

# Učinci liječenja pretilnosti smanjenjem unosa i apsorpcije masti na čimbenike kardiovaskularnog rizika

---

Jovanović, Željko

Doctoral thesis / Disertacija

2005

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:663928>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#) / [Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

1573

**Željko Jovanović**

**UČINCI LIJEČENJA PRETILOSTI SMANJENJEM UNOSA I  
APSORPCIJE MASTI NA ČIMBENIKE  
KARDIOVASKULARNOG RIZIKA**

**Doktorska disertacija**

**Rijeka, 2005.**

# PODACI O AUTORU I DOKTORSKOM RADU

## 1. AUTOR

IME I PREZIME	Željko Jovanović
DATUM I MJESTO RODENJA	26. studenog 1965.
NAZIV FAKULTETA I GODINA ZAVRŠETKA DODIPLOMSKOG STUDIJA	Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 1990.
NAZIV FAKULTETA I GODINA ZAVRŠETKA POSLIJEDIPLOMSKOG STUDIJA	Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 1995.
SADAŠNJE ZAPOSLENJE, ADRESA	F. Hoffmann – La Roche, Predstavništvo za Hrvatsku; kućna adresa: A. Barca 9, Rijeka

## 2. DOKTORSKI RAD

NASLOV	Učinci liječenja pretilosti smanjenjem unosa i apsorpcije masti na čimbenike kardiovaskularnog rizika
USTANOVA NA KOJOJ JE PRIJAVLJEN I IZRADEN DOKTORSKI RAD	Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
BROJ STRANICA, SLIKA, GRAFIKONA, TABLICA I BIBLIOGRAFSKIH PODATAKA	Stranica 141, slika 46, tablica 27, bibliografskih podataka 254
ZNANSTVENO PODRUČJE, POLJE I GRANA	Znanstveno područje <i>biomedicina i zdravstvo</i> , znanstveno polje <i>kliničke medicinske znanosti</i> , znanstvena grana <i>interna medicina</i>
IME I PREZIME MENTORA	Prof.dr.sc. Željka Crnčević – Orlić, prof.dr.sc. Luka Zaputović
FAKULTET NA KOJEM JE OBRANJEN DOKTORSKI RAD	Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

## 3. OCJENA I OBRANA

DATUM PRIJAVE TEME	17. travnja 2000.
DATUM PREDAJE RADA	10. lipnja 2005.
DATUM SJEDNICE FAKULTETSKOG VIJEĆA NA KOJOJ JE RAD PRIHVAĆEN	13. prosinca 2005.
POVJERENSTVO ZA OCJENU DOKTORSKOG RADA	Prof.dr.sc. Davor Štimac, doc.dr.sc. Antica Duletić Načinović, prof.dr.sc. Mira Ćuk
POVJERENSTVO ZA OBRANU DOKTORSKOG RADA	Prof.dr.sc. Davor Štimac, doc.dr.sc. Antica Duletić Načinović, prof.dr.sc. Mira Ćuk, prof.dr.sc. Željka Crnčević – Orlić, prof.dr.sc. Luka Zaputović
DATUM OBRANE	21. prosinca 2005.

*Mentori rada :*

- *prof. dr. Željka Crnčević-Orlić, dr. med.*
- *prof. dr. Luka Zaputović, dr. med.*

*Rad ima 141 stranicu, 27 tablica i 46 slika.*



*Zahvaljujem se mentorima prof. dr. Željki Crnčević-Orlić i prof. dr. Luki Zaputović, koji su mi svojim savjetima, stručnim i idejnim vođenjem pružili veliku pomoć u pripremi, realizaciji i pisanju ovog rada.*

*U izradi ovog rada svojom podrškom i pomoći veliki doprinos dali su brojni prijatelji i kolege i tako omogućili da ovaj rad nastane, pa im se svima najiskrenije zahvaljujem.*

*SAŽETAK*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta u Hrvatskoj, a pretilost jedan od vodećih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Etiologija pretilosti uključuje brojne čimbenike, ali jednu od ključnih uloga ima masna prehrana. Razborito liječenje pretilosti temelji se, stoga, na umjerenj dijeti bogatoj ugljikohidratima, tjelesnoj aktivnosti, uz farmakološku potporu kada je to potrebno. Cilj istraživanja je analiza učinka terapijskog programa utemeljenog na smanjenju unosa i apsorpcije masti u liječenju pretilosti, smanjenju čimbenika kardiovaskularnog rizika, te usporedba utjecaja grupnog programa mršavljenja u odnosu na individualni.

**Ispitanici i metode:** Analiza šestomjesečnih rezultata liječenja obuhvatila je 476 ispitanika, od kojih je 243 debljinu liječilo radom u grupi, a 233 individualno.

**Rezultati:** Usporedba tjelesne težine, indeksa tjelesne mase, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, glukoze i kolesterola u krvi na početku i na kraju terapije pokazuje da su se sve vrijednosti u prosjeku značajno smanjile, kako na cijelom skupu ispitanika tako i u obje grupe. Ispitanici grupnog programa mršavljenja više su smanjili sve vrijednosti promatranih obilježja osim glukoze u krvi. Smanjenje tjelesne težine nakon 6 mjeseci je značajno veće kod grupnog programa (12,2 kg ili 13%) u odnosu na individualni (7,6 kg ili 9%). Smanjenje tlaka (9%), te glukoze i kolesterola u krvi na ukupnom uzorku statistički je značajno, ali promjene nisu statistički značajno različite između dvije promatrane grupe. 90% ispitanika je zadovoljno ostvarenim rezultatima, a 96% bi preporučilo ovaj program mršavljenja drugima.

**Zaključak:** Rezultati potvrđuju da liječenje pretilosti smanjenjem apsorpcije masti utemeljeno na edukaciji i psihoterapijskoj podršci, u kombinaciji s orlistatom, predstavlja učinkovitu terapiju pretilosti koja reducira čimbenike kardiovaskularnog rizika i na taj način dovodi do smanjenja morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti.

**Ključne riječi:** pretilost, orlistat, škola zdravog mršavljenja, kardiovaskularni rizici

*SUMMARY*

## SUMMARY

**Objectives:** Cardiovascular disease is the commonest cause of death in industrialised countries. Obesity ranks alongside smoking as one of the most important risk factors for cardiovascular disease. Fats are significant sources of calories, which are stored in the organism in the form of fatty tissue. Insufficient physical activity fosters the accumulation of adipose tissue. A sensible approach to the treatment should include moderate diets rich with carbohydrates, regular physical exercise, and pharmacological aid, if necessary. The aim of this study was to assess to what extent intensive healthy diet education, psychotherapist's counsel and physical exercise contribute to successful pharmacological treatment of obesity and cardiovascular risk factors prevention.

**Patients and Methods:** The investigation included 476 subjects, 243 have been included in the group work and 233 in the individual counselling.

**Results:** The analysis of a six-month program performance shows that the comprehensive approach to the therapy of obesity had a statistically significant effect on weight control. The average weight loss was 13% (group) and 9% (individuals) of the baseline weight. Beside the weight reduction, the levels of blood lipids were lowered, the glucose metabolism improved, and the blood pressure levels dropped by 9%. 90 % of the subjects expressed satisfaction with the program and the results achieved. 96 % of the subjects recommended our weight loss program to all persons experiencing problems with excess weight. Psychotherapy, nutrition education and the group work received particular acclaim.

**Conclusions:** Healthy weight reduction program based on education, psychotherapeutic counselling and pharmacotherapy with orlistat, which include group therapy and teach people how to live a healthier and better life are feasible option in a competent and organised approach to the treatment of obesity. In our study weight loss was associated with marked improvements in each component of the cardiovascular risk factors.

***Key words:*** obesity, cardiovascular disease, healthy weight loss program, orlistat

*SADRŽAJ*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Definicija pretilosti.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Epidemiološki dokazi povezanosti pretilosti i masne hrane.....</b>	<b>5</b>
<i>1.2.1 Usporedbe među državama.....</i>	<i>5</i>
<i>1.2.2 Istraživanja unutar populacije.....</i>	<i>6</i>
<b>1.3 Eksperimentalni dokazi o povezanosti pretilosti i prehrane bogate mastima.....</b>	<b>7</b>
<b>1.4 Mehanizmi utjecaja masne hrane na razvoj pretilosti.....</b>	<b>9</b>
<i>1.4.1 Rastezljivost želuca.....</i>	<i>9</i>
<i>1.4.2 Osjećaj sitosti.....</i>	<i>10</i>
<i>1.4.3 Ukusnost hrane.....</i>	<i>10</i>
<i>1.4.4 Žvakanje.....</i>	<i>11</i>
<i>1.4.5 Kalorična vrijednost hrane.....</i>	<i>11</i>
<i>1.4.6 Genetski čimbenici.....</i>	<i>13</i>
<b>1.5 Mogućnosti smanjenja unosa i pohrane masti.....</b>	<b>14</b>
<i>1.5.1 Nemasna prehrana.....</i>	<i>14</i>
<i>1.5.2 Dodaci prehrani.....</i>	<i>15</i>
<b>1.6 Farmakološki pristup.....</b>	<b>16</b>
<i>1.6.1 Simpatomimetici.....</i>	<i>16</i>
<i>1.6.2 Lijekovi koji smanjuju apsorpciju masti.....</i>	<i>17</i>
<b>1.7 Učinci liječenja debljine na čimbenike kardiovaskularnog rizika .....</b>	<b>19</b>
<i>1.7.1 Pretilost i kardiovaskularne bolesti.....</i>	<i>19</i>
<i>1.7.2 Pretilost i hipertenzija.....</i>	<i>22</i>
<i>1.7.3 Pretilost i dijabetes.....</i>	<i>23</i>
<i>1.7.4 Pretilost i dislipidemije.....</i>	<i>24</i>
<i>1.7.5 Mehanizam povećanja kardiovaskularnog rizika kod pretilih osoba .....</i>	<i>24</i>
<i>1.7.6 Utjecaj gubitka težine na čimbenike kardiovaskularnog rizika .....</i>	<i>30</i>
<b>1.8. Važnost istraživanja uzročno-posljedične veze pretilosti i kardiovaskularnih bolesti u Republici Hrvatskoj.....</b>	<b>38</b>

<b>2. CILJEVI RADA.....</b>	<b>40</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE RADA.....</b>	<b>41</b>
<b>3.1 Ispitanici.....</b>	<b>41</b>
3.1.1 <i>Odabir ispitanika .....</i>	<i>41</i>
3.1.2 <i>Praćenje ispitanika .....</i>	<i>42</i>
<b>3.2 Metode rada.....</b>	<b>42</b>
3.2.1 <i>Ustroj studije.....</i>	<i>42</i>
3.2.2 <i>Glavne mjere ishoda.....</i>	<i>43</i>
<b>3.3 Statistička obrada podataka.....</b>	<b>44</b>
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>45</b>
4.1 <i>Opće karakteristike.....</i>	<i>45</i>
4.2 <i>Struktura ispitanika.....</i>	<i>46</i>
4.3 <i>Usporedba mjerenih obilježja.....</i>	<i>47</i>
4.4 <i>Usporedba promjena vrijednosti.....</i>	<i>52</i>
4.5 <i>Utjecaj spola na rezultate usporedbe terapija.....</i>	<i>55</i>
4.6 <i>Utjecaj ITM-a na rezultate usporedbe terapija .....</i>	<i>65</i>
4.7 <i>Utjecaj tjelesne težine na rezultate usporedbe terapija .....</i>	<i>77</i>
4.8 <i>Analiza kovarijance – ovisnost o početnim vrijednostima.....</i>	<i>79</i>
4.9 <i>Analiza kovarijance – usporedba muškaraca i žena.....</i>	<i>82</i>
4.10 <i>Zadovoljstvo ispitanika programom mršavljenja.....</i>	<i>85</i>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>89</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>110</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>114</b>
<b>8. PRILOZI.....</b>	<b>139</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>140</b>



*UVOD*

# 1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti jedan su od najčešćih uzroka smrti u industrijski razvijenim zemljama. Pretpostavlja se da je u tim zemljama koronarna srčana bolest uzrok barem jednog od pet smrtnih slučajeva.<sup>1</sup> Istovremeno, dijabetes tipa 2 jedan je od najtežih problema javnog zdravstva u razvijenom svijetu, a očekuje se da će postati još teži u nadolazećim godinama. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da trenutno najmanje 100 milijuna ljudi širom svijeta ima dijabetes tipa 2.<sup>2</sup> Svi oni imaju rizik od koronarne srčane bolesti 2 do 4 puta veći nego osobe koje ne boluju od dijabetesa.<sup>1,2,3</sup>

Ogroman postotak smrtnih slučajeva uzrokovanih dijabetesom i kardiovaskularnim bolestima ipak je potencijalno preventibilan. Ako se isključe čimbenici na koje se ne može djelovati (dob, spol, genetska pozadina), još uvijek su brojni oni na koje se pravilnim načinom života može bitno utjecati. Tri su osnovna: prehrana, tjelesna aktivnost i pušenje. Danas postoje brojni dokazi da pogrešna prehrana i premala tjelesna aktivnost vode razvoju prekomjerne tjelesne težine i pretilosti koja je, uz pušenje, vodeći čimbenik rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti.

Rastuća epidemija pretilosti uočljiva je širom svijeta. U SAD-u 65% stanovnika ima prekomjernu tjelesnu težinu, a 31% je pretilo. Slično je i u Europi, 25% žena i 20% muškaraca smatra se pretilim, a prekomjerno teško je 50-70% euroljana.<sup>1,2,3</sup> Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira ITM od 25 do 29,9 kao prekomjernu težinu, a ITM>30 kao pretilost. U Hrvatskoj se procjenjuje da oko 60 do 70% stanovništva pati od prekomjerne tjelesne težine. Turek i suradnici objavili su podatak da je 79,2% muškaraca i 49,9% žena preuhranjeno, bez značajnih regionalnih razlika.<sup>4</sup> Uočava se i porast postotka

debele djece. Međutim, osobito zabrinjava što je posljednjih godina u Europi i SAD-u započeo trend smanjenja pobola i pomora od kardiovaskularnih bolesti, dok je u Hrvatskoj taj trend i dalje uzlazni. Pretile su osobe izložene većem riziku od bolesti nego ostalo stanovništvo. One su također i u društveno nepovoljnijem položaju, pa je društveni pritisak važan koliko i briga za zdravlje u nastojanju pretelih osoba da smršave. Poznato je da je teško uspješno smršavjeti, a učestali neuspjesi dovode do razočarenja i među bolesnicima i među zdravstvenim djelatnicima. Svi se slažu da su potrebne učinkovitije strategije liječenja. Stoga je važno preispitati temeljne uzroke pretilosti. Tek kada se shvati kako i zašto ljudi postaju pretili, može se započeti s racionalnim pristupom u liječenju. Etiologija pretilosti je složena. Uključuje genetske faktore, životne navike, psihološke čimbenike i vrstu prehrane, koja nedvojbeno ima jednu od ključnih uloga. Prehrana u velikom dijelu svijeta sadrži velike količine masti. Masti predstavljaju znatan izvor kalorija koje se pohranjuju u organizmu u obliku masnog tkiva, a tipičan sastav ljudske hrane sadrži više od 40% masti, iako se preporučuje da udio masti iznosi najviše 30%. Potencijalno uspješno i stručno opravdano liječenje pretilosti temelji se, stoga, na umjerenoj dijeti bogatoj ugljikohidratima, redovitoj tjelesnoj aktivnosti, uz farmakološku potporu ako je to potrebno. Noviji lijekovi u terapiji pretilosti vezuju se uz enzim lipazu, čime se sprječava razgradnja masti do jednostavnijih oblika i na taj način smanjuje apsorpcija masti unesenih hranom za 30%. Zbog takvog fiziološkog mehanizma djelovanja čini se da su pogodniji u dugoročnoj terapiji pretilosti nego lijekovi koji inhibiraju apetit djelujući na središnji živčani sustav, a koji su se nekada jedini koristili.<sup>1,3</sup>

Kako u Hrvatskoj nedostaje cjelovitih studija o broju pretelih osoba te njihovim navikama i liječenju, ni problemu pretilosti nije posvećena odgovarajuća pažnja. Temeljem navedenog, ovo istraživanje označava važan korak koji bi trebao pridonijeti stvaranju osnove za

uspješniju prevenciju i liječenje pretilosti te kliničkih komplikacija koje pretilost izaziva, osobito kardiovaskularnih smetnji i šećerne bolesti. Na taj način, ova će studija biti doprinos znanstvenom pristupu u liječenju pretilosti i njezinih komplikacija. Nedvojbeno je ekonomska opravdanost liječenja pretilosti, jer dugoročno dovodi do snižavanja ukupnih troškova koji opterećuju zdravstveni fond. Procjena je da 2-7% ukupnih troškova zdravstva otpadaju na različite aspekte troškova liječenja debljine i komplikacija.<sup>2</sup> Dokaz su tome epidemiološki podaci zemalja koje imaju pouzdane statističke podatke te rezultati brojnih farmakoekonomskih studija. Već jednostavna računica koja kaže da pretilost smanjuje trajanje života za devet godina, ne traži dodatne kalkulacije da bi se zaključilo da smanjenje tjelesne težine donosi višestruku korist pojedincu, ali i zajednici u cjelini.<sup>5</sup>

## 1.1 Definicija pretilosti

Pretilost je stanje prekomjernog nakupljanja masnog tkiva u organizmu. Normalan udio masnog tkiva u tjelesnoj težini u muškarca iznosi 15 do 20%, a u žena 20 do 25%. Postoje razne metode procjene tjelesne mase, ali danas je najzastupljenija metoda izračuna indeksa tjelesne mase (ITM) koji dobro korelira s masom masnog tkiva. Izračunava se tako da se tjelesna težina u kilogramima podijeli s visinom tijela u kvadratnim metrima (npr. osoba teška 75 kg, a visoka 170 cm ima  $ITM = 75 : 1,70^2 = 25,95 \text{ kg/m}^2$ ). Standardna tjelesna težina za muškarce odgovara vrijednosti ITM od  $22,5 \text{ kg/m}^2$ , a za žene  $23,5 \text{ kg/m}^2$ . Pretilošću se smatra  $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$ , a prekomjernom težinom ako je ITM 25 do 29,9. Prema mišljenju Svjetske zdravstvene organizacije, pretilost je zbog epidemijskih razmjera danas najveći problem javnog zdravstva. Zbog povećane tjelesne težine nastaju brojne kliničke komplikacije koje smanjuju kvalitetu života, radnu sposobnost i životni vijek oboljelih. Izravni i neizravni troškovi liječenja pretilosti velik su teret za proračune zdravstvenih sustava. Prekomjerna težina važan je predisponirajući čimbenik za hipertenziju, hiperlipidemiju, dijabetes tipa 2, određene vrste malignoma i mnoge druge bolesti. Dijabetes tipa 2 i hipertenzija 2,9 puta su češći u debelih osoba nego u općoj populaciji, a hiperlipidemija je češća 1,5 puta.<sup>1,2,3</sup> Opseg problema svakim je danom sve veći. Premda je pretilost uglavnom problem bogatih industrijskih zemalja čije stanovništvo ima nesmetan pristup neiscrpnim količinama relativno jeftine, ukusne, energetske bogate hrane, prisutna je i u siromašnim zemljama u kojima prevladava vrlo masna i nekvalitetna hrana. Sjeverna Amerika ima najvišu stopu pretilosti i prekomjerne težine u svijetu – pola stanovništva SAD-a ima indeks tjelesne mase veći od 25. Učestalost pretilosti naglo raste i u mnogim europskim zemljama usprkos nastojanjima javnog zdravstva i opsjednutošću javnosti dijetama. Čak i u Japanu, zemlji u kojoj pretilost prije nije bila osjetniji problem, oko 16% stanovništva ima  $ITM > 25$ .<sup>1,2,3</sup>

## 1.2 Epidemiološki dokazi povezanosti pretilosti i masne hrane

Epidemiološka su istraživanja pokazala veliku raznolikost čimbenika povezanih s nastankom pretilosti. Jedan je od najvažnijih prehrana bogata mastima. Epidemiološki dokazi koji govore u prilog tvrdnji da hrana bogata mastima dovodi do pretilosti dobiveni su:<sup>6</sup>

- međusobnom usporedbom različitih zemalja
- istraživanjem unutar populacije
- planiranim opservacijskim istraživanjima

### 1.2.1 Usporedbe među državama

Vjerodostojni epidemiološki dokazi dobiveni su pregledom statistika o stanovništvu u kojima se udio masti u prehrani različitih zemalja uspoređuje s tjelesnom težinom. U deset manje razvijenih zemalja Južne i Središnje Amerike te u Pakistanu ustanovljeno je da je uobičajeni postotak kalorija iz masti u nacionalnoj kuhinji povezan sa standardnom težinom stanovnika.<sup>6</sup> Japan ima najniži unos masti i najnižu prosječnu relativnu težinu, a SAD jedan od najviših unosa masti i najveću prosječnu relativnu težinu.<sup>6</sup> Podaci iz prikaza WHO-MONICA za 18 europskih zemalja ne pokazuju povezanost ITM-a i postotka kalorija dobivenih iz masti.<sup>7</sup> U zajedničkim istraživanjima te vrste postoje mnogi mogući čimbenici odstupanja kao što su pušenje, društveno-ekonomski status, tjelesna aktivnost i genetske razlike unutar populacije. U istraživanju koje je uspoređivalo Japance koji žive u Japanu i one koji žive na Havajima u obzir nije uzeto odstupanje zbog genetskih razlika (iako ne i zbog drugih čimbenika). ITM i unos masti prehranom bili su veći u havajskih Japanaca.<sup>8,9</sup>

