LI, Z. and

- SHEKELLE, P. Bariatric Surgery for Weight Loss and *Glycemic* Control in Nonmorbidly *Obese Adults With Diabetes*. *JAMA*. 2013, 309(21), 2250-. DOI: 10.1001/jama.2013.4851.
- [117] MELLSTRÖM, D and RUNDGREN, A. Long-term effects after partial gastrectomy in elderly men. A longitudinal population study of men between 70 and 75 years of age. *Scandiavien Journal of Gastroenterology*. 1982, 17(3), 433-439.
- [118] MELTON, LJ, CROWSON, CS, KHOSLA, S. and O`FALLON, W. Fracture risk after surgery for peptic ulcer disease: a population-based cohort study. *Bone*. 1999, 25(1), 61-67.
- [119] MAIER, GW, KREIS, ME, ZITTEL, TT and BECKER, HD. Calcium regulation and bone mass loss after total gastrectomy in pigs. *Annals of Surgery*. 1997, 225(2), 181-192.
- [120] KRØLNER, B, RANLØV, PJ, CLEMMESSEN, T. and NIELSEN, SP. Bone loss after gastroplasty for morbid obesity: side-effect or adaptive response to weight reduction? *Lancet*. 1982, 24(1), 956-957.
- [121] TSIFTSIS, D, MYLONAS, P, MEAD, N, KALFARENTZOS F. and ALEXANDRIDES, T. Bone Mass Decreases in Morbidly Obese Women after Long Limb-Biliopancreatic Diversion and Marked Weight Loss Without Secondary Hyperparathyroidism. A Physiological Adaptation to Weight Loss? *Obesity Surgery*. 2009, 19(11), 1497-1503. DOI: 10.1007/s11695-009-9938-z.
- [122] PARFITT, AM, PØDENPHANT, J, VILLANUEVA, AR and FRAME, B. Metabolic bone disease with and without osteomalacia after intestinal bypass surgery: *a bone histomorphometric* study. *Bone*. 1985, 6(4), 211-220.
- [123] COMPSTON, JE, VEDI, S, GIANETTA, E, WATSON, G, CIVALLERI, D. and SCOPINARO, N. Bone histomorphometry and vitamin D status after biliopancreatic bypass for obesity. *Gastroenterology*. 1984, 87(2), 350-356.
- [124] WAHNER HW. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. *May Clinic Proc*. 1988, 63, s. 1075-1084.
- [125] DOUCHI T, Y. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre- and postmenopausal women. *Maturitas*. 2000, 34, s. 261-266.
- [126] ANDERSEN, RE, WADDEN TA, HERZOG, RJ. Changes in bone mineral content in obese dieting women. *Metabolism*. 1997, 46, s. 857-861.
- [127] FOGELHOLM GM, SIEVÄNEN, H, KUKKONEN-HARJULA, TK. and PASANEN, ME. Bone mineral density during reduction, maintenance and regain of body weight in premenopausal, obese women. *Osteoporosis International*. 2001, 12, s. 199-206.
- [128] BLAHOŠ, J. Tělesná hmotnost a kost. *Osteologický bulletin*. 2004, 9, s. 4-5.
- [129] HALUZÍK, M, P TRACHTA a D HALUZÍKOVÁ. Hormony tukové tkáně. *Vnitřní lékařství* 2010, 10, s. 1028-1034.
- [130] ŽOFKOVÁ, I. Vztah hormonů tukové tkáně a ghrelinu ke kostnímu metabolismu. *Vnitřní lékařství*. 2009a, 55, s. 560-564.

- [131] BUŽGA, M, ŠMAJSTRLA, V., BORTLÍK, L, ŠVAGERA, Z. and HOLÉČZY, P. Překvapivé nízká kostní denzita u obézních pacientů podstupujících bariatrický chirurgický výkon. *Osteologický Bulletin*. 2012, 17(2), 43-49.
- [132] PLUSKIEWICZ, W, BUŽGA, M, HOLÉČZY, P, ŠMAJSTRLA, V and ADAMCZYK, P. Bone Mineral Changes in Spine and Proximal Femur in Individual Obese Women after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Short-Term Study. *Obesity Surgery*. 2012, 22(7), 1068-1076. DOI: 10.1007/s11695-012-0654-8.
- [133] JOHNSON, JM, MAHER, JW, SAMUEL, I. a et al. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *J Gastrointest Surg*. 2005, 9, 1106–1007. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.07.012
- [134] WUCHER, H, C CIANGURA, C POITOU a Czernichow S. Effects of Weight Loss on Bone Status after Bariatric Surgery: Association Between Adipokines and Bone Markers. 2008, 18, 58-56.
- [135] ALBALA, C, YANEZ, M, DEVOTO et al. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996, 20, 1027–1032.