## 1.2.2 Istraživanja unutar populacije

Najuvjerljiviji dokazi za povezanost između unosa masti i pretilosti dobiveni su istraživanjem odnosa unosa masti kod pojedinaca i njihovog ITM-a ili drugih pokazatelja pretilosti i prekomjerne težine. Takva istraživanja samo daju pregled statističke povezanosti; ona ne upućuju nužno na uzročno-posljedičnu vezu.<sup>9-20</sup> Od trinaest istraživanja koje su prikazali Lissner i Heitmann,<sup>6</sup> u njih jedanaest pokazala se statistički značajna povezanost kalorijski određenog unosa masti i jednog ili više pokazatelja pretilosti. Jedno od najvećih istraživanja takve vrste temeljilo se na nacionalnom programu poboljšanja zdravlja u Njemačkoj, koje je obuhvatilo više od 200 000 prekomjerno teških muškaraca i žena.<sup>18</sup> Pokazalo se malo, ali sustavno povećanje ITM-a proporcionalno povećanju unosa masti, od ITM-a od 27,4 uz <40% kalorija iz masti na 29,1 uz >46% kalorija iz masti. Kako se postotak energije dobivene od ugljikohidrata povećavao, tako je ITM padao.<sup>18</sup> U jednom drugom opsežnom istraživanju, u kojem su korišteni podaci iz Prikaza ispitivanja zdravlja i prehrane stanovništva 1974/75. (NHANES II) u SAD-u, postotak kalorija iz masti bio je značajno i razmjerno povezan s tjelesnom debljinom (procijenjeno prema debljini nabora kože).<sup>19</sup> Odnos postotka kalorija dobivenih iz masti i tjelesne težine vidi se i kod djece i kod odraslih.<sup>21</sup>

Drugi način procjene utjecaja unosa masti iz hrane na tjelesnu težinu stanovništva jest analiza istovremene promjene u prehrani i pretilosti unutar jedne populacije tijekom određenog razdoblja. U istraživanju na 19-godišnjim Dancima pozvanima u vojsku utvrđeno je da je porast pretilosti između 1945. i 1985. nastao paralelno s povećanjem unosa masti, koji je započeo desetak godina prije toga.<sup>22-24</sup>

Pažnja brojnih istraživanja je bila usredotočena na važnost odnosa masti i ugljikohidrata iz



hrane kao indikatora pretilosti. Rastuća prevalencija pretilosti u industrijskim zemljama nije bila popraćena samo rastućim udjelom kalorija nastalih iz masti, već i smanjenjem udjela kalorija nastalih iz ugljikohidrata.<sup>25-27</sup> Također, smanjeno konzumiranje masti povezano je s povećanim unosom hrane bogate ugljikohidratima i obrnuto.<sup>28</sup> Američko prospektivno epidemiološko istraživanje na više od 10 000 osoba pokazalo je da je grupa ispitanika koji su dobivali najniži postotak kalorija iz masti jela izrazito mnogo ugljikohidrata, vlakana, peradi, nemasnih mliječnih proizvoda, voća, povrća i cjelovitih žitarica.<sup>28</sup> Prehrambeni modeli povezani s nemasnom prehranom pokazali su se relativno ovisnima o određenoj dobi, spolu, rasi i društveno-ekonomskom statusu. Poput prethodnog istraživanja, jedno je australsko istraživanje utvrdilo da je smanjeno konzumiranje masti povezano s većim unosom vlakana te većine vitamina i minerala.<sup>29</sup>

### **1.3 Eksperimentalni dokazi o povezanosti pretilosti i prehrane bogate mastima**

Eksperimentalni podaci dopunjuju epidemiološke dokaze o povezanosti prehrane bogate mastima i pretilosti. Čini se da pritom istovremeno djeluju dva ključna mehanizma. Prvo, izgleda da su ljudi predisponirani da jedu prekomjerne količine hrane bogate mastima. Drugo, kalorije iz hrane bogate mastima brže se pretvaraju u tjelesnu masu nego kalorije iz ugljikohidrata. U predindustrijskom društvu to su bili adaptirajući mehanizmi koji su pomagali u očuvanju od izgladnjelosti. Tek otkad su neograničene količine ukusne hrane s visokim udjelom masti neprekidno na raspolaganju, ljudska sklonost uzimanju prevelikih količina masne hrane postaje nedostatak.



Mnoga istraživanja na životinjama pokazala su da prehrana bogata mastima uzrokuje pretilost više nego prehrana bogata ugljikohidratima. To se vidi i u istraživanjima u kojima je korištena čvrsta ili usitnjena mješovita prehrana u usporedbi s hranom iz restorana-samoposluživanja ili restorana brze prehrane, u kojima se nudi raznolika brza hrana. Pregledom četrdeset istraživanja koja su uspoređivala učinak različite mješovite hrane na unos kalorija i/ili porast težine ustanovljeno je da su životinje, u gotovo svim istraživanjima, dobile više na težini masnom prehranom nego prehranom bogatom ugljikohidratima.<sup>30</sup> Životinje su pokazale jaku sklonost kalorijama kada im se davala masna hrana. Također je utvrđeno da su one prehranom bogatom mastima dobile više na težini čak i kada je količina konzumiranih kalorija bila ista kao i u prehrani bogatoj ugljikohidratima. Drugim riječima, u štakora, miševa i hrčaka prehrana bogata mastima potiče prekomjerno jedenje i stvarno više deblja. Kada mogu birati hranu, izgleda da su životinje i tada "programirane" da se opredijele za masnu hranu te se kao rezultat toga debljaju. Štakori kojima je davana restoranska hrana koja je uključivala različite vrste brze hrane za ljude, izabrali su onu koja je imala mnogo veći udio masti nego standardna hrana za štakora (38% kalorija u obliku masti u odnosu na 7% kalorija koje sadrži standardna hrana za štakore). Iako je hrana iz restorana sadržavala i hranu bogatu šećerom, pretpostavlja se da je sadržaj masti glavni čimbenik poticaja na pretjerano jedenje i debljanje.

Teže je kontrolirati čimbenike kao što su dostupnost hrane, razina aktivnosti, genetska pozadina i povijest prehrambenih navika u istraživanjima na ljudima. Usprkos tome, postoje dokazi da neki ljudi konzumiraju više kalorija kada im je dana masna hrana nego hrana bogata ugljikohidratima. Kada ljudi konzumiraju masnu hranu, izgleda da su manje sposobni uskladiti unos energije i njeno trošenje nego kada uzimaju hranu bogatu ugljikohidratima. U istraživanjima u kojima je dodatna mast potajno umiješana u normalnu hranu otkrilo se da je spontani unos kalorija često izrazito povećan.<sup>12,31</sup> U istraživanjima na ispitanicima koji su

živjeli slobodno potajno dodavanje masti u samo jedan ručak nije rezultiralo prilagodbom unosa kalorija prilikom sljedećeg obroka.<sup>32,33</sup> Suprotno tome, istraživanja o učinku naknadno dodanih masti na metaboličke procese pokazala su da većina nepretilih ispitanika prilagođava količinu kalorija koju konzumira prilikom kasnijih obroka da bi održala stalni dnevni unos energetskih tvari.<sup>34-37</sup> Zanimljivo da su pretili ispitanici i oni zaokupljeni tjelesnom težinom pokazali slabu sposobnost kompenzacije za prethodni prevelik unos masnoća hranom.<sup>36</sup>

## **1.4 Mehanizmi utjecaja masne hrane na razvoj pretilosti**

Postoji niz mogućih mehanizama putem kojih masna prehrana može dovesti do pretjeranog uzimanja hrane, a mogli bi djelovati udruženo: rastezljivost želuca, osjećaj sitosti, ukusnost hrane, žvakanje, kalorična vrijednost hrane, genetski čimbenici.

### **1.4.1 Rastezljivost želuca**

Rastezljivost želuca važna je prilikom inhibicije unosa hrane.<sup>38</sup> Ako je unos hrane reguliran volumenom i/ili težinom konzumirane hrane, velika kalorična vrijednost masti (9 kcal/g u odnosu na 4 kcal/g u ugljikohidratima ili proteinima) može rezultirati prekomjernim jedenjem ako je na raspolaganju masna hrana. Ne samo da masni obrok treba manju rastezljivost želuca s obzirom na broj konzumiranih kalorija, već se njime povećava i brzina pražnjenja želuca.<sup>39</sup> U istraživanju u kojem su pojedincima ponuđene neograničene količine nemasne hrane bogate vlaknima i, s druge strane, masna hrana s malo vlakana pokazalo se da su ljudi bili skloniji zadržati stalnu težinu pojedene hrane nego stalni unos kalorija.<sup>40</sup> U više raznih istraživanja bebe su hranjene masnom hranom, odnosno hranom bogatom ugljikohidratima.<sup>41</sup> Kada je kalorična vrijednost obiju dijeta umjetnim putem izjednačena, nisu postojale razlike u unosu

kalorija ili dobivanju na težini. Međutim, kada je masna dijeta imala mnogo veću kaloričnu vrijednost, bebe koje su je dobivale konzumirale su više kalorija i više dobivale na težini.

#### *1.4.2 Osjećaj sitosti*

Pretpostavlja se da debeli ljudi imaju smanjenu reakciju sitosti na masti.<sup>42,43</sup> To se može povezati s čimbenicima kao što su apsorpcija hranjivih tvari, izlučivanje hormona i oksidacija hranjivih tvari.<sup>44</sup> U istraživanju na pretilim ženama masti iz hrane imale su vrlo slab učinak na osjećaj sitosti.<sup>45</sup> Kada je u žena razina osjećaja gladi zbog niskokaloričnog ručka bila visoka, prilikom sljedećeg su obroka prekomjerno jele masnu hranu, ali ne hranu bogatu ugljikohidratima. To nisu kompenzirale smanjenim jedenjem prilikom idućeg obroka.

#### *1.4.3 Ukusnost hrane*

Možda ljudi jedu previše masne hrane jednostavno zato što je ukusna. Mnoge vrste hrane koje su u raznim istraživanjima birale osobe kojima je ponuđena dijeta bez ikakvih ograničenja sadržavale su mnogo masti. To ima evolucijski smisao. U uvjetima ograničene opskrbe hranom, davanjem prednosti hrani s najvišom kaloričnom vrijednošću lakše se moglo osigurati preživljavanje. Naša je sklonost prema masnoj hrani vjerojatno djelomično određena genima, a djelomično učenjem. Sigurno je da postoje urođene sklonosti prema hrani.<sup>46</sup> Novorođene bebe jače sišu punomasno nego obrano mlijeko, a također vole i jednostavne šećere.<sup>47,48</sup> Međutim, vjerojatno je da ljudi određenu vrstu hrane vole zato što su joj učestalo izloženi. Većina ljudi voli značajke kakvoće (okus u ustima) kakve izaziva mast u hrani.<sup>49</sup> Molekule okusa topive u masti uvelike doprinose okusu hrane, a nemasna hrana često se smatra neukusnom. Kombinacija mliječne masti s relativno malim količinama saharoze (npr.

u sladoledu) smatra se posebno prihvatljivom.<sup>50</sup> Pojedinci se uvelike razlikuju po svojoj sklonosti prema masnoj hrani i po preferiranom sadržaju masti u pojedinim vrstama hrane.<sup>44</sup> U nekim se istraživanjima navodi da pretile osobe imaju pretjeranu sklonost jako masnoj hrani.<sup>49</sup> Na primjer, u jednom je istraživanju ustanovljeno da je veoma masna hrana vjerojatno jedna od deset najomiljenijih vrsta hrane pretilih ispitanika.<sup>51</sup> Meso je bilo omiljena masna hrana pretilih muškaraca, dok su žene pokazale veću sklonost prema jelima koja su bila istovremeno i slatka i masna.

#### **1.4.4 Žvakanje**

Vrste hrane bogate vlaknima i složenim ugljikohidratima zahtijevaju više napora prilikom žvakanja nego hrana bogata mastima, te se zbog toga jedu sporije. Nasuprot tome, hrana bogata mastima često traži malo žvakanja i može se brzo pojesti.

#### **1.4.5 Kalorična vrijednost hrane**

Povećanje težine povezano s masnom dijetom možda nije posljedica samo povećanog unosa kalorija, već i razlika u razgradnji nakon apsorpcije. Istraživanja na štakorima pokazala su da masna prehrana, više nego dijeta iste kalorične vrijednosti bogata ugljikohidratima, uzrokuje dobivanje na težini.<sup>52</sup> U istraživanjima na zatvorenicima, mršavi muškarci brže su dobivali na težini kada su jeli masnu hranu nego kad su jeli prevelike količine mješovite dijete od ugljikohidrata i masti. U sličnom istraživanju, muškarci koji su jeli previše masti do 150% procijenjenih potreba za energijom dobili su više na težini nego muškarci koji su jeli previše ugljikohidrata na istoj energetskej razini.<sup>36</sup> Kalorije iz masti uzrokuju veće povećanje težine nego kalorije iz ugljikohidrata ili proteina, jer je vjerojatnije da će biti pohranjene, a manje je

vjerojatno da će oksidirati u odnosu na kalorije iz ugljikohidrata. U vitkih ljudi pohrana ugljikohidrata i proteina dobro je regulirana prilagodbom oksidacije unosu. Ne postoji veza između ravnoteže energije i ravnoteže ugljikohidrata ili proteina. Suprotno tome, ravnoteža energije veoma je usko povezana s ravnotežom masti. Kao i svi sisavci, i ljudi pohranjuju višak masti kao osiguranje od promjena u opskrbi energijom koje se pojavljuju iz dana u dan. Gubici prilikom pohrane manji su (4%) za masti nego za ugljikohidrate (12% prilikom glikogeneze i 23% prilikom *de-novo* lipogeneze). Time se može objasniti zašto je tijelo sklonije stvaranju rezervi masti i oksidaciji ugljikohidrata. Osobe sklone debljanju više nego vitkije osobe naginju pohrani viška masti umjesto da je potaknu na oksidaciju. Daljnji dokazi za pretpostavku da osobe sklone pretilosti imaju ograničene sposobnosti povećanja oksidacije masti u usporedbi s vitkim osobama dobiveni su istraživanjem koje su proveli Astrup i suradnici, u kojem je oksidacija masti u prethodno pretilih žena s genetskom predispozicijom za pretilost uspoređena s onom u žena koje nikada nisu bile pretile.<sup>55,56</sup> Neovisno od energetske ravnoteže, povećanje sadržaja masti u prehrani za 50% energetske vrijednosti rezultiralo je prioritonom pohanom masti, sprječavanjem oksidacije ugljikohidrata i smanjenjem sveukupne 24-satne potrošnje energije u izrazito debelih žena. U kontrolnoj skupini vitkih žena regulacija metabolizma i oksidacije viška masti bila je mnogo bolja. Ograničavanje sadržaja masti u prehrani na 30% dovelo je do manjka u ravnoteži masti i povećanja potrošnje energije, upućujući na smanjenje omjera masti: ugljikohidrati u prehrani mogu normalizirati ravnotežu svih hranjivih tvari. Autori istraživanja zbog toga navode da se *“pretilost može smatrati sindromom nedostatka ugljikohidrata i da je povećanje sadržaja ugljikohidrata u prehrani nauštrb masti odgovarajući dijetetski dio terapijske strategije.”*<sup>55,56</sup>



#### 1.4.6 Genetski čimbenici

Postoje velike razlike među ljudima u njihovoj reakciji na pozitivnu energetska ravnotežu, a izgleda da su genetski određene.<sup>57,58</sup> Pretpostavlja se da genetska sklonost debljanju djeluje putem već opisanih metaboličkih mehanizama, čemu se dodaju psihosocijalni čimbenici. Bouchard i suradnici otkrili su da je dobivanje na težini kao rezultat uzimanja prekomjernih 1000 kcal/dnevno tijekom 84 dana u razdoblju od 100 dana variralo od 4 do 14 kg.<sup>59</sup> Velika sličnost u dobivanju na težini primijećena je u jednojajčanih blizanaca. U prospektivnom istraživanju na ženama u Gothenburgu, u Švedskoj, unos masti prilagođen energetske potrebama bazalnog metabolizma bio je neovisan čimbenik rizika za povećanja težine u sljedećih šest godina, ali samo u žena prekomjerne težine s barem jednim pretilim roditeljem.<sup>60</sup> Istraživanja adiponektina, leptina i drugih genetskih čimbenika mogla bi u budućnosti znatno poboljšati terapijske pristupe. Već sad je jasno da u pretilih osoba postoji defekt u genskoj strukturi stanice. U zdravih nepretilih osoba leptin, koji se stvara u masnim stanicama, dolazi u mozak gdje se nakon vezivanja sa specifičnim receptorima posljedično razvija kod čovjeka osjećaj sitosti. Gen odgovoran za sintezu leptina u određenom postotku ljudi nije funkcionalan i tako izaziva osjećaj stalne gladi, što u konačnici izaziva pretilost. Takav defektni gen prenosi se nasljedno što objašnjava pojavu debljine u nekim obiteljima od najmlađe dobi.

## 1.5 Mogućnosti smanjenja unosa i pohrane masti

Sveukupno smanjenje postotka masti u prehrani donijelo bi korist cijelom stanovništvu, s obzirom na pretilost i druge bolesti koje nastaju kao kliničke komplikacije uzrokovane debljinom. Koristi za zdravlje na razini cijelog stanovništva mogu se postići relativno skromnim smanjenjem udjela masti u hrani. Povećanje tjelesne aktivnosti također bi nesumnjivo koristilo. Ipak, tako male promjene načina života ne bi vjerojatno bile dovoljne da pomognu veoma pretilim osobama čiji je život u neposrednoj opasnosti zbog prekomjerne težine. Prehrana siromašna mastima s umjereno ograničenim kalorijama pruža najviše mogućnosti za smanjenje težine takvih pacijenata. Međutim, da bi se dugoročno održala normalna težina, nemasna prehrana treba postati način života za ljude sklone debljanju.<sup>61</sup> Drastične restrikcije treba izbjegavati (osim možda kao veoma kratku motivacijsku mjeru), jer nerijetko dovode do još jačeg debljanja, poznatog kao yo-yo efekt. Ipak, velik broj stručnjaka slaže se da je smanjenje unosa i apsorpcije masti ključni korak u ostvarivanju kontrole nad tjelesnom težinom, što znači i prevenciju debljine te svih komplikacija koje debljina izaziva.

### 1.5.1 Nemasna prehrana

Konvencionalna nemasna prehrana temelji se na izboru vrsta hrane koje su same po sebi siromašne mastima te, kada god je moguće, na zamjeni veoma masnih jela sličnima i manje masnima. Uključivanje relativno velikih količina hrane bogate složenim ugljikohidratima i vlaknima pomaže u suzbijanju gladi i čini dijetu lakše podnošljivom. Nekoliko studija pokazuje gubitak težine ispitanika koji su se pridržavali nemasne dijetete, čak i bez planiranih restrikcija kalorija.<sup>62-67</sup> Neke su studije bile specifična istraživanja o gubitku težine, drugima je cilj bio smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti i raka dojke pomoću nemasne

prehrane. Smanjenje težine koje se postiže nemasnim dijetama obično je skromno, ali dovoljno da pruži znatne zdravstvene koristi. Međutim, izgleda da postoji sklonost da se gubljenje na težini nemasnom dijetom uspori tijekom vremena (isto se događa pomoću dijeta s restrikcijom kalorija). U jednom istraživanju 93% ispitanika održalo je svoje početno smanjenje masti u prehrani i 94-postotno smanjenje unosa kalorija tijekom dvije godine, ali istovremeno su održali samo 60% smanjenje od svoga početnog gubitka težine<sup>63</sup>. Fiziološka adaptacija na nemasnu dijetu, koja rezultira promjenama u osjećaju apetita i/ili potrošnji energije tijekom istraživanja, jedno je od mogućih objašnjenja za to. Mnogi pojedinci smatraju nemasnu dijetu neukusnom i teško je primjenjuju tijekom dužeg razdoblja. Što je manji sadržaj masti u dijeti, to ona postaje neukusnija. S obzirom na to da je moguće da debeli ljudi imaju genetski predisponiranu, osobito veliku sklonost prema masnoj hrani, nije iznenađujuće da tako malo njih uspije postići potreban znatan i održiv gubitak težine samo uz nemasnu dijetu. Povezanost kardiovaskularnih komplikacija s debljinom samim time mora biti i u izravnoj vezi s mastima u prehrani debelih ljudi.

### *1.5.2 Dodaci prehrani*

Nažalost, hrani "siromašnoj mastima" često nedostaje okus poznatih jela koja bi ona trebala zamijeniti. Rješenje za to mogu biti dva dodatna pristupa koja nadopunjuju konvencionalnu nemasnu dijetu – zamjene za mast i farmakološke intervencije. Smatra se da određeni dodaci prehrani (olestra npr.) mogu stvoriti osjećaj kakav u ustima izaziva veoma masna hrana. To bi trebalo omogućiti razvoj onih vrsta hrane koje bi oponašale okus poželjne masne hrane, smanjujući osjećaj uskraćenosti koji izaziva nemasna dijeta.<sup>67</sup>



## 1.6 Farmakološki pristup

Teoretski govoreći, određeni farmakološki agensi mogli bi povećati učinak dijete s reduciranim mastima pomoću: <sup>68, 69</sup>

- smanjenja unosa masti
- prilagodbe probave masti
- utjecaja na oksidaciju masti
- promjene pohrane masti

Povijesno, liječenje pretilosti suočavalo se s problemom nuspojava lijekova koji su djelovali na smanjenje apetita inhibicijom središnjega živčanog sustava te u pravilu kratkoročnim mogućnostima primjene tih lijekova, a time i kratkoročnim učinkom takve terapije.<sup>69</sup> Primjena lijekova u liječenju debljine može pomoći kao sastavni dio cjelovitog programa koji uključuje promjene prehrambenih navika i životnih navika u cjelini (tjelesna aktivnost, prestanak pušenja). Odluka o uvođenju lijekova u terapijski program treba se donijeti nakon detaljnog savjetovanja s bolesnicima te procjene koristi i štete svakog lijeka, dijagnostičke obrade kojom se utvrđuju popratne dijagnoze i određuje indeks tjelesne mase. Lijekove ne treba primjenjivati u osoba čiji je indeks tjelesne mase  $< 28$ , osim ako nemaju probleme s povišenim vrijednostima lipida, glukoze i krvnog tlaka.

### 1.6.1 Simpatomimetici

Lijekovi ove skupine nekada su bili jedini predstavnik lijekova za liječenje debljine, a predstavljaju noradrenergičke simpatomimetike, koji djeluju poput norepinefrina te mogu izazvati povećanje tlaka i srčane frekvencije, a djeluju kao supresori apetita. Mogu se koristiti

u kratkotrajnim liječenjima (fentermin, dietilpropion, mazindol i fenilpropanolamin) te u dugoročnoj terapiji (sibutramin). Osnovni problem te skupine lijekova jesu nuspojave (nesanica, suha usta, astenija, opstipacija, porast krvnog tlaka i srčane frekvencije), što osjetno smanjuje širinu njihove primjene u svakodnevnoj liječničkoj praksi.<sup>69,70</sup>

### ***1.6.2 Lijekovi koji smanjuju apsorpciju masti***

Jedini lijekovi koji su se u prošlosti koristili u liječenju debljine bili su supresori apetita, izazivali su brojne nuspojave i zbog toga su se mogli koristiti kratko. Potpuno novi pristup kojim se, uz blago hipokaloričnu dijetu (20% deficita) siromašnu mastima (udio ne veći od 30%), daje inhibitor lipaze orlistat otklanja nekadašnje nedostatke u terapiji pretilosti i omogućava dugoročni program postizanja kontrole tjelesne težine.<sup>71-75</sup> Kada se daje s hranom koja sadrži masti, orlistat djelomično inhibira hidrolizu triglicerida i na taj način ograničava njihovu kasniju apsorpciju za oko 30%. Ako se lijek daje uz primjenu umjerene, blago hipokalorijske dijetete, rezultira dodatnim manjkom kalorija.<sup>71,72</sup> U pokusima na smanjenju težine, kombiniran s dijetom umjereno ograničenih kalorija, orlistat dovodi do dodatnog gubitka tjelesne težine u usporedbi sa samom dijetom.<sup>71,72</sup> Orlistat ima, također, hipolipidemijska svojstva zbog svog učinka na apsorpciju triglicerida i kolesterola, regulira glikemiju i smanjuje potrebu za inzulinom te pomaže normalizaciji krvnog tlaka. Osobito je bitno naglasiti da se orlistat ne resorbira iz probavnog sustava te ne izaziva štetne učinke na tjelesni sustav, za razliku od supresora apetita, koji djeluje posredstvom središnjega živčanog sustava. Orlistat pacijenti dobro podnose; najčešće su nuspojave gastrointestinalne smetnje kao što su proljev i masna stolica (nastaju kao rezultat povećanja masti koje se nisu resorbirale pa se izlučuju stolicom).<sup>71-75</sup> Te se pojave mogu ublažiti ili potpuno izbjeći

daljnjim smanjenjem sadržaja masti u dijeti. Većina pacijenata spremna je podnijeti nuspojave, a može se navesti da gastrointestinalne pojave izazvane primjenom orlistata pomažu pretilim osobama da se priviknu na dijetu s manje masti za duže razdoblje, čime zdravije prehrane navike postaju dio njihova svakodnevnog života. Prema tome, prevencija čimbenika kardiovaskularnog rizika zahtijeva korekciju povećane tjelesne težine, opsega struka, ITM-a, povišene lipidemije i glikemije, za koje postoje dokazi da su povezani s masnom prehranom, što nas vodi do terapijskih algoritama u kojima smanjen unos i apsorpcija masti iz hrane može proizvesti učinak pozitivnog domino-efekta.

## 1.7 Utjecaj liječenja debljine na čimbenike kardiovaskularnog rizika

### 1.7.1 Pretilost i kardiovaskularne bolesti

Mnoga epidemiološka istraživanja od devedesetih godina prošlog stoljeća, pa do danas pokušala su pojasniti odnos pretilosti i čimbenika kardiovaskularnog rizika.<sup>76-86</sup> Najjednostavniji je oblik univarijatna analiza, no ako se pretilost promatra izolirano, ona ne pokazuje povezanost s drugim kardiovaskularnim rizicima. Takve analize pokazuju čvrst suodnos pretilosti i čimbenika kardiovaskularnog rizika. Istraživanje Framingham pokazalo je da je učestalost kardiovaskularnih oboljenja usko povezana s porastom relativne težine i u muškaraca i u žena.<sup>81</sup> Ista povezanost postoji između kardiovaskularnih bolesti i miokardnog infarkta, kao i između iznenadne smrti i moždanog udara. Ali kada se govori o pretilosti, univarijatna analiza ne uzima u obzir stvarnu životnu situaciju, jer je pretilost sama po sebi rizik za druge kardiovaskularne rizike, kao što su hipertenzija i hiperlipidemija. Stoga multivarijatne analize trebaju dokazati je li pretilost neovisni rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti. U multivarijatnim se analizama više koristi logistička regresija da bi se odredili simultani utjecaj izoliranih rizičnih čimbenika na smrtnost ili poboljševanje od kardiovaskularnih bolesti. Jednostavno rečeno, multivarijatna analiza treba odgovoriti na pitanje: Je li pretila osoba koja nema drugih kardiovaskularnih rizika podložnija smrti od kardiovaskularnih bolesti nego mršava osoba? Većina se slaže da je odgovor na to pitanje potvrđan. Istraživanje Framingham otkrilo je da je pretilost značajni neovisni čimbenik kardiovaskularnih bolesti i u muškaraca i u žena. Neke druge multivarijatne analize, kao jedno istraživanje provedeno u sedam zemalja,<sup>82</sup> nisu pokazale pretilost kao neovisni rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti. Međutim, ta su istraživanja bila kraća i nisu obuhvatila cijelu zemlju, kao Framinghamova. Ne smije se zaboraviti da postoje razlike među različitim

rasama i etničkim grupama, što može analizu učiniti složenijom. U svakom slučaju, rasprava o tome je li pretilost neovisni rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti danas je uglavnom akademske naravi. Pretilost, uz pušenje, pospješuje ostale rizične čimbenike i može se smatrati jednim od glavnih ciljeva liječenja debljine u prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

Važno je napomenuti da povećani kardiovaskularni rizik ne postoji samo kod pretilih osoba. Rizik od kardiovaskularnih bolesti povećava se kako rastu vrijednosti unutar "normalne" težine i biva sve veći kako se težina povećava. U istraživanju Nurses' Health ustanovljeno je da čak i žene s indeksom tjelesne mase u granicama normalne težine imaju mali rizik od koronarne bolesti srca u usporedbi sa ženama čiji je ITM  $<21$ .<sup>83</sup> Kada ITM iznosi od 23 do 24,9 relativni rizik veći je za 50 %, a kada je vrijednost ITM-a od 25 do 28,9 (obično ulazi u kategoriju *povećane* težine, ne pretilosti), rizik je dvostruko veći. Žene koje pripadaju grupi onih s povećanom težinom, s ITM-om od 29 ili više, imaju tri puta veći rizik od koronarne bolesti srca, u usporedbi sa ženama čiji je ITM  $<21$ .

Zanimljivo je da i kada su žene s dijagnosticiranim dijabetesom, hipertenzijom ili povišenim kolesterolom u krvi isključene iz analize, težina je i dalje ostala glavni rizični čimbenik razvoja kardiovaskularnih bolesti. Rezultati istraživanja Nurses' Health još su upečatljiviji ako se zna da polovica stanovništva u SAD-u ima ITM  $>25$ . Autori su zaključili da bi "sadašnji pokazatelji težine mogli biti lažno razuvjeravajući za većinu žena starijih od 35 godina, koje se nalaze u granici sadašnjih pokazatelja težine, ali imaju potencijalne rizike od koronarnih bolesti srca, koje mogu izbjeći".<sup>83</sup>

Izgleda da rizik kardiovaskularnog oboljenja ne postoji samo ako je osoba pretila, nego i ako se deblja. Tijekom 26 godina istraživanje Framingham ne samo da je dokazalo jaku

povezanost relativne težine s kardiovaskularnim bolestima, nego se i dobivanje na težini nakon 25. godine dovodi u pozitivnu i neovisnu vezu s rizikom od kardiovaskularnih bolesti kod oba spola. Dok dobivanje na težini ima opasni učinak, osobito kod muškaraca, gubitak težine smanjuje rizik. U normativnom istraživanju starenja proučavali su se kardiovaskularni rizični čimbenici u 1396 muškaraca sjeverne Amerike tijekom 15 godina.<sup>84</sup> Nakon kontrole inicijalnih rizičnih čimbenika, težine i pušenja, promjena tjelesne težine ostala je značajni pokazatelj dugotrajnije promjene svakog promatranog rizičnog čimbenika: krvnog tlaka, serumskog kolesterola, triglicerida, razine glukoze natašte i dva sata nakon jela, mokraćne kiseline i vitalnog kapaciteta pluća. Muškarci koji su najviše dobili na težini imali su najveći porast rizičnih kardiovaskularnih čimbenika što su bivali stariji, dok su muškarci koji su izgubili 10% ili više od svoje početne težine imali smanjenje kardiovaskularnih rizičnih čimbenika.<sup>84</sup>

U istraživanju Nurses' Health dobivanje na težini nakon 18. godine ozbiljan je predznak rizika od kardiovaskularnih bolesti. Ako se promjena težine promatra kao neprekidna varijabla, rizik od kardiovaskularnih bolesti porastao je za 3,1% za svaki dobiveni kilogram.<sup>83</sup> Premalo je žena izgubilo značajno na težini tijekom istraživanja da bi mogli odrediti je li se rizik smanjio.

Koliko je pretilost važan rizični čimbenik u razvoju kardiovaskularnih bolesti, može se promatrati sa stajališta ekonomskog učinka. Koristeći se podacima iz istraživanja Nurses' Health, izravni troškovi liječenja kardiovaskularnih bolesti, koje dovodimo u vezu s pretilošću (ITM >29), iznose oko 17% svih troškova liječenja srčanih bolesti u SAD-u. Neizravni troškovi liječenja kardiovaskularnih bolesti povezani s prevelikom težinom ogromni su, pod pretpostavkom da će npr. osobe čiji je ITM >30 u prosjeku provesti tri dana više u bolnici svake godine u usporedbi s osobama čiji je ITM <23. To znači samo u SAD-u korištenje 70



milijuna više bolničkih dana godišnje.<sup>5</sup> Slične studije u Hrvatskoj mogle bi dodatno upozoriti na važnost kvalitetne strategije u liječenju debljine i redukciji čimbenika kardiovaskularnog rizika.

### **1.7.2 Pretilost i hipertenzija**

Postoje jasne epidemiološke veze između pretilosti i drugih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika, uključujući hipertenziju i diabetes mellitus.<sup>86-90</sup> Ti čimbenici, zajedno s pretilošću kao neovisnim rizikom, dovode do jako povećanog kardiovaskularnog rizika među debelim osobama. Osobe s hipertenzijom imaju tri puta veći rizik od koronarne bolesti srca i sedam puta veći rizik od moždanog udara. Pretilost je vjerojatno najvažniji rizik na koji možemo utjecati, a koji može dovesti do hipertenzije (osim alkohola, slane prehrane i nedostatne tjelesne aktivnosti). Najveće je istraživanje o povezanosti pretilosti s hipertenzijom klinička studija Community Evaluation, koja je obuhvatila više od milijun stanovnika.<sup>88</sup> Među osobama srednje dobi (od 40 do 64 godine) s povišenom tjelesnom težinom 50% ih ima povećani rizik za hipertenziju u usporedbi s osobama "normalne" težine, a i njihov je rizik dva puta veći nego za mršave osobe iste dobne skupine. Povezanost hipertenzije i prekomjerne tjelesne težine uočena je i kod mlađe populacije. U tom istraživanju sudionici su sami klasificirali svoju težinu. To znači da su neke osobe s prekomjernom tjelesnom težinom sebe svrstale u grupu s normalnom težinom pa je povezanost i veća nego što se vidi u samoj studiji.

Sljedeća opsežnija istraživanja, koja su koristila preciznije kvantitativne mjere, dokazala su povezanost pretilosti i hipertenzije. U drugom istraživanju National Health i Nutrition Examination (NHANES) Amerikanci prekomjerne težine u dobi od 20 do 75 godina (ITM >27) imali su tri puta veći rizik od hipertenzije u usporedbi sa svojim sunarodnjacima

normalne težine.<sup>89</sup> Najveći rizik postojao je među mlađom populacijom, u dobi od 20 do 45 godina, u kojoj je rizik od hipertenzije bio šest puta veći nego u osoba normalne težine.

U istraživanju Framingham i sistolički i dijastolički krvni tlak rastao je proporcionalno povećanju tjelesne mase.<sup>90</sup> Postoji i korelacija između opsega struka i debljine nabora kože. Kod osoba oba spola promjena tjelesne težine korelirala je linearno s promjenama sistoličkog krvnog tlaka. Npr. za svakih 4,5 kg dobivanja na težini sistolički krvni tlak rastao je za 4,4 mm/Hg kod muškaraca i 4,2 mm/Hg kod žena. Slični rezultati dobiveni su u istraživanju Chicago heart, koje je obuhvatilo 33.600 sudionika i u kojem je zabilježen progresivni porast oba stupnja krvnog tlaka, a hipertenzija je bila prisutna cijelo vrijeme u granicama relativne težine.<sup>91</sup> Gubitak težine nalijevo za dva kvintela relativne težine smanjio je pojavu hipertenzije za 60 do 70%. Čak i kod vrlo mršave populacije (npr. u jugozapadnoj Kini) povećanje tjelesne mase povećava rizik od hipertenzije.<sup>92</sup> Povezanost hipertenzije i pretilosti mijenja se s godinama, a jača je kod mladih osoba. Ista tako varira među različitim etničkim grupama.<sup>93</sup> U australskom istraživanju o učestalosti rizičnih čimbenika zaključeno je da se pretilost smatra uzrokom jedne trećine slučajeva hipertenzije među pučanstvom, a čak dvije trećine slučajeva hipertenzije u mladim muškaraca.<sup>94</sup>

### ***1.7.3 Pretilost i dijabetes***

Diabetes mellitus, i to oba tipa, glavni je rizični čimbenik za koronarna srčana oboljenja. U istraživanju Framingham rizik od koronarne bolesti srca bio je dvostruko veći ako je postojao i dijabetes.<sup>95</sup> Pretilost je vrlo važan predznak dijabetesa. Istraživanje Nurses' Health pokazuje da je osim dobne starosti ITM glavni rizični čimbenik za diabetes mellitus. Rizik se povećavao s porastom ITM-a, pa su i žene prosječne težine (ITM = 24) imale povećani rizik.



U usporedbi sa ženama čija je težina stabilna, rizik od diabetesa mellitusa bio je dvostruko veći u žena koje su dobile od 5 do 7,9 kilograma težine nakon 18. godine, a trostruko veći u žena koje su dobile 8 kilograma ili više. Žene koje su pak izgubile više od 5 kilograma dvostruko su smanjile taj rizik. Ti su rezultati dobiveni neovisno o obiteljskoj anamnezi dijabetesa.<sup>96</sup>

Slični rezultati dobiveni su i u istraživanju NHANES II – među odraslom populacijom u dobi od 20 do 75 godina rizik od diabetesa mellitusa utrostručio se.<sup>89</sup> Među mladm populacijom (u dobi od 20 do 45 godina) rizik od dijabetesa bio je i četiri puta veći, a među starijom populacijom (45 do 75 godina) dvostruko veći ako je imala prekomjernu težinu.

#### ***1.7.4 Pretilost i dislipidemije***

Pretilost je povezana s cijelim nizom dislipidemija koje su predispozicija koronarne srčane bolesti, zajedno s hiperkolesterolemijom, naglim mršavljenjem i postprandijalnim vrijednostima triglicerida, niskim HDL kolesterolom od 0,3 mmol/L.<sup>95</sup> Istraživanje NHANES II pokazalo je da je relativni rizik od hiperkolesterolemije za debele Amerikance u dobi od 20 do 75 godina bio 1,5 puta veći nego za osobe normalne težine.<sup>89</sup> Među mladm populacijom (20 do 45 godina) relativni rizik od hiperkolesterolemije bio je dvostruko veći nego za osobe normalne težine.

#### ***1.7.5 Mehanizam povećanja kardiovaskularnog rizika kod pretilih osoba***

Većina opsežnih epidemioloških studija o povezanosti pretilosti i kardiovaskularnog rizika ističe tjelesnu težinu ili ITM. Međutim, jasno je da rizik može varirati, ovisno o raspodjeli

masti. Kardiovaskularni rizik za muškarce i žene znatno je veći ako imaju središnju pretilost, tj. ako se masnoća nakuplja u središnjem dijelu tijela, a ne na kukovima. Taj oblik debljine ponekad se naziva "androidnim" ili "muškim" tipom raspodjele masnog tkiva (suprotno od "ginoidnog" ili "ženskog" tipa). Raspodjela masti klinički je važna jer i osobe s prosječnim ITM-om mogu imati povišeni rizik od kardiovaskularnih bolesti ako im se najveći dio masti nakuplja u abdominalnom dijelu. Dokaze nalazimo u istraživanjima koja obuhvaćaju različite segmente, a i longitudinalna su. U višesegmentalnom istraživanju druge generacije, muških, američkih Japanaca, količina unutrašnje abdominalne masnoće (određene kompjutorskom tomografijom) bila je puno veća u osoba s koronarnom srčanom bolesti nego u zdravih osoba, čak i nakon odgovarajuće inzulinske tolerancije i ITM-a.<sup>98</sup> Prospektivna, longitudinalna istraživanja, koja središnju pretilost prepoznaju kao značajni rizični čimbenik za koronarna srčana oboljenja, uključuju: Studiju srca Framingham,<sup>90</sup> Srčani program Honolulu,<sup>99</sup> Parišku prospektivnu studiju,<sup>100</sup> Istraživanje muškaraca rođenih 1913.,<sup>101</sup> i Istraživanje žena Gothenburg.<sup>60,102</sup>

Istraživanje muškaraca rođenih 1913. godine obuhvatilo je 792 muškarca iz Švedske, u dobnoj grupi od 54 do 67 godina. Raspodjela masti bila je veći predznak moždanog udara, ishemične bolesti srca i uopće smrtnosti od ITM-a ili debljine nabora kože, iako to nije bio neovisni rizični čimbenik u tom istraživanju.<sup>101</sup>

Istraživanje žena Gothenburg<sup>60,102</sup> obuhvatilo je 1462 žene iz Švedske, u dobi od 38 do 60 godina. I univarijatna i multivarijatna analiza pokazuju značajnu pozitivnu povezanost odnosa omjera bokova i struka te 12-godišnje učestalosti infarkta miokarda, angine pektoris, moždanog udara i smrti. Ta povezanost bila je neovisna o dobnoj starosti, ITM-u, pušenju, serumskom kolesterolu i koncentraciji triglicerida, kao i sistoličkom krvnom tlaku. Opći znaci

pretilosti, kao što su ITM ili debljina nabora kože, mogu također biti predznak infarkta miokarda, ali ne i angine pectoris, moždanog udara i uopće smrtnog ishoda.

Središnja pretilost može biti predznak i pojedinačnih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika, što uključuje hipertenziju, dijabetes, rezistenciju na inzulin, povišenu glukozu u krvi i dislipidemiju. Nekoliko istraživanja provedenih i na muškarcima i na ženama pokazala su da su hipertenzija, hipetrigliceridemija, hiperinzulinemija, kao i netolerancija glukoze, otkriveni u osoba čiji je omjer struka i bokova vrlo velik.<sup>103-105</sup>

Opseg struka odnosi se na ITM i omjer struka i bokova, iako neki autori tvrde da i sam opseg struka može otkriti osobe s povećanim kardiovaskularnim rizikom.<sup>104</sup> Ta teorija provjerena je u istraživanju koje je obuhvatilo 2183 muškarca u Danskoj i 2698 žena u dobi od 20 do 59 godina, kategoriziranih prema opsegu struka.<sup>105</sup>

Opseg struka veći od 94 centimetra u muškaraca i 80 centimetara u žena vrlo pouzdano otkriva osobe čiji je indeks tjelesne mase  $\geq 25$ , a omjer struka i bokova  $\geq 0,95$  u muškaraca i  $\geq 0,80$  u žena, sa senzitivnošću i specifičnošću od  $\geq 96\%$ . Žene i muškarci u kojih je otkriven najmanje jedan kardiovaskularni rizični čimbenik (ukupni kolesterol  $\geq 6,5$  mmol/L, kolesterol visoke lipoproteinske gustoće od  $\leq 0,9$  mmol/L, sistolički krvni tlak  $\geq 160$  mm/Hg, dijastolički krvni tlak  $\geq 95$  mm/Hg) imali su retrospektivnu osjetljivost od 57% i 67%, a specifičnost od 72% i 62%.

Vjerojatnost dobivanja jednog ili više kardiovaskularnih rizičnih čimbenika raste s opsegom struka. Opseg struka  $>94$  cm u muškaraca i  $>80$  cm u žena udvostručuje vjerojatnost dobivanja jednog ili više rizičnih čimbenika, dok pri opsegu struka od  $>102$  cm u muškaraca

ili >88 cm u žena vjerojatnost za dobivanje jednog ili više kardiovaskularnih rizičnih čimbenika četiri je puta veća.

Čini se da pretilost povećava kardiovaskularni rizik putem međusobno povezanih mehanizama, koji još nisu sasvim rasvijetljeni. Pretilost utječe izravno na srce, a neizravno na visoki krvni tlak i lipide. Ti su neizravni efekti povezani s fenomenom rezistencije na inzulin. Pretilost može imati za posljedicu promjene u strukturi i funkciji srca, bez obzira na to postoji li hipertenzija ili ne. Kada govorimo o strukturalnom utjecaju pretilosti na srce, možemo to smatrati neovisnim čimbenikom koji pridonosi kardiovaskularnom riziku. Povećanje minutnog volumena srca potrebno je da bi se zadovoljile metaboličke potrebe pretila osobe. To se neće ostvariti povećanjem frekvencije rada srca, nego povećanjem udarnog volumena srca. Povećani srčani rad dovodi do ekscentrične hipertrofije lijevog ventrikula i dijasboličke disfunkcije. Ako zadebljana stijenka ne održi korak s dilatacijom, može doći do sistoličke disfunkcije, a na kraju i do "pretila kardiomiopatije" i kongestivnog zatajenja srca.