- [136] GRECO EA. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract*. 2010, 64, s. 817-820. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02301.x.
- [137] CIPRIANI, C, PEPE, J, PIEMONTE, S, COLANGELO, L, CILLI, M. and MINISOLA, S. Vitamin D and Its Relationship with Obesity and Muscle. *International Journal of Endocrinology*. 2014, 2014(841248), 1-11. DOI: 10.1155/2014/841248.
- [138] PANNU, Poonam, Yun ZHAO a Mario SOARES. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and metaregression analysis. *Nutrition Research*. 2016a, 36(3), 201-213. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.11.013.
- [139] PEREIRA-SANTOS, M., P. COSTA, A. ASSIS, C. SANTOS a D. SANTOS. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2015, 16(4), 341-349. DOI: 10.1111/obr.12239.
- [140] HEANEY, R., L. ARMAS a C. FRENCH. All-Source Basal Vitamin D Inputs Are Greater Than Previously Thought and Cutaneous Inputs Are Smaller. *Journal of Nutrition*. 2013, 143(5), 571-575. DOI: 10.3945/jn.112.168641.
- [141] PANNU, P, CALTON, E. and SOARES, M. Calcium and Vitamin D in Obesity and Related Chronic Disease. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2016b, 77(1), 57-100. DOI: 10.1016/bs.afnr.2015.11.001.
- [142] SLUSHER, A, MCALLISTER, M. and HUANG, Ch. A therapeutic role for vitamin D on obesity-associated inflammation and weight-loss intervention. *Inflammation Research*. 2015, 64(8), 565-575. DOI: 10.1007/s00011-015-0847-4.
- [143] GANGLOFF, A, BERGERON, J, PELLETIER-BEAUMONT, E. et al. Effect of adipose tissue volume loss

- on circulating 25-hydroxyvitamin *D* levels: results from a 1-year lifestyle intervention in viscerally obese men. *International Journal of Obesity*. 2015, 39(11), 1638-1643. DOI: 10.1038/ijo.2015.118.
- [144] D'HONDT, M, VANNESTE, S, POTTTEL, H, DEVRIENDT, D, VAN ROOY, F. and VANSTEENKISTE, F. Laparoscopic sleeve gastrectomy as a single-stage procedure for the *treatment of morbid obesity* and the resulting quality of life, resolution of comorbidities, food tolerance, and 6-year weight loss. *Surgical Endoscopy*. 2011, 25(8), 2498-2504. DOI: 10.1007/s00464-011-1572-x.
- [145] HIMPENS, J, DOBBELEIR, J. and PEETERS, G. Long-term Results of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Obesity. *Annals of Surgery*. 2010, 252(2), 319-324. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e90b31.
- [146] KASALICKY, M, DOLEZEL, R, VERNEROVA, E. and HALUZIK, M. Laparoscopic sleeve gastrectomy without over-sewing of the staple line is effective and safe. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2014, 9(1), 46-52. DOI: 10.5114/wiitm.2014.40387.
- [147] PETERLI, R, STEINERT, R, WOELNERHANSEN, B. et al. Metabolic and Hormonal Changes After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: *a Randomized, Prospective Trial*. *Obesity Surgery*. 2012, 22(5), 740-748. DOI: 10.1007/s11695-012-0622-3.
- [148] KASALICKÝ, M. Pohled na současnou bariatricko-metabolickou chirurgii. *Rozhledy v chirurgii : měsíčník Československé chirurgické společnosti*. 2012, 91(1), 5-11.
- [149] LANGER, F, REZA HODA, M, BOHDJALIAN, A. et al. Sleeve Gastrectomy and Gastric Banding: Effects on Plasma Ghrelin Levels. *Obesity Surgery*. 2005, 15(7), 1024-1029. DOI: 10.1381/0960892054621125.
- [150] PUJOL GEBELLI, J, GARCÍA RUIZ DE GORDEJUELA, A, CASAJOANA BADÍA, A, SECANELLA MEDAYO, L, VICENS MORTON, A. and MASDEVALL NOGUERA, C. Gastroplastia tubular plicada, una nueva técnica para el tratamiento de la obesidad mórbida. *Cirugía Española*. 2011, 89(6), 356-361. DOI: 10.1016/j.ciresp.2011.02.005.
- [151] SKREKAS, G, ANTIOCHOS, K. and STAFYLA, V. Laparoscopic Gastric Greater Curvature Plication: Results and Complications in a Series of 135 Patients. *Obesity Surgery*. 2011, 21(11), 1657-1663 DOI: 10.1007/s11695-011-0499-6.
- [152] FRIED, M, DOLEZALOVA, K, BUCHWALD, H, MCGLENNON, T, SRAMKOVA, P. and RIBARIC, G. Laparoscopic Greater Curvature Plication (LGCP) for Treatment of Morbid Obesity in a Series of 244 Patients. *Obesity Surgery*. 2012, 22(8), 1298-1307. DOI: 10.1007/s11695-012-0684-2.
- [153] VANGURI, P, BRENGMAN, M, OITICICA, C, WICKHAM, E, BEAN, M. and LANNING, D. Laparoscopic gastric plication in the morbidly obese adolescent patient. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2014, 23(1), 24-30. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.10.018.
- [154] BUŽGA, M, HOLÉCZY, P, ŠVAGERA, Z. and ZONČA, P. Laparoscopic gastric plication and its effect on saccharide and lipid metabolism: a 12-month prospective study. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2015, 10(3), 398-405. DOI: 10.5114/wiitm.2015.54103.

- [155] CHOUILLARD, E, SCHOUCAIR, N, ALSABAH, S, ALKANDARI, B, MONTANA, L, DEJONGHE, B. and BIAGINI, J. Laparoscopic Gastric Plication (LGP) as an Alternative to Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) in Patients with Morbid Obesity: A Preliminary, Short-Term, Case-Control Study. *Obesity Surgery*. 2016, 26(6), 1167-1172. DOI: 10.1007/s11695-015-1913-2.
- [156] ABU DAYYEH, BK, EDMUNDOWICZ, S, JONNALAGADDA, S. et al. Endoscopic bariatric therapies. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015, 81(5), 1073-1086. DOI: 10.1016/j.gie.2015.02.023.
- [157] SULLIVAN, S, EDMUNDOWICZ, SA. and THOMPSON, CC. Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies: New and Emerging Technologies. *Gastroenterology*. 2017, 152(7), 1791-1801. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.044.
- [158] ABU DAYYEH, BK, EDMUNDOWICZ, S. and THOMPSON, CC. Clinical Practice Update: Expert Review on Endoscopic Bariatric Therapies. *Gastroenterology*. 2017, 152(4), 716-729. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.035.
- [159] BENJAMIN, SB, MAHER, KH, CATAU JR. et al. Double-blind controlled trial of the Garren-Edwards gastric bubble: An adjunctive treatment for exogenous obesity. *Gastroenterology*. 1988, 95(3), 581-588.
- [160] AL-MOMEN, A. and EL-MOGY, I. Intra-gastric Balloon for Obesity: A Retrospective Evaluation of Tolerance and Efficacy. *Obesity Surgery*. 2005, 15(1), 101-105. DOI: 10.1381/0960892052993558.
- [161] ROMAN, S, NAPOLÉON, B, MION, F, BORY, RM, GUYOT, P, D'ORAZIO, H. and BENCHETRIT, S. Intra-gastric balloon for "non-morbid" obesity: a retrospective evaluation of tolerance and efficacy. *Obesity Surgery*. 2004, 14(4), 539-544.
- [162] MATHUS-VLIEGEN, E. and TYTGAT, G. Intra-gastric balloons for morbid obesity: Results, patient tolerance and balloon life span. *British Journal of Surgery*. 1990, 77(1), 76-79. DOI: 10.1002/bjs.1800770127.
- [163] MATHUS-VLIEGEN, EMH. Endoscopic treatment: The past, the present and the future. Best Practice & Research Clinical *Gastroenterology*. 2014b, 28(4), 685-702. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.07.009.
- [164] ESPINET-COLL, E. Current endoscopic techniques in the treatment of obesity. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2012, 104(2), 72-87.
- [165] FORESTIERI, P, DE PALMA, G, FORMATO, A. et al. Heliosphere Bag in the Treatment of Severe Obesity: Preliminary Experience. *Obesity Surgery*. 2006, 16(5), 635-637. DOI: 10.1381/096089206776945156.
- [166] ALFREDO, G, ROBERTA, M, MASSIMILIANO, C, MICHELE, L, NICOLA, B. and ADRIANO, R. Long-term multiple intra-gastric balloon treatment—a new strategy to treat morbid obese patients refusing surgery: Prospective 6-year follow-up study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2014, 10(2), 307-311. DOI: 10.1016/j.soard.2013.10.013.

- [167] DIXON, A, DIXON, J. and O'BRIEN, P. Laparoscopic Adjustable Gastric Banding Induces Prolonged Satiety: A Randomized Blind Crossover Study. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2005, 90(2), 813-819. DOI: 10.1210/jc.2004-1546.
- [168] DIXON, JB, LAMBERT, EA. and LAMBERT, GW. Neuroendocrine adaptations to bariatric surgery. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015, 418(5), 143-152. DOI: 10.1016/j.mce.2015.05.033.