Doći će i do drugih promjena ako je prisutna hipertenzija. Kod pretilih osoba periferni otpor često slabi zbog velikog volumena, pa one mogu imati i normalni krvni tlak. Ali ako se periferni otpor ne promijeni, krvni će tlak narasti, što će imati za posljedicu veće opterećenje lijevog ventrikula. To će dovesti do koncentrične hipertrofije lijevog ventrikula. Međusobna povezanost pretilosti i hipertenzije ima veći utjecaj na strukturu lijevog ventrikula i funkciju nego svaki poremećaj pojedinačno.<sup>106</sup>

Hipertrofija lijevog ventrikula jedan je od najvećih rizika koji može dovesti do iznenadne smrti i drugih srčanih smetnji sa smrtnim ishodom. U istraživanju Framingham jedan od dva

muškarca starijih od 45 godina imali su nalaz EKG koji je ukazivao na hipertrofiju lijevog ventrikula, što je rezultiralo smrću u sljedećih osam godina.<sup>107</sup>

Rezistencija na inzulin glavni je čimbenik koji povezuje pretilost s netolerancijom glukoze, hipertenzijom i dislipidemijom. Ona je posljedica metaboličkog defekta koji se odvija u skeletnim mišićima i drugim tkivima. Taj se poremećaj može uočiti kod četvrtine "normalne" populacije, što znači da je genetski determiniran. Stupanj rezistencije na inzulin povećava se debljanjem, a opada gubitkom težine.<sup>108-112</sup>

Izraz "sindrom X" upotrijebio je Reaven 1988.<sup>110</sup> da bi opisao sindrom sa sljedećim obilježjima:

- rezistencija na inzulin
- smanjene cirkulirajuće vrijednosti HDL kolesterola
- hipertigliceridemija
- hipertenzija

Osobe sa sindromom X imaju povećani rizik od ishemijske bolesti srca, sa smrtnošću od kardiovaskularnih oboljenja jednakom onoj kod pacijenata s dijabetesom tipa 2. Jedna od 20 osoba sa sindromom X dobit će dijabetes tipa 2 svake godine. Debljina u gornjem dijelu tijela vrlo se često povezuje sa sindromom X, što se odnosi na "smrtnu četvorku" – pretilost, dislipidemiju, hipertenziju i rezistenciju na inzulin/hiperinzulinemiju – a sve zajedno znatno povećava rizik od koronarnih srčanih bolesti.

Opće je poznato da su rezistencija na inzulin i hiperinzulinemija početni okidači cijelog niza problema, što će dovesti do hipertenzije izazvane pretilošću i dislipidemijom, iako su neka



istraživanja iz druge polovice devedesetih godina dovela tu hipotezu u pitanje.<sup>113-116</sup> Pretilost nije samo povezana s rezistencijom na inzulin, nego s povećanom aktivnosti renin-angiotenzina i simpatičkog živčanog sustava, a smanjenim odgovarajućim lučenjem atrijskog peptida natriureze. Pretile osobe imaju, u usporedbi s osobama koje nisu pretile, povišeni intravaskularni volumen, srčani minutni i udarni volumen. Svi ti čimbenici, uz genetsku predispoziciju, mogu dovesti do hipertenzije.

Predložena je i druga hipoteza, u kojoj je središnja pretilost ("portalno" adipozno tkivo) glavni uzrok abnormalnih obilježja sindroma X, kao što su rezistencija na inzulin i hiperinzulinemija<sup>117</sup>. Intraabdominalni adipociti prazne svoje slobodne masne kiseline izravno u portalnu venu, izlažući jetru visokim koncentracijama slobodnih masnih kiselina. Eksperimentalno uvedene visoke koncentracije portalnih slobodnih masnih kiselina ometaju jetru u uzimanju inzulina. To može dovesti do periferne hiperinzulinemije, zatim do relativne neosjetljivosti na inzulin i, konačno, do nastanka diabetesa mellitusa. Visoke koncentracije slobodnih masnih kiselina mogu prouzročiti i hipertrigliceridemiju, kao i povišene vrijednosti triglicerida, što se povezuje s dobivanjem na težini. Povišene vrijednosti slobodnih masnih kiselina, zbog veće lipolitičke aktivnosti i hiperinzulinemije, stimuliraju nastanak kolesterola vrlo niske lipoproteinske gustoće (VLDL) u jetri. S obzirom na to da je lipoproteinska aktivnost lipaze smanjena, smanjuje se i metabolizam triglicerida. Slobodne masne kiseline stimuliraju rad jetre i lučenje lipoproteina vrlo niske gustoće, što aktivira glukoneogenezu i ometa hepatičko korištenje inzulina. To dovodi do povišenog hepatičkog lučenja lipoproteina vrlo niske gustoće i inzulina, a to pak uzrokuje hiperlipidemiju, hiperglikemiju i hiperinzulinemiju, uz hipertenziju i hiperandrogenozu kao mogućim posljedicama.<sup>117</sup>

### *1.7.6 Utjecaj gubitka težine na čimbenike kardiovaskularnog rizika*

Većina općih istraživanja pokazuje da čak i mali gubitak težine (10% ili manje) dovodi do znatnog snižavanja krvnog tlaka.<sup>118</sup> Učinak gubitka težine na krvni tlak može biti veći ako je kombiniran s antihipertenzivnim lijekovima i dovodi do poboljšanja profila lipida, izbjegavajući nuspojave lijekova. Prvo važno istraživanje takvog tipa bio je Program kontrole hipertenzije,<sup>119</sup> koje je proučavalo učinak samog gubitka težine bez antihipertenzivnih lijekova u manje ozbiljnim slučajevima povišenog krvnog tlaka. Pacijenti su nasumce podijeljeni u tri grupe: za prvu je bio karakterističan prestanak uporabe lijekova i smanjivanje težine, uporabe soli i alkohola, za drugu prestanak uporabe lijekova, bez režima prehrane, a za treću nastavak uporabe lijekova, bez zahtjeva u prehrani. Lijekovi su ponovo uvedeni u prve dvije grupe, ako je tlak dosegnuo vrijednosti hipertenzije. Režim prehrane doveo je do prosječnog gubitka težine od 1,8 kilograma, a 30% pacijenata izgubilo je najmanje 4,5 kilograma. Uporaba natrija pala je za 36%, a umjereno je smanjena konzumacija alkohola. Nakon četiri godine 39% pacijenata u toj grupi imalo je normalni krvni tlak bez lijekova, u usporedbi s 5% pacijenata koji nisu imali promijenjeni režim prehrane. Autori su zaključili da režim prehrane može zamijeniti lijekove znatnom broju hipertenzivnih pacijenata, a ako su lijekovi još uvijek potrebni, smanjit će se neželjeni biokemijski učinci terapije lijekovima. Antihipertenzivna terapija lijekovima često se povezuje sa štetnim utjecajima na lipide plazme, pri čemu gubitak težine poboljšava profil lipida. Stoga je osobito važna primjena inhibitora lipaze, koji, uz pozitivan utjecaj na korekciju lipidemije zbog gubitka kilograma, ostvaruju dodatni hipolipidemijski učinak neovisan o mršavljenju.

U istraživanju u Velikoj Britaniji uspješni gubitak težine (u prosjeku 6 kg) dovodi se u vezu sa značajnim poboljšanjima u kontroli krvnog tlaka i rjeđeg povećanja doze lijekova u



antihipertenzivnoj terapiji.<sup>120,121</sup>

U drugom istraživanju smanjenje kalorija uspoređeno je s učincima metoprolola ili placeba kod pretilih pacijenata.<sup>122</sup> Gubitak težine od 7,4 kilograma tijekom 21 tjedna doveo je do zadržavanja sniženog krvnog tlaka, i to uspješnije od terapije jednim lijekom. Došlo je i do smanjenja mase lijevog ventrikula, serumskog kolesterola i triglicerida, ali i do povišenja zaštitnog (HDL) kolesterolskog lipoproteina i poboljšanja u toleranciji glukoze.

Istraživanje na 212 pacijenata iz Izraela s jakom hipertenzijom i težinom najmanje 10% većom od normalne pokazalo je da i mali gubitak težine može normalizirati krvni tlak.<sup>123</sup> U tom su istraživanju svi pacijenti konzumirali 1080 kalorija dnevno, s jasno određenim količinama masnoća, ugljikohidrata i proteina, a konzumiranje soli nije bilo ograničeno. Oko 40% tih pacijenata ili je prekinulo dijetu ili se nisu pridržavali preporuka. No dvije trećine pacijenata (oni koji su izgubili na težini) imalo je normalni krvni tlak gubitkom samo 50% od svoje pretjerane težine. Autori su zaključili da "većina pretilih hipertenzivnih pacijenata može postići normalni krvni tlak smanjenjem tjelesne težine, koja čak ne mora biti idealna".<sup>123</sup>

Navedeni rezultat potvrdilo je istraživanje 301 pretile osobe, kod kojih je gubitak težine postignut promjenom ponašanja, lijekovima (fenfluraminom) ili tom kombinacijom.<sup>124</sup> Najveće smanjenje težine i krvnog tlaka dogodilo se tijekom gubitka prve polovice viška kilograma, što znači da čak i kratko razdoblje (8-10 tjedana) može koristiti pretilim i hipertenzivnim osobama.<sup>124</sup> Drugo istraživanje pokazalo je da i mali gubitak težine pomaže pretilim, hipertenzivnim pacijentima, dok je umjereno konzumiranje soli od manje važnosti.<sup>125</sup>

Gubitak težine može poboljšati učinak antihipertenzivne terapije lijekovima kod pacijenata koji imaju blagi oblik hipertenzije. Američko istraživanje o antihipertenzivnim intervencijama i terapiji vrednovalo je tijekom šest mjeseci promjenu kardiovaskularnog rizika pod utjecajem prehrane i lijekova kod 692 pacijenata s lakšim oblikom hipertenzije.<sup>126</sup> Pacijenti su nasumce razvrstani u tri različita režima prehrane (obični, malo natrija - puno kalija i gubitak težine) i u tri grupe prema terapiji (placebo, klortalidon i atenolol), što je imalo za rezultat devet dijeta u kombinaciji s lijekovima. Krvni je tlak uglavnom pao na željene vrijednosti tijekom šest mjeseci u svim grupama. Kardiovaskularni rizik (prema modelu Framingham) smanjio se za sve grupe (osim za grupe s uobičajenom prehranom te klortalidonsku grupu zbog povišenih vrijednosti kolesterola). Relativni kardiovaskularni rizik tijekom šest mjeseci u usporedbi s početnim varirao je od 0,83 za grupu s gubitkom težine, zajedno s atenololskom podgrupom, do 1,03 za normalnu prehranu, zajedno s kloratalidonskom podgrupom. Najvažnije je istaknuti da su grupe s kombinacijom lijeka i gubitka težine imale najmanji kardiovaskularni rizik tijekom šest mjeseci. Autori su zaključili da je režim prehrane, a osobito gubitak težine, posebno važan doprinos terapiji u smanjenju kardiovaskularnog rizika.

Gubitak težine može smanjiti nastanak hipertenzije u osoba s rizikom, i to u onih čiji je krvni tlak blizu najvišim vrijednostima u granicama normale. Tijekom petogodišnjeg istraživanja u Americi učestalost hipertenzije bila je 8,8% među 102 sudionika intervencijske skupine, u odnosu na 19,2% među 99 sudionika kontrolne grupe.<sup>127</sup> Neto gubitak težine u intervencijskoj skupini u prosjeku je bio 2,7 kilograma tijekom istraživanja, a učinak na krvni tlak ovisio je o gubitku težine.

Ostvareni gubitak težine vjerojatno snižava krvni tlak, i to uglavnom putem hemodinamskog efekta, što uključuje smanjenje krvnog volumena i srčanog rada. No, ovisno o osobi, drugi

čimbenici mogu također imati važnu ulogu, kao što je smanjenje aktivnosti plazma-renina, što se dovodi u vezu s aktivnošću živčanog sustava. Do toga dolazi pod utjecajem korekcije hiperinsulinemije, zbog smanjenja reapsorpcije natrija u bubrezima.<sup>128-130</sup>

Kod žena i muškaraca gubitak težine ima pozitivan učinak na distribuciju masti u tijelu, što dovodi do smanjenja jednog od važnih kardiovaskularnih rizika. U američkom istraživanju samo sudjelovanje u programu mršavljenja imalo je pozitivan učinak na distribuciju masti kod pacijenata s dijabetesom tipa 2, iako te promjene u omjeru struka i bokova nisu bile neovisne o poboljšanjima u glikemijskoj kontroli.<sup>131</sup>

Kontrolna istraživanja dosljedno su pokazala da gubitak težine snižava LDL u plazmi i trigliceride, a povisuje HDL, poboljšavajući profil lipida i umanjujući kardiovaskularni rizik.

Meta analiza 70 istraživanja zaključila je da je gubitak težine povezan sa znatnim smanjenjem kolesterola uopće, smanjenjem kolesterola lipoproteina visoke gustoće, kolesterola lipoproteina vrlo niske gustoće i triglicerida. Osobe koje su stabilizirale svoju težinu za svaki su izgubljeni kilogram imale porast HDL kolesterola od 0,009 mmol/L. Autori su zaključili da "smanjenje težine, ako se ona održava, ima pozitivne učinke na profil lipida kod pretilih osoba."<sup>132</sup>

Sve dislipidemije koje se pojavljuju pri dijabetesu tipa 2 pozitivno reagiraju na gubitak težine. Jednogodišnje istraživanje pokazalo je znatno smanjenje triglicerida u pacijenata koji su izgubili 2,4 kilograma ili više, a porast HDL kolesterola u onih koji su izgubili 6,9 kilograma ili više.<sup>133-135</sup> Što je više kilograma izgubljeno, to je bolji profil lipida. Najveće poboljšanje vidimo kod osoba koje pate od središnje pretilosti.<sup>136,137</sup> Tjelesna aktivnost i gubitak težine

imaju neovisni, dodatni doprinos profilu lipida.<sup>138,139</sup>

Gubitak težine povoljno utječe i na osobine LDL. Za pacijente s oštećenom glukoznom tolerancijom ili dijabetesom tipa 2 kardiovaskularni se rizik povećava prevladavanjem manjih i gušćih LDL dijelova. Nakon gastričnog bypass kirurškog zahvata i s njime povezanim gubitkom težine, veličina LDL povećava se, a gustoća LDL smanjuje.<sup>140</sup>

Za hipertenzivne pacijente gubitak težine ima komplementarni učinak na krvni tlak i vrijednosti lipida. S tim u svezi, za razliku od beta-blokatora, koji mogu sniziti krvni tlak, nema štete za profil lipida. U istraživanju u Australiji o rasprostranjenosti rizičnih čimbenika više od 40% svih sudionika s visokim krvnim tlakom imalo je povišeni ukupni kolesterol (>6,5 mmol/L) ili visoki omjer ukupnih HDL kolesterola (>6,0 mmol/L).<sup>141</sup> Muškarci koji su primali anit hipertenzivne lijekove imali su znatno više vrijednosti omjera ukupnog kolesterola i HDL kolesterola u usporedbi s onima koji nisu imali antihipertenzivnu terapiju.

Ista istraživačka skupina uspoređivala je učinke gubitka težine s onima ostvarenima metoprololom u kontrolnom istraživanju.<sup>120</sup> Pritom je otkriveno da je metoprololna skupina imala pad HDL-a te porast omjera ukupnog kolesterola i HDL kolesterola. Suprotno tome, skupina koja je izgubila na težini imala je pad oba kolesterola te omjera ukupnog i HDL kolesterola. Sibutramin i inhibitori lipaze, prije svega orlistat, osobito su korisni jer dovode do povećanja HDL i snižavanja LDL kolesterola, uz istovremeni učinak regulacije glikemije. Problem koji se pojavljuje u vezi sa sibutraminom jest mogućnost porasta tlaka i tahikardije, pa je za sve pacijente s povećanim tlakom primjena orlistata puno opravdanija.

Umjereni gubitak težine ima pozitivni učinak na inzulinsku rezistenciju, a gubitak težine

smatra se dijelom izborne terapije za pacijente s dijabetesom tipa 2. Osjetljivost na periferni inzulin, kao i na sposobnost inzulina da potisne lučenje hepatičke glukoze, poboljšava se gubitkom težine. Odgovor inzulina na opterećenje glukozom normalizira gubitak težine, bez obzira na to je li on povišen na početku (u pacijenata s oštećenom tolerancijom glukoze) ili je nejasan (kao u pacijenata s dijabetesom tipa 2).

Svi aspekti potrošnje glukoze u mišićima i adipoznom tkivu ubrzavaju gubljenje težine. Vežanje inzulina uz svoj receptor poboljšava se jer se glukoza prenosi u mišić. Aktivnost tirozne kinaze u adipocitu također se poboljšava mršavljenjem, a učinci inzulina aktiviraju se unutar stanice.<sup>142-145</sup>

Pretili, inzulinski rezistentne osobe karakterizira endotelna disfunkcija. Postoji vazodilatacija ovisna o promijenjenom endotelu, ali neovisna o normalnom endotelu. Endotel kod pretilih, inzulinski rezistentnih osoba otporan je na učinke inzulina u poboljšavanju o endotelu ovisne vazodilatacije.<sup>146</sup> Endotelna disfunkcija može povećati rizik hipertenzije i arterioskleroze kod pretilih, inzulinski rezistentnih osoba, a može biti jedan od mehanizama kojim gubitak težine smanjuje kardiovaskularni rizik.

Istraživanje vitkih, sredovječnih muškaraca pokazalo je da deset tjedana umjerenog ograničavanja energije ima profibrinolitički učinak, barem među osobama s višim plazminogenkim aktivatorom inhibitora aktivnosti.<sup>147</sup> Taj rezultat dobiven je i u istraživanjima pretilih osoba, što može pridonijeti razumijevanju pozitivnog učinka gubitka težine na kardiovaskularni rizik. Smatra se da oštećen, inzulinom izazvan trombocitni antiagregacijski učinak kod pretilih osoba uključuje i one s dijabetesom tipa 2.<sup>148</sup> Gubitak težine zato bi teoretski mogao imati pozitivni učinak na funkciju trombocita. Porast srednjeg



trombocitnog volumena (indikator funkcije trombocita) događa se tijekom razdoblja gubljenja težine izazvanog dijatom.<sup>149</sup> To može biti određeni rizik za pacijente s već dijagnosticiranom aterosklerozom koji provode kuru mršavljenja.<sup>150</sup> Dodatna istraživanja koja bi se pozabavila tim problemom prijeko su potrebna. Jasno je da gubitak težine smanjuje općenito kardiovaskularni rizik i ima pozitivni učinak na individualne rizične čimbenike, ali da li to smanjuje smrtnost od kardiovaskularnih oboljenja ili općenito mortalitet nije još do kraja razjašnjeno. Da bi odgovorili na to pitanje, potrebna su duga prospektivna istraživanja, a za sad ima malo takvih istraživanja. Dobiveni rezultati ohrabruju da će pretile osobe koje uspješno izgube i malo od svoje prekomjerne težine znatno smanjiti rizik od smrti ili invalidnosti glede kardiovaskularnih bolesti. U britanskom istraživanju srca, tj. odnosa promjene težine tijekom pet godina i smrtnosti u iduće četiri godine obuhvatilo se 7735 sredovječnih muškaraca.<sup>151</sup> Značajno dobivanje na težini (>15%) povezano je s tri puta većim rizikom od smrtnosti zbog kardiovaskularnih oboljenja, čak i ako uzmemo u obzir početnu starosnu dob, ITM, kolesterol u krvi, sistolički krvni tlak i pušenje. Gubitak težine, osobito kod muškaraca koji na početku nisu bili pretili, povezana je s povećanom smrtnošću, ali od karcinoma ili drugih nekardiovaskularnih oboljenja. Naravno, te promjene iz pretile osobe u osobu normalne težine (ITM <28) dovode se u vezu s dvostruko manjim rizikom od smrti zbog kardiovaskularnih oboljenja. Kod hipertenzivnih pretilih muškaraca smanjenje stope smrtnosti u usporedbi s osobama normalne težine bilo je vrlo značajno. Osobe koje su izgubile na težini, ali su ostale pretile, imaju malo višu stopu smrtnosti u odnosu na one koje nisu ništa izgubile na težini. Dokazi o pozitivnim učincima gubitka težine na smrtnost od kardiovaskularnih oboljenja i smrtnosti uopće vide se i iz sekundarnih istraživanja o prevenciji među pacijentima koji već imaju dijagnosticiranu koronarnu bolest srca. S obzirom na to da ti pacijenti imaju tako visoki rizik od različitih kardiovaskularnih problema, moguće je pokazati pozitivni učinak i na tako malom broju pacijenata u tako kratko vrijeme.

U pacijenata s nedavnim infarktom miokarda uočen je manji broj kardiovaskularnih problema i smrtnosti kada su na kardiozaštitnoj dijeti s manje masnoće uspjeli prosječno izgubiti oko 7 kilograma u godinu dana.<sup>152</sup>

U istraživanju Heart Lifestyle razumni način života podrazumijeva gubitak težine, koji dovodi do smanjenja lezija koronarne arterije u pacijenata s angiografski dijagnosticiranom koronarnom bolesti srca.<sup>153</sup>

Populacijska istraživanja navode da se smrtnost od koronarnih bolesti srca može smanjiti za 15% ako je ITM od 21 do 25.<sup>51, 154</sup> S obzirom na probleme pri gubitku velikog broja kilograma i održavanju manje težine, potrebno je voditi računa da ciljevi budu realni, osobito za vrlo pretile osobe. Naglasak na tome da je već 5% gubitka suvišnih kilograma klinički vrijedno olakšava motivaciju pretelih osoba te njihovo pridržavanje mjera koje im se propišu u programu mršavljenja.<sup>51, 154</sup>

Izračunato je teoretski da muškarac koji smanji svoj ITM s 40 na 38 smanjuje rizik od prerane smrti za 12%. Muškarac koji smanji ITM s 30 na 28,5 umanjit će taj rizik za 7,5%. Stoga pretile osobe ne moraju neminovno gubiti puno na težini da bi smanjile rizik.

Koristi od najmanjeg gubitka težine najviše se primijeti kod jako pretelih osoba, ali i u drugim podskupinama pretelih osoba, npr. mlađih pacijenata s dijagnosticiranom koronarnom bolesti srca, pacijenata s postojećom hipertenzijom ili pacijenata s diabetesom mellitusom. Nema pretilog pacijenta koji neće izvući barem neku korist ako izgubi na težini.<sup>5,155</sup>



## 1.8 Važnost istraživanja uzročno-posljedične veze pretilosti i kardiovaskularnih bolesti u Republici Hrvatskoj

Pretilost je zdravstveni problem epidemijskih razmjera, koji smanjuje kvalitetu života i životni vijek te osjetno opterećuje novčane fondove zdravstva. I u Hrvatskoj je broj hipertoničara, srčanih bolesnika i dijabetičara puno veći u skupini pretilih osoba nego u ljudi normalne tjelesne težine.<sup>4</sup> Pretili osobe češće su na bolovanju i ranije odlaze u invalidsku mirovinu. Debeli ljudi skloniji su prekomjernom konzumiranju masti, a slabije su metabolički sposobni da eliminiraju višak energije. Ne smije se zaboraviti da je pretilost kronična bolest čije je liječenje vjerojatno doživotno. Pridržavanje umjerene, nemasne dijeta bogate ugljikohidratima, uz farmakološku potporu ako dijetalni režim nije dovoljan, danas pruža najveću pomoć pretilim osobama da izgube višak kilograma i smanje rizik od kardiovaskularnih bolesti i drugih kliničkih komplikacija opasnih po život.<sup>155-162</sup> Liječenje utemeljeno na fiziološkim načelima pruža najviše šanse za dugoročni uspjeh u tom izazovnom, ali potencijalno rješivom području zdravstvene zaštite. Korekcija čimbenika razvoja pretilosti, kao i komplikacija kardiovaskularnog predznaka omogućit će smanjenje pobola i pomora od kardiovaskularnih bolesti, što je jedan od prioritarnih zadataka čitave zajednice. Nacionalna strategija prevencije kardiovaskularnih bolesti snažno podržava upravo programe usvajanja zdravih životnih navika kao najjeftinijeg mehanizma u smanjenju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Pravilna prehrana, smanjeni unos masnoća i promjene ponašanja sastavni su dio tog procesa, a programi koji ih uključuju osnova pravilnog liječenja debljine i redukcije čimbenika kardiovaskularnog rizika u budućnosti.

Prethodno je naglašeno da je po mišljenju Svjetske zdravstvene organizacije, pretilost jedan od najvećih problema javnog zdravstva na početku ovog stoljeća. Stoga je istraživanje tog problema prioritet čiji je cilj stvoriti stručno znanstveno polazište za njegovo rješavanje u

cijelom svijetu. Osobito to vrijedi za Hrvatsku, u kojoj se problemu pretilosti prilazi još uvijek prilično stihijski i bez kvalitetne organizacije, s jasno definiranim algoritmima prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije pretilih osoba. Rastući problem debele djece čini taj problem još složenijim.<sup>163-177</sup> Prospektivna istraživanja moraju biti usmjerena utvrđivanju opsega problema pretilosti, pronalaženju temeljnih rješenja koja će omogućiti učinkovitu prevenciju i liječenje pretilosti te sprječavanje različitih kliničkih komplikacija prekomjerne težine. Zbog važnosti liječenja kardiovaskularnih bolesti glavni zadatak i cilj takvih istraživanja treba biti odgovor na koji se način može utjecati na smanjenje čimbenika kardiovaskularnog rizika.<sup>178-193</sup>

*CILJEVI RADA*

## 2. CILJEVI RADA

Praćenje uspješnosti smanjenja tjelesne težine, sprječavanje ponovnog debljanja te utjecaj redukcije unosa i pohrane masti na čimbenike kardiovaskularnog rizika vezane uz debljinu (tjelesna težina, opseg struka, ITM, krvni tlak, lipidemija i glikemija) primarni su pokazatelji u svakom istraživanju liječenja pretilosti. Najveći broj studija liječenja debljine provodi se u bolničkim uvjetima pod nadzorom specijalističkih bolničkih službi, iako opseg problema debljine traži da se liječenju debljine pristupa što više u vanbolničkoj praksi pod nadzorom liječnika obiteljske medicine. Takav program mršavljenja bio je predmet ovog istraživanja sa pretpostavkom da će sudjelovanjem u njemu biti ostvaren statistički značajan i klinički vrijedan gubitak težine i uspješnije smanjenje čimbenika kardiovaskularnog rizika, posebno ako se program odvija u grupnom radu. Ciljevi rada bili su:

- analizirati učinke terapijskog programa utemeljenog na smanjenju unosa i apsorpcije masti u liječenju pretilosti
- analizirati učinke liječenja pretilosti smanjenjem unosa i apsorpcije masti na čimbenike kardiovaskularnog rizika
- analizirati utjecaj grupnog programa mršavljenja u odnosu na individualni program
- usporediti utjecaj spola na rezultate terapije
- usporediti utjecaj početne tjelesne težine na rezultate terapije
- usporediti utjecaj početnog indeksa tjelesne mase na rezultate terapije
- usporediti utjecaj početnih vrijednosti krvnog tlaka na rezultate terapije
- usporediti utjecaj početne vrijednosti glukoze na rezultate terapije
- procijeniti utjecaj liječenja debljine na kvalitetu života bolesnika
- analizirati zadovoljstvo polaznika programa mršavljenja, te uspješnost održavanja postignute tjelesne težine nakon prestanka aktivnog sudjelovanja u program

*ISPITANICI I METODE RADA*

### 3. ISPITANICI I METODE RADA

#### 3.1 Ispitanici

##### 3.1.1 Odabir ispitanika

Istraživanje je provedeno u razdoblju od 1. rujna 2000. godine do 31. prosinca 2004. godine. Njime su bile obuhvaćene pretile osobe čiji je indeks tjelesne mase bio veći od 30, ili veći od 28 uz prisutne čimbenike rizika (povišeni trigliceridi, kolesterol, tlak, šećer). Svi ispitanici uključeni su u program redukcije kalorijskog unosa i udjela masti u svakodnevnoj prehrani. Planirani broj ispitanika uključenih u studiju iznosio je 500, a regrutirani su kroz program "Škole zdravog mršavljenja". Kroz predavaonice i radionice prošlo je više od 1500 osoba, a u ispitivanje je uključeno 725 osoba, od čega je njih 476 završilo program do kraja. Praćene su dvije grupe ispitanika: prva koja je program mršavljenja ostvarivala individualnim radom, te druga koja je program provodila radom u grupi. Svi ispitanici najprije su prošli jednodnevnu radionicu koju su vodili autor istraživanja, liječnici opće i interne medicine, ljekarnici, nutricionisti, psihijatri i sportski medicinari – suradnici projekta "Škola zdravog mršavljenja". Radionica je predstavljala interaktivni rad u kojem se kroz predavanje i razgovor pokušalo ukazati na osnovne razloge nastanka debljine, komplikacije debljine, mogućnosti liječenja od pravilne prehrane i redovite tjelesne aktivnosti do farmakoterapije. Svi potencijalni ispitanici su dobili edukativne materijale te knjižicu *Preuzmite kontrolu nad svojom tjelesnom težinom*.<sup>190</sup> Nakon toga sudionici radionica opredjeljivali su se da li će program mršavljenja provoditi individualno (uz redovit nadzor liječnika) ili radom u grupi koja će se sastajati svaka 4 tjedna.

### **3.1.2 Praćenje ispitanika**

Grupni i individualni rad koordinirao je autor istraživanja. Svih 6 sastanaka grupe bili su tematski, trajali su 2 školska sata, a obrađene su sljedeće teme: zašto se debljamo; zdravstvene komplikacije debljine; prehrana – što, kada i kako jesti; orlistat – novi pristup u liječenju debljine; tjelesna aktivnost; psihologija debelih ljudi; kako održati postignutu tjelesnu težinu. Nakon predavanja o svakoj temi 1 školski sat posvećen je interaktivnom razgovoru sudionika grupe o problemima mršavljenja. Svim ispitanicima ukazan je značaj vođenja dnevnika prehrane i aktivnosti, a nakon 6 i 12 mjeseci svi ispitanici anketirani su telefonskom i/ili poštanskom anketom.

## **3.2. Metode rada**

### **3.2.1 Ustroj studije**

Svim ispitanicima praćeni su visina, tjelesna težina, indeks tjelesne mase, opseg struka, kompletna laboratorijska analiza krvi te vrijednosti krvnog tlaka. Laboratorijske pretrage provodile su se dva puta tijekom trajanja studije, a svi ostali parametri kontrolirani su jednom mjesečno. Tijekom šestomjesečnog praćenja ispitanici su bili na blagoj hipokaloričnoj dijeti, koja nije sadržavala više od 30% masti. Nakon četiri tjedna privikavanja na dijetu (1600 kcal/dan), psihoterapijske podrške i nutricionističke edukacije, ispitanici su uzimali uz tri dnevna obroka orlistat, inhibitor lipaze koji smanjuje apsorpciju masti u probavnom sustavu za 30%. Ispitanicima nije bilo dozvoljeno uzimati supresore apetita. Ispitanici koji su program provodili individualno (Grupa I) javljali su se na kontrolu jednom mjesečno i u razgovoru sa liječnikom raspravljali o različitim aspektima liječenja debljine koji su njih zanimali. Sastanci grupa po deset ispitanika (Grupa II) organizirani su u razmacima od četiri tjedna. Na



sastancima, ali i u individualnom razgovoru s ispitanicima razgovaralo se o načinu prehrane, stresnim situacijama u svakodnevnom životu, oblicima tjelesne aktivnosti te svim potencijalnim razlozima koji otežavaju procese mršavljenja i održavanja postignute tjelesne težine. Osobita pažnja posvećivana je analizi prijašnjih neuspjelih pokušaja smanjenja tjelesne težine. Sastancima grupa prisustvovali su uz autora, psiholozi, psihijatri, nutricionisti i liječnici obiteljske, interne i sportske medicine. Po želji, ispitanici su na sastanke grupa mogli dovesti prijatelja ili člana obitelji. Svi ispitanici iz obje grupe trebali su redovito voditi dnevnik u koji su unosili sve podatke o prehrani, tjelesnoj aktivnosti i problemima koji su se pojavljivali za vrijeme trajanja programa. Tijekom praćenja vođen je upitnik za sve ispitanike koji je sadržavao sljedeće podatke: dob, spol, popratne dijagnoze, životne navike, visinu, težinu, indeks tjelesne mase, opseg struka, krvni tlak, trigliceridi, kolesterol, glikemija, nuspojave, subjektivno zadovoljstvo liječenjem. Podaci su ispunjavani prilikom svakog pregleda ispitanika tijekom šest mjeseci.

### ***3.2.2 Glavne mjere ishoda***

Pratila se uspješnost smanjenja tjelesne težine, sprječavanje ponovnog debljanja te utjecaj redukcije unosa i pohrane masti na faktore rizika vezane uz debljinu. Analiziran je utjecaj korekcije faktora rizika na pojavu kliničkih komplikacija pretilosti i kvalitetu života, kao i zadovoljstvo bolesnika postojećom terapijom. Nakon šest mjeseci dio ispitanika, koji je radio u grupi, ali i individualno, nastavio je uzimati orlistat, ali je za potrebe ove studije primarna bila analiza vezana uz šestomjesečni period uzimanja lijeka. Ispitanici su dodatno kontaktirani nakon dvanaest mjeseci proteklih od početka liječenja, kako bi se procijenio učinak liječenja na ponovno debljanje, odnosno održavanje tjelesne težine postignute nakon šest mjeseci liječenja. Svi su ispitanici dobili detaljne pisane upute sa savjetima o prehrani,

tjelesnoj aktivnosti i programu kontrole tjelesne težine. Tijekom praćenja i rada i u grupi i individualno, uz predavanja i vježbe, obavljani su i razgovori sa svakim pojedinačno i pritom analizirani svi rezultati ostvareni između mjesečnih sastanaka. Rezultati i uspjesi u liječenju u grupi posebno su uspoređivani s rezultatima individualnog rada. Dodatno je analizirana uspješnost u održavanju tjelesne težine šest mjeseci nakon prestanka uzimanja lijeka, a praćeno je i mršavljenje manjeg dijela ispitanika koji su uzimali lijek svih dvanaest mjeseci. Kontrolirano je retrospektivno, telefonskom i poštanskom anketom, stanje tjelesne težine i zadovoljstvo programom mršavljenja 6 mjeseci po završetku terapije u obje grupe.

### **3. 3. Statistička obrada podataka**

Svi dobiveni podaci obrađeni su kompjutorski, a testirana je hipoteza da su svi ispitanici ostvarili gubitak tjelesne težine i korekciju čimbenika rizika kardiovaskularnih bolesti te da je prosječan gubitak tjelesne težine jednak u obje grupe koje su sudjelovale u programu. Za međusobnu usporedbu srednjih vrijednosti dviju skupina ispitanika korišten je t-test, dok je za usporedbu srednjih vrijednosti više grupa primijenjena analiza varijance (ANOVA) i Duncanov test za višestruku usporedbu. Distribucije kategorijskih varijabli uspoređene su  $\chi^2$ -testom. Za obilježja koja su se značajno razlikovala između uspoređivanih skupina na početku terapije, napravljena je i usporedba pomoću analize kovarijance (ANCOVA).

Svi su testovi rađeni uz razinu značajnosti od 0,05. U statističkoj analizi korišten je programski paket SAS<sup>®</sup> System, verzije 8.2, u Windows okruženju.

*REZULTATI*

## 4. REZULTATI

### 4.1 Opće karakteristike

Tijekom trajanja studije na predavanjima i radionicama Škole zdravog mršavljenja sudjelovalo je oko 1500 osoba, u ispitivanje je uključeno 725 osoba, od čega je 627 okončalo četverotjedni period učenja i navikavanja na blagi reducijski dijetalni režim. Nakon toga ispitanici su se prema osobnom interesu opredijelili za rad u grupi (320) ili individualni program mršavljenja (307). Tijekom šest mjeseci od programa je odustalo 77 ispitanika u prvoj te 74 u drugoj grupi. Kompletan program tako je ispunilo 243 ispitanika koji su radili u grupi, odnosno 233 pojedinca.

Glavni razlozi odustajanja od programa škole mršavljenja, grupnog ili individualnog liječenja bili su: nemogućnost praćenja programa i sudjelovanja na sastancima grupe (35%), prespor gubitak kilograma (25%), nesuradnja (10%), nuspojave- proljev (10%).

**Tablica 1.** Demografske karakteristike ispitanika u Grupi I i II

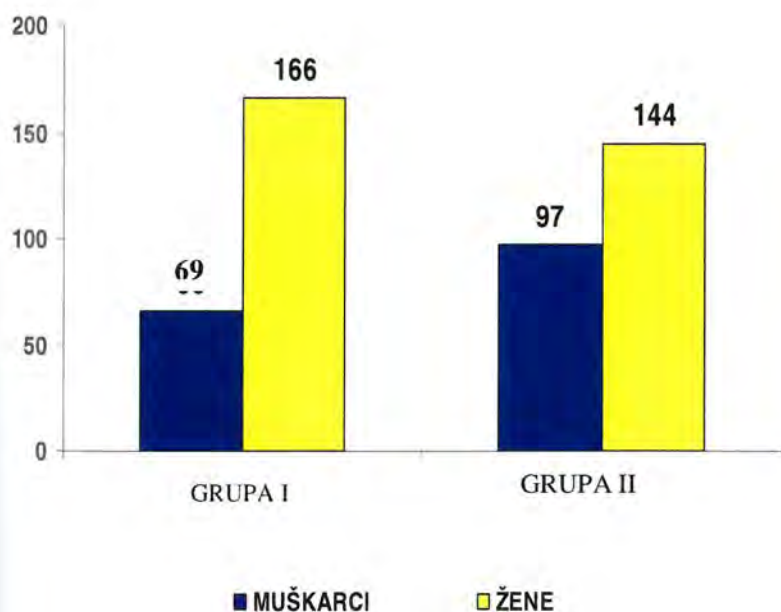
	Grupa I			Grupa II			p <sup>1</sup>
	N	Sr. vr.	St.d.	N	Sr. vr.	St.d.	
Baseline							
Dob	227	51,1	14,0	222	52,0	13,8	NS
Struk	200	100,2	13,2	195	104,8	14,7	0,0012
Tjelesna visina	233	166,8	8,5	243	170,1	9,0	<0.0001
Tjelesna težina	233	85,9	14,4	243	94,7	17,3	<0.0001
ITM	233	30,9	4,6	243	32,7	5,2	<0.0001
SAP	233	142,1	21,9	243	145,9	21,3	NS
DAP	233	87,1	11,4	243	88,7	10,7	NS
GUK	233	5,8	1,8	243	6,0	1,8	NS
Kolesterol	233	6,0	1,1	243	6,1	1,1	NS

p<sup>1</sup> - p-vrijednost za t-test

## 4. 2 Struktura ispitanika

Analiza rezultata istraživanja obuhvatila je 476 ispitanika koji su sudjelovali u programu svih šest mjeseci bez prekida. Od njih je 233 (48,9%) tijekom terapije uzimalo orlistat (Grupa I), a njih 243 (51,1%) uz upotrebu orlistata pohađalo je i grupni program škole mršavljenja (Grupa II). S obzirom na spol, 166 ispitanika bili su muškarci, a 310 žene (Slika 1). U Grupi I 28,4% ispitanika bili su muškarci, dok je među ispitanicima Grupe II bilo 40,2% muškaraca. Ova razlika u strukturi dviju grupa je statistički značajna ( $p=0,0069$  za  $\chi^2$ -test).

Slika 1. Struktura ispitanika s obzirom na spol i terapiju





### 4. 3 Usporedba mjerenih obilježja

Rezultati usporedbe mjerenih vrijednosti dviju praćenih grupa (I i II) na početku praćenja, 3 i 6 mjeseci kasnije prikazani su u Tablici 2. Dvije grupe nisu se statistički značajno razlikovale u odnosu na dob (52,0 godina u odnosu na 51,1 godinu). Na početku terapije (baseline), ispitanici Grupe II su imali veći opseg struka (104,8 cm) u odnosu na Grupu I (100,2 cm); ( $p=0,0012$  za  $t$ -test), bili su viši (170,1 cm u odnosu na 166,8 cm;  $p<0,0001$ ) i teži (94,7 kg u odnosu na 85,9 kg;  $p<0,0001$ ) te su imali veći indeks tjelesne mase ( $32,7 \text{ kg/m}^2$  u odnosu na  $30,9 \text{ kg/m}^2$ ;  $p<0,0001$ ). Dok je za ta obilježja razlika statistički značajna, razlike u vrijednostima sistoličkog (SAP) i dijastoličkog krvnog tlaka (DAP), glukoze u krvi (GUK) i kolesterola, iako su također bile veće kod Grupe II, nisu statistički značajne.