- [169] TIMMERMANS, J. and ADRIAENSEN, D. Gastrointestinal mechanosensors: analysis of multiple stimuli may require complex sensors. *Neurogastroenterology*. 2008, 20(1), 4-7. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01049.x.
- [170] KAMPE, J, STEFANIDIS, A., LOCKIE, S. et al. Neural and humoral changes associated with the adjustable gastric band: *insights from a rodent model*. *International Journal of Obesity*. 2012, 36(11), 1403-1411. DOI: 10.1038/ijo.2012.25.
- [171] DI SAVERIO, S, BIANCHINI MASSONI, C, BOSCHI, S, BISCARDI, A, TUGNOLI, G, MASETTI, M. and JOVINE, E. Complete Small-Bowel Obstruction from a Migrated Intra-Gastric Balloon: Emergency Laparoscopy for Retrieval via Enterotomy and Intra-Corporeal Repair. *Obesity Surgery*. 2014, 24(10), 1830-1832. DOI: 10.1007/s11695-014-1271-5.
- [172] PONCE, J, WOODMAN, G, SWAIN, J. et al. The REDUCE pivotal trial: a prospective, randomized controlled pivotal trial of a dual intragastric balloon for the treatment of obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2015, 11(4), 874-881. DOI: 10.1016/j.soard.2014.12.006.
- [173] ROHDE, U, HEDBÄCK, N, GLUUD, LL, VILSBØLL, T. and KNOP, FK. Effect of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner on obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016, 18(3), 300-305. DOI: 10.1111/dom.12603.
- [174] MURPHY, JB. Cholecysto-intestinal, gastro-intestinal, entero-intestinal anastomosis and approximation without sutures. 1. New York: Trow Directory, Printing and Bookbinding Co, 1892. ISBN 101318021.
- [175] KANSHIN, NN, PERMIAKOV, NK, ZHALAGONIYA, RA, NIKULIN, BL. and KUZNETSOV, AA. Sutureless anastomoses in gastrointestinal surgery *with and without steady magnetic field*: Experimental study. *Arkh Patol*. 1978, 40(8), 56-61.
- [176] RYOU, M, CANTILLON-MURPHY, P, AZAGURY, D. et al. Smart Self-Assembling Magnets for Endoscopy (SAMSEN) for transoral endoscopic creation of *immediate* gastrojejunostomy (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011, 73(2), 353-359. DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.024.
- [177] RYOU, M, AIHARA, H. and THOMPSON, CC. Minimally invasive entero-enteral dual-path bypass using self-assembling magnets. *Surgical Endoscopy*. 2016, 30(10), 4533-4538. DOI: 10.1007/s00464-016-4789-x.
- [178] STRADER, A. Ileal transposition provides insight into the effectiveness of gastric bypass surgery. *Physiology*. 2006, 88(3), 277-282. DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.05.034.

- [179] DE PAULA, AL, STIVAL, AR, MACEDO, A, RIBAMAR, J, MANCINI, M, HALPERN, A. and VENCIO, S. Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21–34 kg/m<sup>2</sup>. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2010, 6(3), 296-304. DOI: 10.1016/j.soard.2009.10.005.
- [180] REQUARTH, J. Long-term Morbidity Following Jejunioileal Bypass. *Archives of Surgery*. 1995, 130(3), 318-. DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430030088018.
- [181] ABDEEN, G and LE ROUX, CW. Mechanism Underlying the Weight Loss and Complications of Roux-en-Y Gastric Bypass. Review. *Obesity Surgery*. 2016, 26(2), 410-421. DOI: 10.1007/s11695-015-1945-7.
- [182] MELISSAS, J, PEIRASMAKIS, D, LAMPROU, V. and PAPADAKIS, J. Is a Simple Food-Diverting Operation the Solution for Type 2 Diabetes Treatment? Experimental Study in a Non-Obese Rat Model. *Obesity Surgery*. 2016, 26(5), 1010-1015. DOI: 10.1007/s11695-015-1871-8.
- [183] MELISSAS, J, ERENTASKIN, H, PEIRASMAKIS, D, DIMITRIADIS, E, PAPADAKIS, M, ZENGIN, SU, YUMUK, V. and TASKIN, M. A Simple Food-Diverting Operation for Type 2 Diabetes Treatment. Preliminary Results in Humans with BMI 28–32 kg/m<sup>2</sup>. *Obesity Surgery*. 2017, 27(1), 22-29. DOI: 10.1007/s11695-016-2251-8.
- [184] FRIED, M, DOLEZALOVA, K, FEGELMAN, E, SCAMUFFA, R, SCHWIERS, M, WAGGONER, J. and SEELEY, R. A Novel Approach to glycemic control in Type 2 diabetes mellitus, Partial Jejunal Diversion. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016, 12(7), 1.