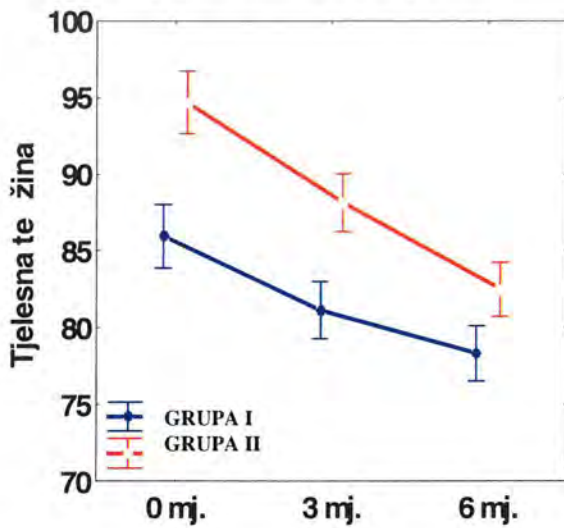
**Tablica 2.** Usporedba ispitanika s obzirom na terapiju

	Grupa I			Grupa II			p <sup>1</sup>
	N	Sr. vr.	St.d.	N	Sr. vr.	St.d.	
Baseline							
Dob	227	51,1	14,0	222	52,0	13,8	NS
Struk	200	100,2	13,2	195	104,8	14,7	0,0012
Tjelesna visina	233	166,8	8,5	243	170,1	9,0	<0,0001
Tjelesna težina	233	85,9	14,4	243	94,7	17,3	<0,0001
ITM	233	30,9	4,6	243	32,7	5,2	<0,0001
SAP	233	142,1	21,9	243	145,9	21,3	NS
DAP	233	87,1	11,4	243	88,7	10,7	NS
GUK	233	5,8	1,8	243	6,0	1,8	NS
Kolesterol	233	6,0	1,1	243	6,1	1,1	NS
Nakon 3 mj.							
Tjelesna težina	233	81,1	13,6	243	88,2	15,6	<0,0001
ITM	233	29,1	4,4	243	30,5	4,7	0,0016
Nakon 6 mj.							
Tjelesna težina	232	78,4	13,3	243	82,5	14,5	0,0013
ITM	232	28,1	4,3	243	28,5	4,4	NS
SAP	233	133,2	11,6	243	135,4	12,6	0,0445
DAP	233	83,5	7,2	242	84,9	7,0	0,0228
GUK	233	5,1	1,0	243	5,4	1,3	0,0332
Kolesterol	232	5,4	0,7	243	5,4	0,8	NS

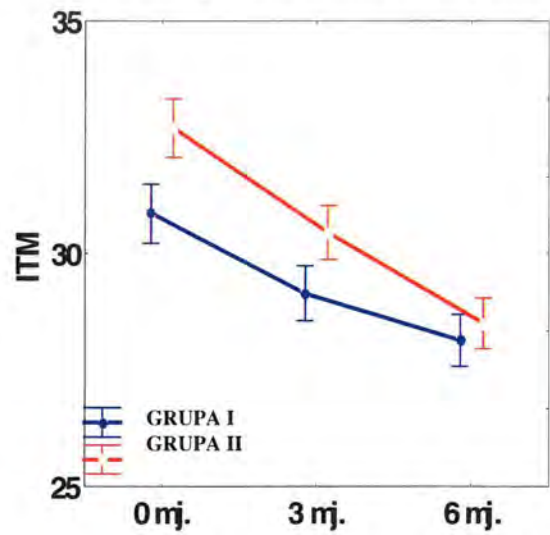
p<sup>1</sup> - p-vrijednost za  $t$ -test

NS - nije značajno (signifikantno)

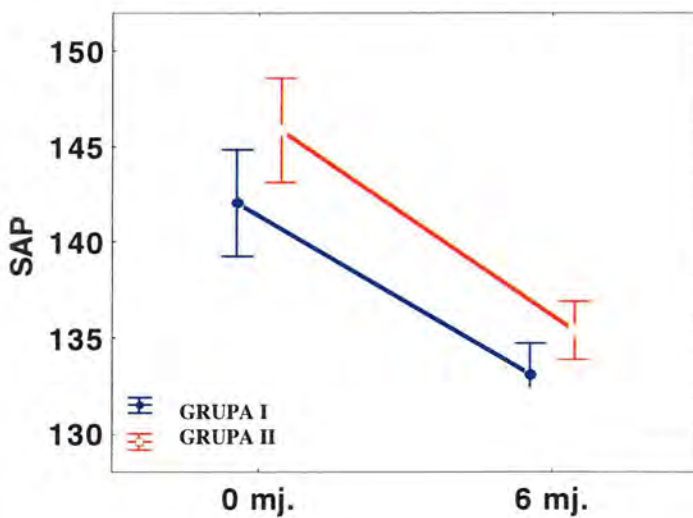
**Slika 2.** Srednje vrijednosti tjelesne težine na početku terapije, te nakon 3 i 6 mjeseci



**Slika 3.** Srednje vrijednosti indeksa tjelesne mase na početku terapije, te nakon 3 i 6 mjeseci

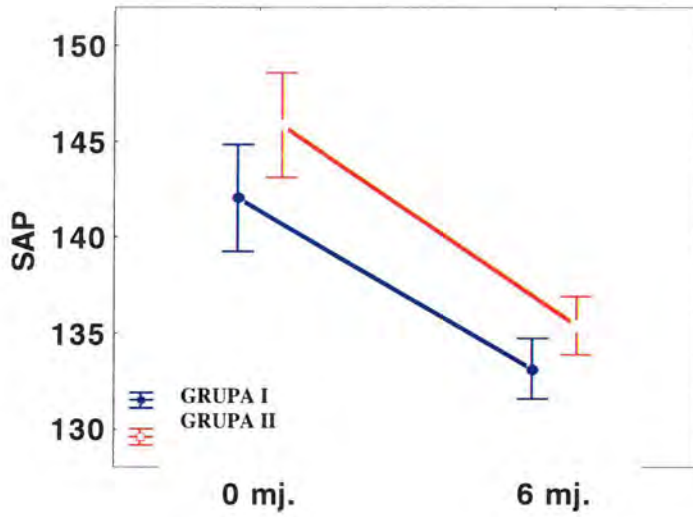


**Slika 4.** Srednje vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (SAP) na početku terapije i nakon 6 mjeseci

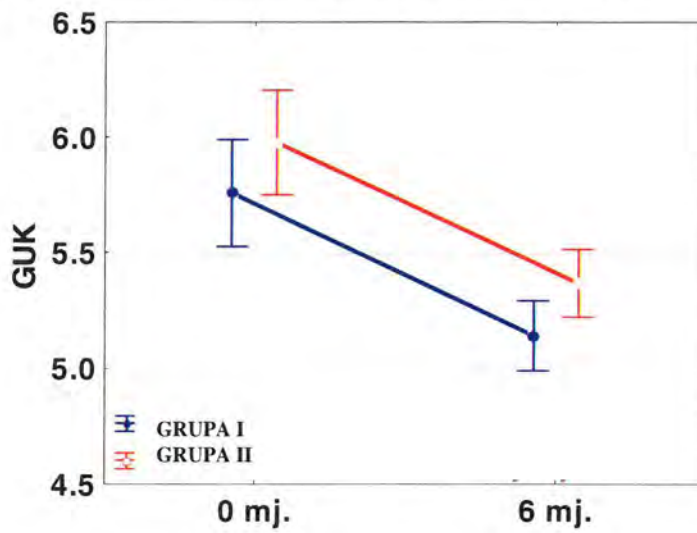




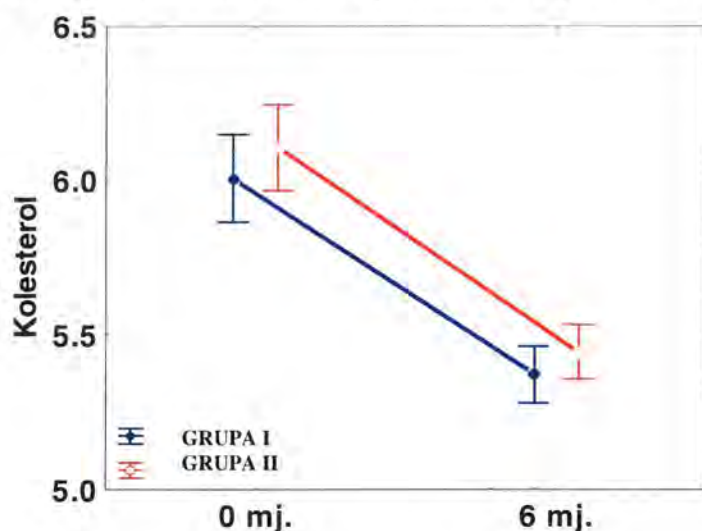
Slika 5. Srednje vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka (DAP) na početku terapije i nakon 6 mjeseci



Slika 6. Srednje vrijednosti glukoze u krvi (GUK) na početku terapije i nakon 6 mjeseci



Slika 7. Srednje vrijednosti kolesterola na početku terapije i nakon 6 mjeseci



Očekivano, mjerenja tjelesne težine i indeksa tjelesne mase nakon tri mjeseca, te tjelesne težine, indeksa tjelesne mase, SAP-a, DAP-a, glukoze i kolesterola nakon šest mjeseci pokazuju da su sve vrijednosti za sva promatrana obilježja i dalje veće kod ispitanika Grupe II, nego kod Grupe I, no sa činjenicom da razlike za indeks tjelesne mase i kolesterol nakon 6 mjeseci nisu statistički značajne (Tablica 2, Slike 2-7).

Za sva mjerena obilježja uočeno je smanjenje vrijednosti u obje grupe nakon tri mjeseca i nakon šest mjeseci ( $p < 0,0001$ ; t-test; Tablica 3). Broj ispitanika koji su težinu povećali, smanjili je do 5%, od 5 do 10% i više od 10% prikazan je u Tablicama 4 i 5. Usporedba strukture pokazuje da su ispitanici Grupe II statistički značajno više smanjili težinu od ispitanika koji su uzimali samo orlistat ( $p < 0,0001$  za smanjenje nakon tri mjeseca i  $p < 0,0001$  za smanjenje nakon šest mjeseci;  $\chi^2$ -test).

Kod 30 ispitanika koji su program rada u grupi provodili svih 12 mjeseci ukupno je smanjena tjelesna težina za 17,6% kod žena i 17,8% kod muškaraca.

**Tablica 3.** Značajnost promjena vrijednosti s obzirom na početne vrijednosti

	Ukupno		Grupa I		Grupa II	
	Sr. vr.	p <sup>1</sup>	Sr. vr.	p	Sr. vr.	p
Nakon 3 mj.						
Tjelesna težina	-5,7	<0.0001	-4,8	<0.0001	-6,5	<0.0001
ITM	-2,0	<0.0001	-1,7	<0.0001	-2,2	<0.0001
Nakon 6 mj.						
Tjelesna težina	-9,9	<0.0001	-7,6	<0.0001	-12,2	<0.0001
ITM	-3,5	<0.0001	-2,7	<0.0001	-4,2	<0.0001
SAP	-9,7	<0.0001	-8,9	<0.0001	-10,5	<0.0001
DAP	-3,7	<0.0001	-3,6	<0.0001	-3,7	<0.0001
GUK	-0,6	<0.0001	-0,6	<0.0001	-0,6	<0.0001
Kolesterol	-0,6	<0.0001	-0,6	<0.0001	-0,7	<0.0001

p<sup>1</sup> - p-vrijednost za t-test

**Tablica 4.** Smanjenje težine nakon 3 mj. u ovisnosti o terapiji

Smanjenje težine	Ukupno		Grupa I		Grupa II	
	N	%	N	%	N	%
Povećali	4	0,8	3	1,3	1	0,4
0-5%	189	39,7	115	49,4	74	30,5
5-10%	236	49,6	100	42,9	136	56,0
više od 10%	47	9,9	15	6,4	32	13,2

**Tablica 5.** Smanjenje težine nakon 6 mj. u ovisnosti o terapiji

Smanjenje težine	Ukupno		Grupa I		Grupa II	
	N	%	N	%	N	%
Povećali	0	0,0	0	0,0	0	0,0
0-5%	56	11,8	47	20,3	9	3,7
5-10%	197	41,5	109	47,0	88	36,2
više od 10%	222	46,7	76	32,8	146	60,1

#### 4.4 Usporedba promjena vrijednosti

Budući da je na početku terapije postojala razlika između grupa u značajnim obilježjima, uputno je umjesto vrijednosti nakon tri i šest mjeseci uspoređivati odgovarajuće promjene (Tablica 6, Slike 11-14). Usporedba tjelesne težine pokazuje da su ispitanici Grupe II smanjili težinu u prosjeku 6,5 kg nakon tri mjeseca, odnosno 12,2 kg (13%) nakon šest mjeseci, za razliku od ispitanika Grupe I koji su nakon tri mjeseca smanjili težinu u prosjeku 4,8 kg, a nakon šest mjeseci 7,6 kg (9%). Isti je međusobni odnos te dvije grupe i za indeks tjelesne mase: u Grupi II smanjili su ITM za 2,2 kg/m<sup>2</sup> (6,7%) u odnosu na Grupu I, u kojoj je prosječno smanjenje ITM-a iznosilo 1,7 kg/m<sup>2</sup> (5,8%). Nakon šest mjeseci, Grupa II smanjila je ITM za 4,2 kg/m<sup>2</sup> (12,8%), dok je prosječno smanjenje u Grupi I iznosilo 2,7 kg/m<sup>2</sup> (9,1%). Ta je razlika između grupa u sva četiri slučaja značajna, uz  $p < 0,0001$  (t-test). Nadalje, ispitanici Grupe II malo su više smanjili SAP, DAP i kolesterol, ali ne značajno u odnosu na Grupu I. GUK je više smanjen u Grupi I, ali ta razlika nije statistički značajna.

**Tablica 6.** Usporedba promjena vrijednosti u odnosu na početne obzirom na terapiju

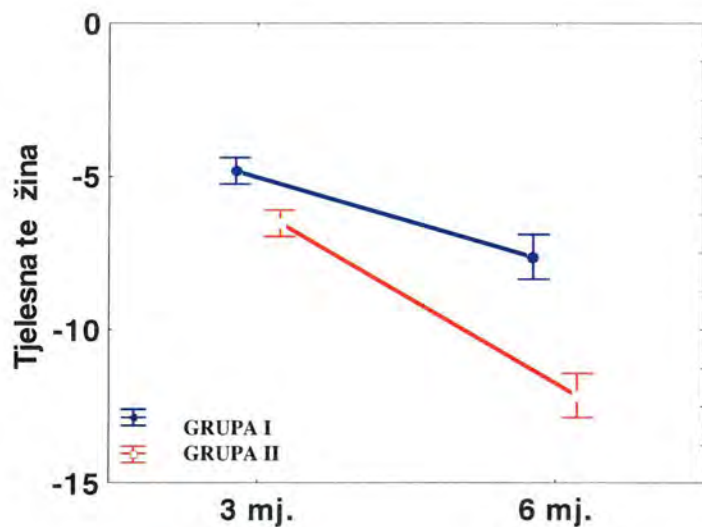
	Grupa I			Grupa II			p <sup>1</sup>
	N	Sr. vr.	St.d.	N	Sr. vr.	St.d.	
Nakon 3 mj.							
Tjelesna težina	233	-4,8	3,3	243	-6,5	3,4	<0.0001
ITM	233	-1,7	1,2	243	-2,2	1,2	<0.0001
Nakon 6 mj.							
Tjelesna težina	232	-7,6	4,5	243	-12,2	6,6	<0.0001
ITM	232	-2,7	1,6	243	-4,2	2,2	<0.0001
SAP	233	-8,9	15,5	243	-10,5	13,6	NS
DAP	233	-3,6	8,0	242	-3,7	7,6	NS
GUK	233	-0,6	1,0	243	-0,6	0,9	NS
Kolesterol	232	-0,6	1,0	243	-0,7	0,7	NS

p<sup>1</sup> - p-vrijednost za t-test

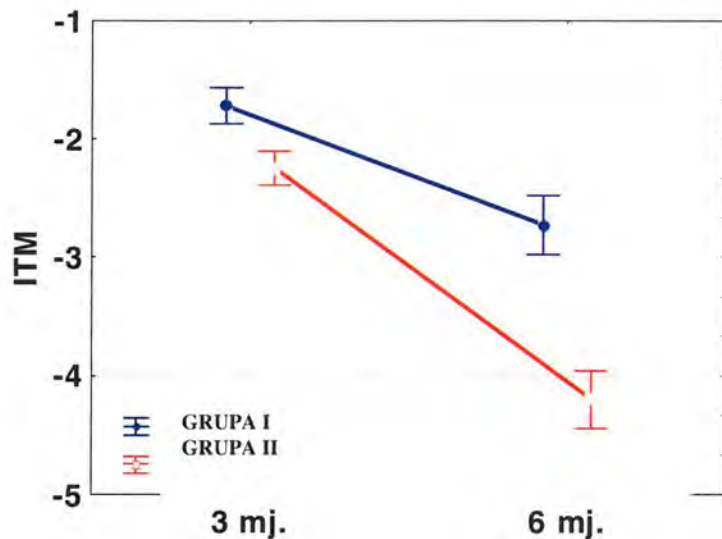
NS - nije značajno (signifikantno)



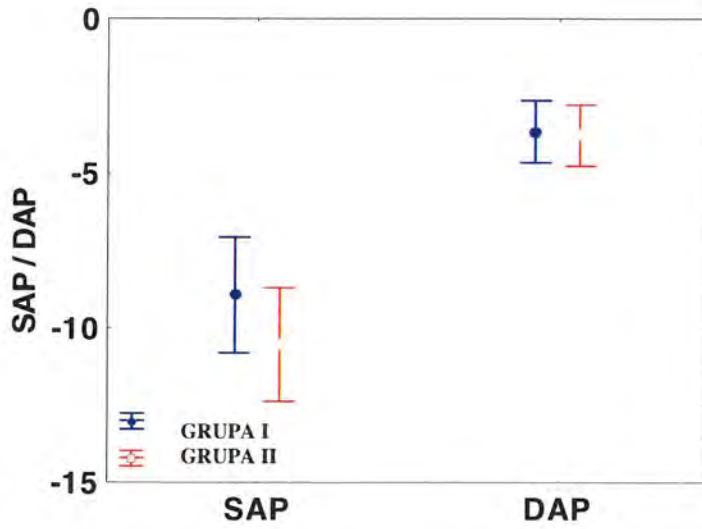
Slika 8. Promjena tjelesne težine nakon 3 mjeseca i 6 mjeseci



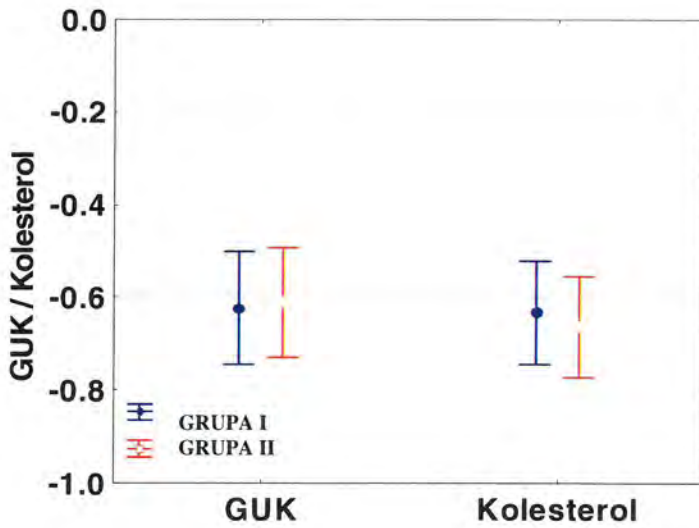
Slika 9. Promjena indeksa tjelesne mase (ITM) nakon 3 mjeseca i 6 mjeseci



Slika 10. Promjena sistoličkog (SAP) i dijastoličkog tlaka (DAP) nakon 6 mjeseci



Slika 11. Promjena glukoze u krvi (GUK) i kolesterola nakon 6 mjeseci





## 4.5 Utjecaj spola na rezultate usporedbe terapija

Početna usporedba pokazala je da se dvije skupine ispitanika značajno razlikuju po udjelu muškaraca, odnosno žena (Slika 1). Usporedba muškaraca i žena (Tablica 7) pokazuje da su za sva mjerena obilježja vrijednosti u muškaraca veće. Gotovo sve razlike, osim kolesterola na početku terapije i nakon šest mjeseci, statistički su značajne.

Tablica 7. Usporedba ispitanika s obzirom na spol

	Muškarci			Žene			p <sup>1</sup>
	N	Sr. vr.	St.d.	N	Sr. vr.	St.d.	
Baseline							
Dob	152	53,8	13,8	296	50,5	13,9	0,0144
Struk	136	110,3	13,4	258	98,4	12,8	<0.0001
Tjelesna visina	163	175,9	8,4	310	164,6	6,3	<0.0001
Tjelesna težina	163	101,4	17,5	310	84,6	12,7	<0.0001
ITM	163	32,9	5,6	310	31,2	4,6	0,0018
SAP	163	147,7	19,6	310	142,2	22,4	0,0085
DAP	163	89,3	10,7	310	87,2	11,2	0,0446
GUK	163	6,5	2,1	310	5,5	1,5	<0.0001
Kolesterol	163	6,1	1,1	310	6,1	1,1	NS
Nakon 3 mj.							
Tjelesna težina	163	94,5	15,7	310	79,6	11,9	<0.0001
ITM	163	30,6	5,1	310	29,4	4,3	0,0090
Nakon 6 mj.							
Tjelesna težina	163	89,3	14,5	309	75,8	11,5	<0.0001
ITM	163	28,9	4,6	309	28,0	4,1	0,0280
SAP	163	136,4	11,8	310	133,2	12,2	0,0054
DAP	162	85,3	6,4	310	83,6	7,4	0,0089
GUK	163	5,6	1,3	310	5,1	1,1	<0.0001
Kolesterol	163	5,4	0,7	309	5,4	0,7	NS

p<sup>1</sup> - p-vrijednost za t-test

NS - nije značajno (signifikantno)

Budući da su vrijednosti svih obilježja u muškaraca veće, a u Grupi II bilo je puno više muškaraca nego u Grupi I, to može biti jedan od razloga zašto su početne vrijednosti za Grupi

II veće nego za Grupi I. Stoga su za Grupi I izračunate korigirane (težinske) srednje vrijednosti za sva obilježja (Tablica 8). Težine su odabrane tako da utjecaj pojedinog spola u Grupi I odgovara onom utjecaju koji taj spol ima u Grupi II (tj., simulirana je situacija u kojoj bi Grupi I imala istu strukturu s obzirom na spol kao i u Grupi II). Time se povećao utjecaj grupe muških ispitanika pa su korigirane srednje vrijednosti za Grupi I malo veće od onih prikazanih u Tablici 2, tj. smanjila se međusobna razlika svih obilježja terapijskih grupa. Tako je, npr., korigirana srednja tjelesna težina na početku terapije u Grupi I iznosila 86,2 kg, a nekorigirana vrijednost (prikazana u Tablici 2) 85,9 kg. I nakon korekcije, sve su vrijednosti u Grupi II bile veće nego u Grupi I. I statistička značajnost razlika ostala je nepromijenjena, osim za glukozu u krvi nakon šest mjeseci, za koju je razlika više nije bila statistički značajna.

Tablica 8. Usporedba korigiranih srednjih vrijednosti s obzirom na terapiju

	Grupa I	Grupa II	
	Sr. vr.	Sr. vr.	p <sup>1</sup>
Baseline			
Dob	51,2	52,0	NS
Struk	100,4	104,8	0,0217
Tjelesna visina	167,0	170,1	0,0135
Tjelesna težina	86,2	94,7	<0.0001
ITM	30,9	32,7	0,0002
SAP	142,2	145,9	NS
DAP	87,1	88,7	NS
GLUK	5,8	6,0	NS
Kolesterol	6,0	6,1	NS
Nakon 3 mj.			
Tjelesna težina	81,3	88,2	<0.0001
ITM	29,2	30,5	0,0037
Nakon 6 mj.			
Tjelesna težina	78,6	82,5	0,0398
ITM	28,2	28,5	NS
SAP	133,2	135,4	0,0467
DAP	83,5	84,9	0,0327
GLUK	5,1	5,4	NS
Kolesterol	5,4	5,4	NS

NS - p-vrijednost za težinski t-test  
 NS - nije značajno (signifikantno)

Za sva mjerena obilježja uočeno je smanjenje vrijednosti i kod muškaraca i kod žena, nakon tri mjeseca i nakon šest mjeseci ( $p < 0,0001$ ; t-test) (Tablica 9). Broj ispitanika koji su težinu povećali, smanjili je do 5%, od 5 do 10% i više od 10% prikazan je u Tablicama 10 i 11. Usporedba strukture pokazuje da između muškaraca i žena nema statistički značajne razlike u relativnom smanjenju težina, ni nakon tri mjeseca, a ni nakon šest mjeseci ( $\chi^2$ -test).

Tablica 9. Značajnost promjena vrijednosti s obzirom na početne vrijednosti, usporedba grupa i prema spolu

	Ukupno		Grupa I		Grupa II		Muškarci		Žene	
	Sr. vr.	p <sup>1</sup>	Sr. vr.	p	Sr. vr.	p	Sr. vr.	p	Sr. vr.	p
Nakon 3 mj.										
Tjelesna težina	-5,7	<0.0001	-4,8	<0.0001	-6,5	<0.0001	-6,9	<0.0001	-5,0	<0.0001
ITM	-2,0	<0.0001	-1,7	<0.0001	-2,2	<0.0001	-2,3	<0.0001	-1,9	<0.0001
Nakon 6 mj.										
Tjelesna težina	-9,9	<0.0001	-7,6	<0.0001	12,2	<0.0001	12,1	<0.0001	-8,8	<0.0001
ITM	-3,5	<0.0001	-2,7	<0.0001	-4,2	<0.0001	-3,9	<0.0001	-3,2	<0.0001
SAP	-9,7	<0.0001	-8,9	<0.0001	10,5	<0.0001	11,3	<0.0001	-9,0	<0.0001
DAP	-3,7	<0.0001	-3,6	<0.0001	-3,7	<0.0001	-4,0	<0.0001	-3,6	<0.0001
GUK	-0,6	<0.0001	-0,6	<0.0001	-0,6	<0.0001	-0,9	<0.0001	-0,5	<0.0001
Kolesterol	-0,6	<0.0001	-0,6	<0.0001	-0,7	<0.0001	-0,6	<0.0001	-0,7	<0.0001

<sup>1</sup> - p-vrijednost za t-test



**Tablica 10.** Smanjenje težine nakon 3 mj. u ovisnosti o terapiji i spolu

Smanjenje težine	Ukupno		Grupa I		Grupa II		Muškarci		Žene	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Povećali	4	0,8	3	1,3	1	0,4	1	0,6	3	1,0
0-5%	189	39,7	115	49,4	74	30,5	54	33,1	133	42,9
5-10%	236	49,6	100	42,9	136	56,0	88	54,0	147	47,4
više od 10%	47	9,9	15	6,4	32	13,2	20	12,3	27	8,7

**Tablica 11.** Smanjenje težine nakon 6 mj. u ovisnosti o terapiji i spolu

Smanjenje težine	Ukupno		Grupa I		Grupa II		Muškarci		Žene	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Povećali	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
0-5%	56	11,8	47	20,3	9	3,7	16	9,8	39	12,6
5-10%	197	41,5	109	47,0	88	36,2	74	45,4	122	39,5
više od 10%	222	46,7	76	32,8	146	60,1	73	44,8	148	47,9

**Tablica 12.** Usporedba promjena vrijednosti s obzirom na spol

	Muškarci			Žene			p <sup>1</sup>
	N	Sr. vr.	St.d.	N	Sr. vr.	St.d.	
Nakon 3 mj.							
Tjelesna težina	163	-6,9	4,3	310	-5,0	2,8	<0.0001
ITM	163	-2,3	1,4	310	-1,9	1,0	0,0018
Nakon 6 mj.							
Tjelesna težina	163	-12,1	7,8	309	-8,8	4,6	<0.0001
ITM	163	-3,9	2,5	309	-3,2	1,7	0,0023
SAP	163	-11,3	13,4	310	-9,0	15,0	NS
DAP	162	-4,0	7,8	310	-3,6	7,8	NS
GUK	163	-0,9	1,2	310	-0,5	0,7	<0.0001
Kolesterol	163	-0,6	0,9	309	-0,7	0,9	NS

p<sup>1</sup> - p-vrijednost za t-test

NS - nije značajno (signifikantno)

Usporedba smanjenja vrijednosti između muškaraca i žena (Tablica 12) pokazuje da su muškarci više smanjili sve vrijednosti osim kolesterola. Razlike između spolova značajne su za promjene vrijednosti svih varijabli osim za SAP, DAP i kolesterol.

Kao i za izmjerene vrijednosti, izračunate su korigirane srednje vrijednosti promjena u Grupi I. Izbor težina isti je kao i u Tablici 9, tj. korekcijom je simulirana ista strukturu s obzirom na spol u dvije terapijske grupe. Korigirane srednje vrijednosti promjena za sve su varijable bile malo niže od nekorigiranih pa se neznatno smanjila razlika između terapija, ali ta korekcija nije dovela do promjene značajnosti razlika između grupa. Da bi se ispitaio utjecaj spola na rezultate terapija, primijenjena je analiza kovarijance (ANOVA) s terapijom i spolom kao nezavisnim varijablama (Tablica 13). U svim promatranim obilježjima interakcija između spola i terapije nije značajna, te je ova usporedba potvrdila rezultate izravne usporedbe dviju terapija, kao i usporedbe muškaraca i žena. Muškarci su imali za sve varijable veće vrijednosti nego žene, i u Grupi I i u Grupi II. Nadalje, muškarci koji su činili Grupi II imali su veće vrijednosti obilježja od muškaraca Grupe I. To isto vrijedi i za žene. Žene Grupe II imale su sve vrijednosti veće od žena Grupe I. Izuzetak su od toga vrijednosti za glukozu u krvi na početku terapije, jer su muškarci u Grupi II imali malo manju vrijednost od onih iz Grupe I (6,5 u odnosu na 6,6), te za kolesterol na početku terapije, jer su žene u Grupi II imale neznatno veće vrijednosti od muškaraca iz iste grupe (6,13 u odnosu na 6,10). Gotovo sve razlike srednjih vrijednosti obilježja za te četiri grupe statistički su značajne, osim dobi, dijastoličkog tlaka i kolesterola na početku terapije te indeksa tjelesne mase i kolesterola nakon šest mjeseci. Međusobna analogna usporedba promjena vrijednosti obilježja nakon tri i šest mjeseci za te četiri grupe prikazana je u Tablici 14 i na Slikama 12-15. Unutar svake terapijske grupe smanjenje vrijednosti varijabli u muškaraca veća je nego u žena, a smanjenje je veće u ispitanika Grupe II nego onih ispitanika Grupe I, i u muškaraca i u žena. Izuzetak su promjene vrijednosti glukoze u krvi i kolesterola, za koje su uočena manja smanjenja vrijednosti u muškaraca Grupe II nego u muškaraca Grupe I, dok je u žena dijastolički tlak više smanjen u Grupi I. U pogledu promjene tjelesne težine i indeksa tjelesne mase nakon tri i šest mjeseci, međusobna je razlika tih četiriju grupa značajna ( $p < 0,0001$ , ANOVA test).



Tablica 13. Usporedba ispitanika s obzirom na spol i terapiju

	Muškarci						Žene						p <sup>1</sup>
	Grupa I			Grupa II			Grupa I			Grupa II			
	N	Sr. vr.	St.d.	N	Sr. vr.	St.d.	N	Sr. vr.	St.d.	N	Sr. vr.	St.d.	
Baseline													
Dob	63	53,1	14,1	89	54,4	13,6	163	50,4	14,0	133	50,5	13,8	NS
Struk	57	108,9	10,7	79	111,2	15,0	142	96,8	12,6	116	100,4	12,9	<0.0001
Tjelesna visina	66	175,3	7,5	97	176,2	9,0	166	163,4	6,3	144	165,9	6,1	<0.0001
Tjelesna težina	66	97,2	13,7	97	104,3	19,1	166	81,5	12,1	144	88,1	12,4	<0.0001
ITM	66	31,6	4,5	97	33,7	6,2	166	30,6	4,6	144	32,0	4,4	<0.0001
SAP	66	144,6	19,0	97	149,8	19,8	166	141,2	22,9	144	143,4	21,9	0,0185
DAP	66	87,9	10,9	97	90,3	10,5	166	86,8	11,6	144	87,6	10,7	NS
GUK	66	6,6	2,1	97	6,5	2,2	166	5,4	1,6	144	5,6	1,5	<0.0001
Kolesterol	66	6,0	1,1	97	6,1	1,1	166	6,0	1,1	144	6,1	1,1	NS
Nakon 3 mj.													
Tjelesna težina	66	91,2	12,9	97	96,7	17,1	166	77,1	11,7	144	82,4	11,5	<0.0001
ITM	66	29,7	4,3	97	31,2	5,5	166	28,9	4,4	144	29,9	4,1	0,0013
Nakon 6 mj.													
Tjelesna težina	66	88,1	12,7	97	90,1	15,6	165	74,5	11,5	144	77,4	11,4	<0.0001
ITM	66	28,7	4,1	97	29,1	4,9	165	27,9	4,4	144	28,1	3,9	NS
SAP	66	133,6	9,1	97	138,4	13,0	166	133,0	12,5	144	133,4	11,9	0,0027
DAP	66	84,0	6,6	96	86,3	6,2	166	83,2	7,4	144	84,1	7,4	0,0104
GUK	66	5,5	1,1	97	5,6	1,4	166	5,0	1,0	144	5,2	1,2	<0.0001
Kolesterol	66	5,4	0,6	97	5,5	0,8	165	5,4	0,7	144	5,4	0,8	NS

p<sup>1</sup> p-vrijednost za ANOVA test

NS - nije značajno (signifikantno)

Tablica 14. Usporedba promjena vrijednosti s obzirom na spol i terapiju

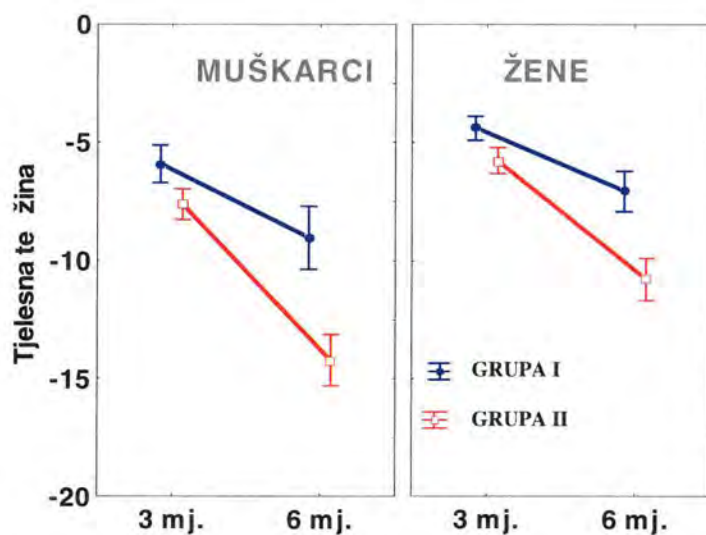
	Muškarci						Žene						p <sup>1</sup>
	Grupa I			Grupa II			Grupa I			Grupa II			
	N	Sr. vr.	St.d.	N	Sr. vr.	St.d.	N	Sr. vr.	St.d.	N	Sr. vr.	St.d.	
Nakon 3 mj.													
Tjelesna težina	66	-5,9	4,3	97	-7,6	4,1	166	-4,4	2,7	144	-5,8	2,6	<0.0001
ITM	66	-1,9	1,4	97	-2,5	1,4	166	-1,6	1,1	144	-2,1	1,0	<0.0001
Nakon 6 mj.													
Tjelesna težina	66	-9,0	5,1	97	-14,2	8,6	165	-7,1	4,0	144	-10,8	4,5	<0.0001
ITM	66	-2,9	1,7	97	-4,6	2,8	165	-2,7	1,6	144	-3,9	1,7	<0.0001
SAP	66	-11,1	14,8	97	-11,4	12,5	166	-8,2	15,6	144	-10,0	14,3	NS
DAP	66	-3,9	8,5	96	-4,2	7,4	166	-3,6	7,8	144	-3,5	7,7	NS
GUK	66	-1,1	1,3	97	-0,8	1,2	166	-0,4	0,8	144	-0,5	0,6	<0.0001
Kolesterol	66	-0,6	1,0	97	-0,6	0,8	165	-0,6	1,0	144	-0,7	0,7	NS

p<sup>1</sup> p-vrijednost za ANOVA test

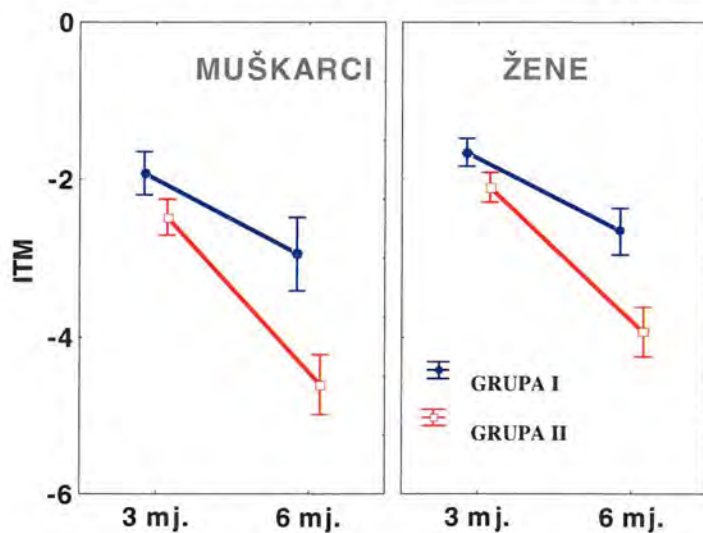
NS - nije značajno (signifikantno)



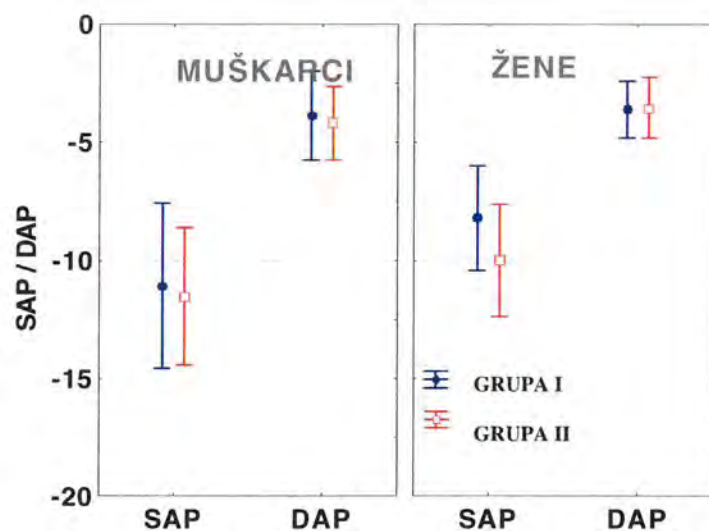
Slika 12. Promjena tjelesne težine nakon 3 i 6 mjeseci s obzirom na spol



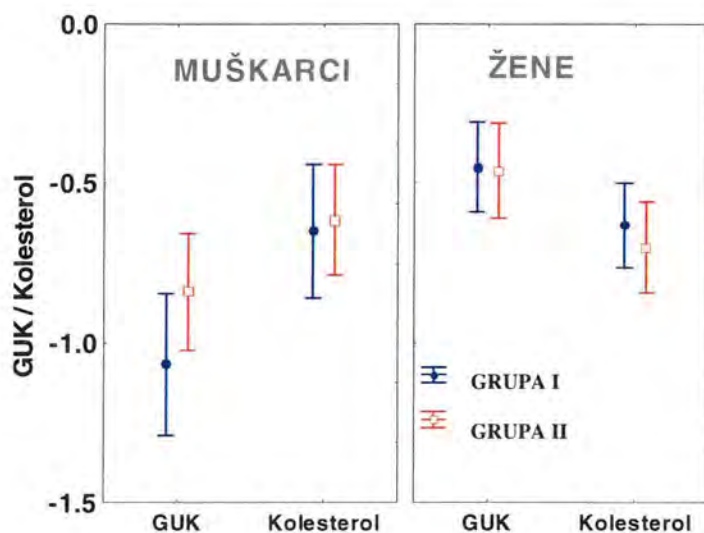
Slika 13. Promjena indeksa tjelesne mase (ITM) nakon 3 i 6 mjeseci s obzirom na spol



**Slika 14.** Promjena sistoličkog (SAP) i dijastoličkog tlaka (DAP) nakon 6 mjeseci s obzirom na spol



**Slika 15.** Promjena glukoze u krvi (GUK) i kolesterola nakon 6 mjeseci s obzirom na spol



Također je značajna razlika u promjeni glukoze u krvi ( $p < 0,0001$ ), dok razlike u sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku te kolesterolu nisu značajne.

Da bi se ustanovilo koje se grupe međusobno razlikuju po srednjim vrijednostima pojedinih varijabli, primijenjen je Duncanov test za višestruku usporedbu. Rezultati su prikazani u Tablicama 15 i 16. Na početku terapije opseg struka se nije razlikovao s obzirom na vrstu terapije, ni u muškaraca ni u žena. Ni muškarci u Grupi I, ni muškarci u Grupi II nisu se razlikovali značajno po visini. Po tjelesnoj težini sve su se četiri grupe međusobno razlikovale, dok za indeks tjelesne mase nije bilo značajne razlike ni između muškaraca i žena u Grupi I, ni među muškarcima u Grupi I, ni među ženama u Grupi II. Kod muškaraca nije bilo razlike između terapija u sistoličkom krvnom tlaku, kao ni kod žena u dvije terapijske grupe, te muškaraca u Grupi I. Razlike u vrijednostima glukoze između dvije terapijske grupe nije bilo ni u muškaraca ni u žena. Tjelesna težina nakon tri mjeseca znatno se razlikovala između sve četiri grupe, a žene u Grupi I imale su najmanji ITM (ITM između preostale tri grupe nije se razlikovao). Nakon šest mjeseci nije bilo razlike između terapija ni za muškarce ni za žene po tjelesnoj težini i glukozi u krvi, dok su muškarci Grupe II imali najveću vrijednost sistoličkog i dijastoličkog tlaka, za koje ne postoji značajna razlika između ostale tri grupe.

Usporedba promjena vrijednosti pokazuje da nakon tri mjeseca nema značajne razlike u promjeni težine i promjeni indeksa tjelesne mase između muškaraca u Grupi I i žena u Grupi II. Razlike u promjeni indeksa tjelesne mase nema ni između muškaraca i žena u Grupi I. Nakon šest mjeseci sve se četiri grupe međusobno značajno razlikuju po promjeni težine.

Tablica 15. Usporedba ispitanika s obzirom na spol i terapiju, Duncanov test

	Muškarci		Žene		p
	Grupa I	Grupa II	Grupa I	Grupa II	
	Sr. vr.	Sr. vr.	Sr. vr.	Sr. vr.	
Baseline					
Dob	53,1	54,4	50,4	50,5	NS
Struk	108,9 <sup>1</sup>	111,2 <sup>1</sup>	96,8 <sup>2</sup>	100,4 <sup>2</sup>	<0.0001
Tjelesna visina	175,3 <sup>1</sup>	176,2 <sup>1</sup>	163,4	165,9	<0.0001
Tjelesna težina	97,2	104,3	81,5	88,1	<0.0001
ITM	31,6 <sup>12</sup>	33,7	30,6 <sup>2</sup>	32,0 <sup>1</sup>	<0.0001
SAP	144,6 <sup>12</sup>	149,8 <sup>1</sup>	141,2 <sup>2</sup>	143,4 <sup>2</sup>	0,0185
DAP	87,9	90,3	86,8	87,6	NS
GUK	6,6 <sup>1</sup>	6,5 <sup>1</sup>	5,4 <sup>2</sup>	5,6 <sup>2</sup>	<0.0001
Kolesterol	6,0	6,1	6,0	6,1	NS
Nakon 3 mj.					
Tjelesna težina	91,2	96,7	77,1	82,4	<0.0001
ITM	29,7 <sup>1</sup>	31,2 <sup>1</sup>	28,9	29,9 <sup>1</sup>	0,0013
Nakon 6 mj.					
Tjelesna težina	88,1 <sup>1</sup>	90,1 <sup>1</sup>	74,5 <sup>2</sup>	77,4 <sup>2</sup>	<0.0001
ITM	28,7	29,1	27,9	28,1	NS
SAP	133,6 <sup>1</sup>	138,4	133,0 <sup>1</sup>	133,4 <sup>1</sup>	0,0027
DAP	84,0 <sup>1</sup>	86,3	83,2 <sup>1</sup>	84,1 <sup>1</sup>	0,0104
GUK	5,5 <sup>1</sup>	5,6 <sup>1</sup>	5,0 <sup>2</sup>	5,2 <sup>2</sup>	<0.0001
Kolesterol	5,4	5,5	5,4	5,4	NS

<sup>1,2</sup> - isti brojevi označavaju grupe između kojih nema statistički značajne razlike

p - p-vrijednost za ANOVA test

NS - nije značajno (signifikantno)

Tablica 16. Usporedba promjena vrijednosti s obzirom na spol i terapiju

	Muškarci		Žene		p
	Grupa I	Grupa II	Grupa I	Grupa II	
	Sr. vr.	Sr. vr.	Sr. vr.	Sr. vr.	
Nakon 3 mj.					
Tjelesna težina	-5,9 <sup>1</sup>	-7,6	-4,4	-5,8 <sup>1</sup>	<0.0001
ITM	-1,9 <sup>12</sup>	-2,5	-1,6 <sup>1</sup>	-2,1 <sup>2</sup>	<0.0001
Nakon 6 mj.					
Tjelesna težina	-9,0	-14,2	-7,1	-10,8	<0.0001
ITM	-2,9 <sup>1</sup>	-4,6	-2,7 <sup>1</sup>	-3,9	<0.0001
SAP	-11,1	-11,4	-8,2	-10,0	NS
DAP	-3,9	-4,2	-3,6	-3,5	NS
GUK	-1,1 <sup>1</sup>	-0,8 <sup>1</sup>	-0,4 <sup>2</sup>	-0,5 <sup>2</sup>	<0.0001
Kolesterol	-0,6	-0,6	-0,6	-0,7	NS

<sup>1,2</sup> - isti brojevi označavaju grupe između kojih nema statistički značajne razlike

p - p-vrijednost za ANOVA test

NS - nije značajno (signifikantno)

## 4.6 Utjecaj ITM-a na rezultate usporedbe terapija

Osim u spolnoj strukturi, dvije skupine ispitanika su se na početku terapije značajno razlikovale i u struku, tjelesnoj visini, tjelesnoj težini i indeksu tjelesne mase. Vrijednosti ovih obilježja značajno su veće u Grupi II. Kako bismo provjerili njihov učinak na promjenu mjerenih vrijednosti primijenjena je analiza kovarijance (ANCOVA). Naime, moguće je npr. da razlog većeg smanjenja tjelesne težine u Grupi II nije drugačija terapija već činjenica da je promjena tjelesne težine ovisna o (proporcionalna) početnoj tjelesnoj težini čime bi skupina s većom početnom težinom više smanjila težinu. Za kovarijate (nezavisne varijable u analizi kovarijance) izabrani su ITM i tjelesna težina.

Najprije smo promatrali ovisnost promjena o indeksu tjelesne mase (Tablice 17 i 18, Slike 16-23). Ovisnost promjene svih promatranih obilježja (osim kolesterola) o ITM-u je značajna. Tako npr., za promjenu tjelesne težine nakon tri mjeseca u Grupi I procijenjen je regresijski model oblika

$$\text{promjena tjelesne težine} = 1,52 - 0,21 * \text{ITM},$$

dok je u Grupi II primijenjen model oblika

$$\text{promjena tjelesne težine} = 4,65 - 0,34 * \text{ITM}.$$

Ovisnost promjene tjelesne težine o indeksu tjelesne mase značajna je ( $p < 0,0001$ ). Testiranje hipoteze o paralelnosti pravaca pokazalo je da pravci nisu paralelni ( $p = 0,0186$ ). Terapijske su grupe uspoređene za vrijednosti ITM = 27, 32, 27, tj. u približnim (zaokruženim) vrijednostima za srednju vrijednost i srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (Tablica 18). Za ITM = 27 nema statistički značajne razlike između grupa dok je za ITM = 32 i ITM = 37 ta

razlika značajna ( $p < 0,0001$ ). To nam pokazuje da za manje vrijednosti indeksa tjelesne mase između dvije grupe nema razlike, dok je za srednje i veće vrijednosti ta razlika značajna. Sličan je rezultat dobiven za promjenu indeksa tjelesne mase nakon tri mjeseca.

Promjena tjelesne težine i indeksa tjelesne mase nakon šest mjeseci također ovisi o ITM-u. Za promjenu tjelesne težine regresijski pravci po grupama sljedećeg su oblika:

- Grupa I: *promjena tjelesne težine* =  $2,75 - 0,34 * ITM$
- Grupa II: *promjena tjelesne težine* =  $10,17 - 0,68 * ITM$

Za indeks tjelesne mase regresijski pravci sljedećeg su oblika:

- Grupa I: *promjena ITM* =  $1,26 - 0,13 * ITM$
- Grupa II: *promjena ITM* =  $3,70 - 0,24 * ITM$

Ni u jednom od ta dva slučaja pravci nisu paralelni ( $p = 0,0002$  za promjenu tjelesne težine i  $p = 0,0004$  za promjenu ITM-a). Usporedba terapija na temelju različitih vrijednosti indeksa tjelesne mase za obje veličine pokazuje značajnu razliku za male, srednje i velike vrijednosti indeksa tjelesne mase.

Promjene SAP-a, DAP-a i GUK-a također ovise o indeksu tjelesne mase. Međutim, ni za jednu pojedinu varijablu nema razlike između regresijskih pravaca za pojedine terapije, tj. nisu uočene razlike između terapija.

U Tablici 19 i 20 prikazani su rezultati analize kovarijance posebno za muškarce i posebno za žene. I opet je promatrana ovisnost o indeksu tjelesne mase. Ni u muškaraca ni u žena nije opažena ovisnost promjene SAP-a i kolesterola o indeksu tjelesne mase, dok je ta ovisnost značajna za promjenu DAP-a i GUK-a, ali nema razlike između terapija ni u muškaraca ni u



žena. U muškaraca se nije pokazala razlika između terapija u promjeni tjelesne težine i indeksa tjelesne mase nakon tri mjeseca (ne postoji značajna razlika između regresijskih pravaca), ali razlika postoji nakon šest mjeseci. Za promjenu tjelesne težine nakon šest mjeseci regresijski su pravci kod muškaraca za obje terapije paralelni i značajna je razlika između terapija za sve vrijednosti ITM-a. Za promjenu ITM-a nakon šest mjeseci nema značajne razlike za manje vrijednosti ITM-a ( $27 \text{ kg/m}^2$ ), dok je za srednje i veće vrijednost razlika značajna ( $p=0,0005$  za  $\text{ITM}=32 \text{ kg/m}^2$  i  $p<0,0001$  za  $\text{ITM}=37 \text{ kg/m}^2$ ). Kod žena, vidi se razlika između terapija u promjeni tjelesne težine i indeksa tjelesne mase i nakon tri mjeseca i nakon šest mjeseci. Regresijski su pravci paralelni i razlika je značajna za sve vrijednosti ITM-a.

**Tablica 17.** Analiza kovarijanci (ANCOVA) promjena u ovisnosti o ITM-u. Usporedba između terapija.

Obilježje	Terapija	Koeficijenti regresijskih pravaca		Ovisnost o ITM p	Paralelnost pravaca p	Jednakost pravaca p	Koeficijenti rezultirajućih regresijskih pravaca		
		Intercept	Nagib				Intercept	Nagib	
Nakon 3 mj.									
Tjelesna težina	Grupa I	1,52	-0,21	<0.0001	0,0186			1,52	-0,21
	Grupa II	4,65	-0,34					4,65	-0,34
ITM	Grupa I	0,68	-0,08	<0.0001	0,0272			0,68	-0,08
	Grupa II	1,72	-0,12					1,72	-0,12
Nakon 6 mj.									
Tjelesna težina	Grupa I	2,75	-0,34	<0.0001	0,0002			2,75	-0,34
	Grupa II	10,17	-0,68					10,17	-0,68
ITM	Grupa I	1,26	-0,13	<0.0001	0,0004			1,26	-0,13
	Grupa II	3,70	-0,24					3,70	-0,24
SAP	Grupa I	6,48	-0,50	0,0102	NS	NS		3,51	-0,42
	Grupa II	0,23	-0,33						
DAP	Grupa I	5,14	-0,28	<0.0001	NS	NS		6,80	-0,33
	Grupa II	8,70	-0,38						
GUK	Grupa I	0,78	-0,05	<0.0001	NS	NS		0,69	-0,04
	Grupa II	0,72	-0,04						
Kolesterol	Grupa I	-0,64	0,00	NS					0,00
	Grupa II	-0,64	0,00						

Tablica 18. Analiza kovarijanci (ANCOVA) promjena u ovisnosti o ITM-u. Usporedba između terapija. Usporedba za različite vrijednosti ITM-a

Obilježje	27	ITM	
		32	37
Nakon 3 mj.			
Tjelesna težina	NS	<0.0001	<0.0001
ITM	NS	0,0004	<0.0001
Nakon 6 mj.			
Tjelesna težina	0,0023	<0.0001	<0.0001
ITM	0,0058	<0.0001	<0.0001
SAP	-	-	-
DAP	-	-	-
GUK	-	-	-
Kolesterol	-	-	-

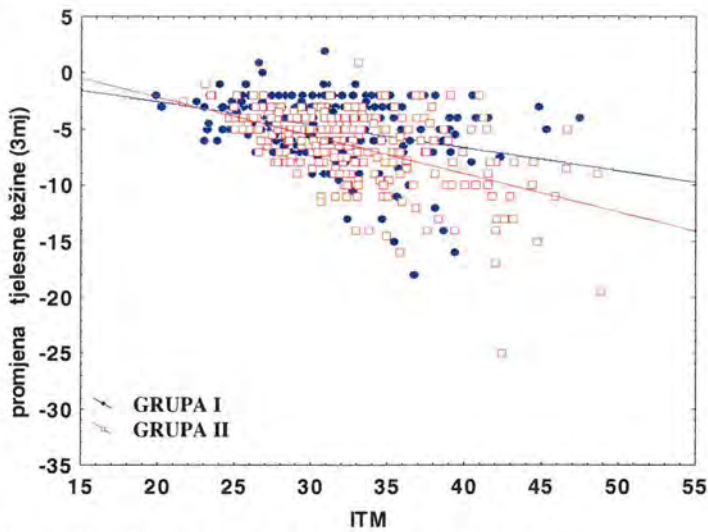
Tablica 19. Analiza kovarijanci (ANCOVA) promjena s obzirom na spol u ovisnosti o ITM-u. Usporedba između terapija.

Obilježje	Muškarci			Žene		
	Ovisnost o ITM	Paralelnost pravaca	Jednakost pravaca	Ovisnost o ITM	Paralelnost pravaca	Jednakost pravaca
	p	p	p	p	p	p
Nakon 3 mj.						
Tjelesna težina	<0.0001	NS	NS	<0.0001	NS	0,0002
ITM	<0.0001	NS	NS	<0.0001	NS	0,0029
Nakon 6 mj.						
Tjelesna težina	<0.0001	NS	0,0003	<0.0001	NS	<0.0001
ITM	<0.0001	0,0398		<0.0001	NS	<0.0001
SAP	NS			NS		
DAP	0,0031	NS	NS	0,0048	NS	NS
GUK	0,0095	NS	NS	0,0105	NS	NS
Kolesterol	NS			NS		

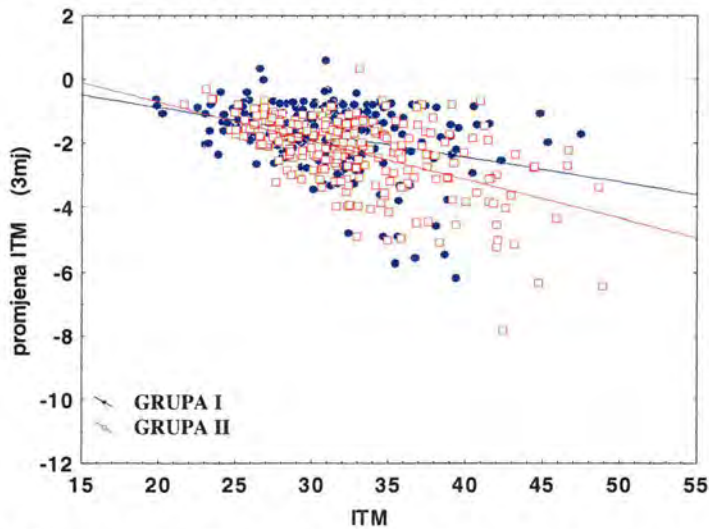
Tablica 20. Analiza kovarijanci (ANCOVA) promjena s obzirom na spol u ovisnosti o ITM-u. Usporedba između terapija. Usporedba za različite vrijednosti ITM-a

Obilježje	Muškarci			Žene		
	27	ITM 32	37	27	ITM 32	37
Nakon 3 mj.						
Tjelesna težina	-	-	-	0,0002	0,0002	0,0002
ITM	-	-	-	0,0029	0,0029	0,0029
Nakon 6 mj.						
Tjelesna težina	0,0003	0,0003	0,0003	<0.0001	<0.0001	<0.0001
ITM	NS	0,0005	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
SAP	-	-	-	-	-	-
DAP	-	-	-	-	-	-
GUK	-	-	-	-	-	-
Kolesterol	-	-	-	-	-	-

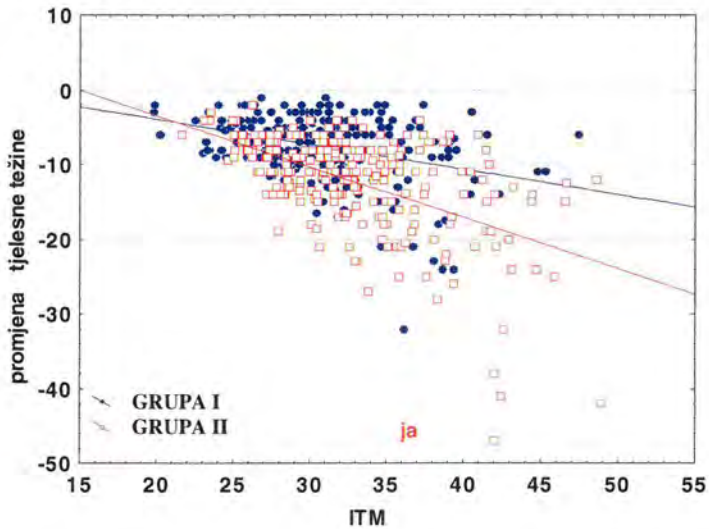
Slika 16. Analiza kovarijance. Promjena tjelesne težine nakon 3 mjeseca, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.



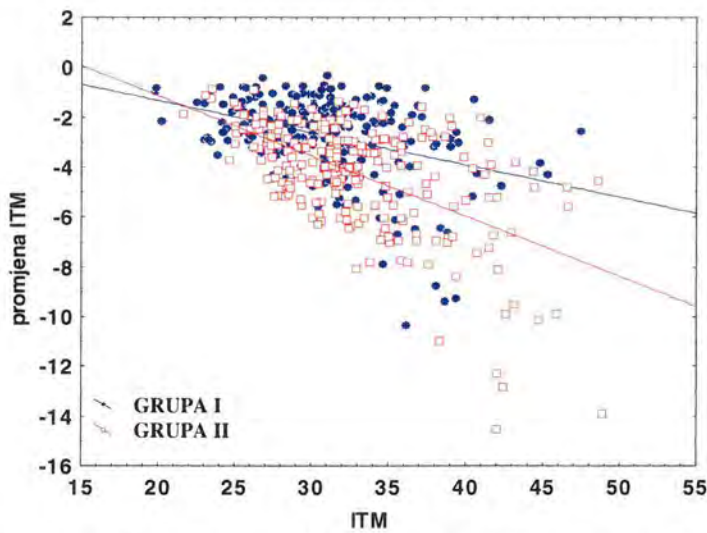
Slika 17. Analiza kovarijance. Promjena indeksa tjelesne mase nakon 3 mjeseca, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.



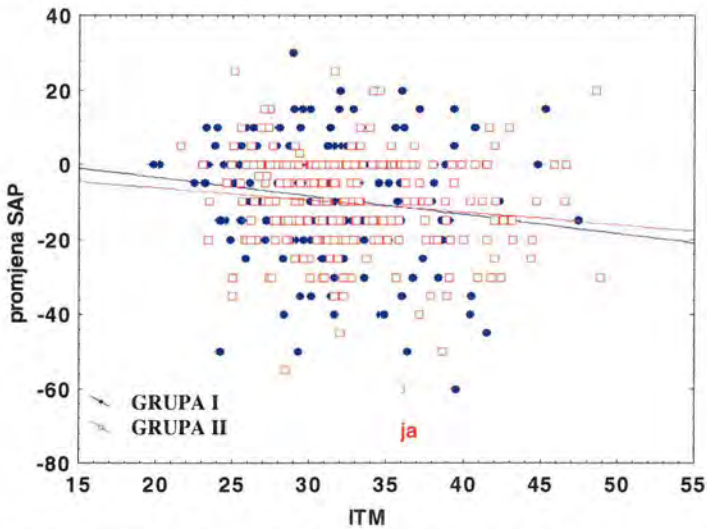
Slika 18. Analiza kovarijance. Promjena tjelesne težine nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.



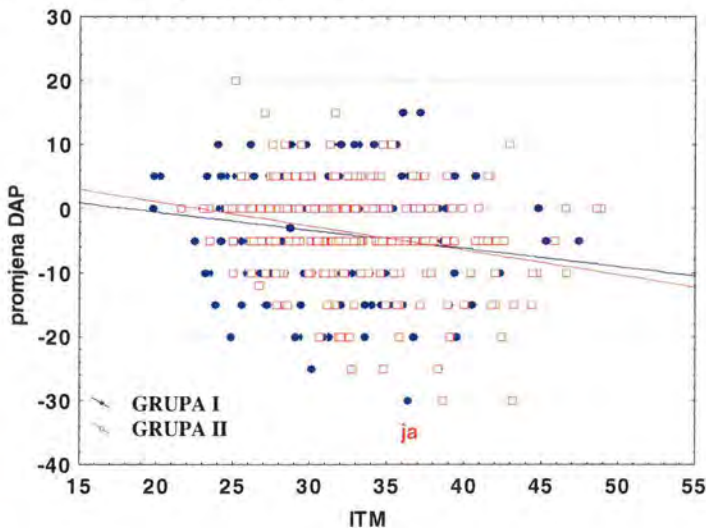
Slika 19. Analiza kovarijance. Promjena indeksa tjelesne mase nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.



Slika 20. Analiza kovarijance. Promjena sistoličkog krvnog tlaka (SAP) nakon šest mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.

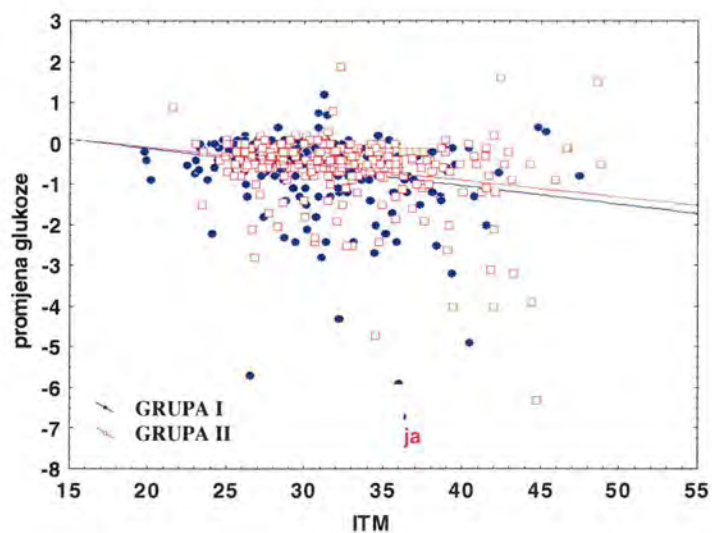


Slika 21. Analiza kovarijance. Promjena dijastoličkog krvnog tlaka (DAP) nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.

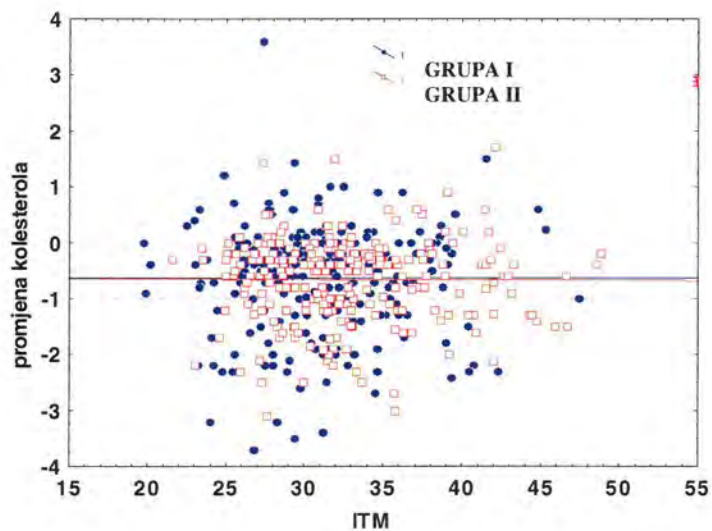




**Slika 22.** Analiza kovarijance. Promjena glukoze u krvi (GUK) nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.

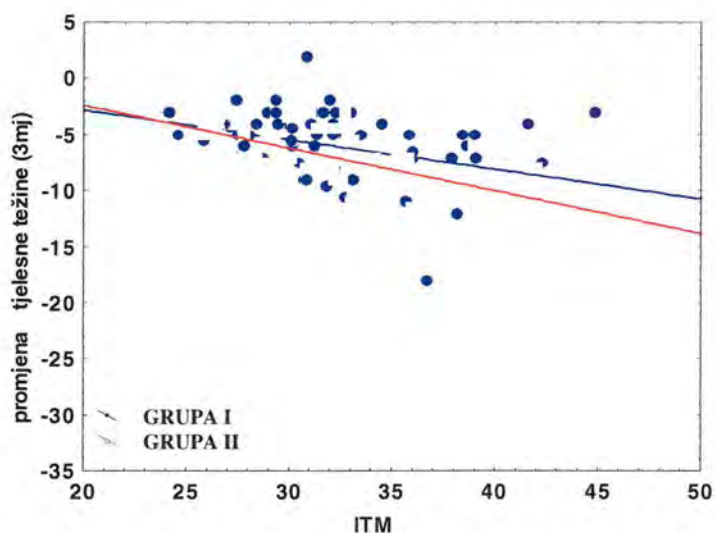


**Slika 23.** Analiza kovarijance. Promjena kolesterola nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.

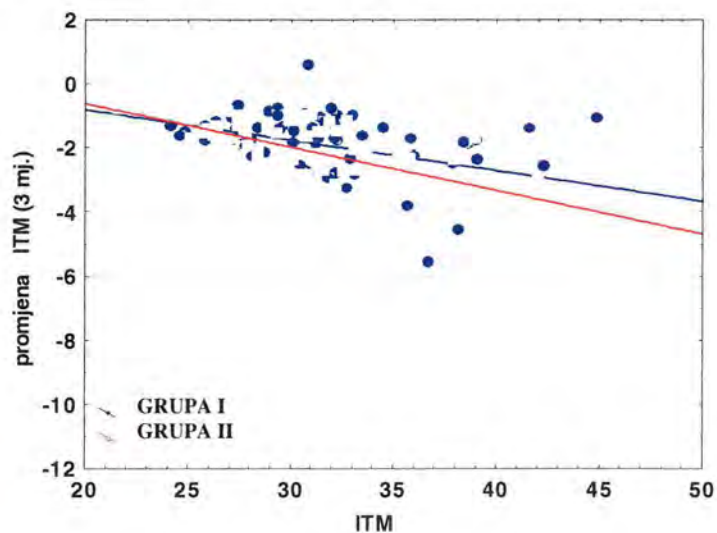




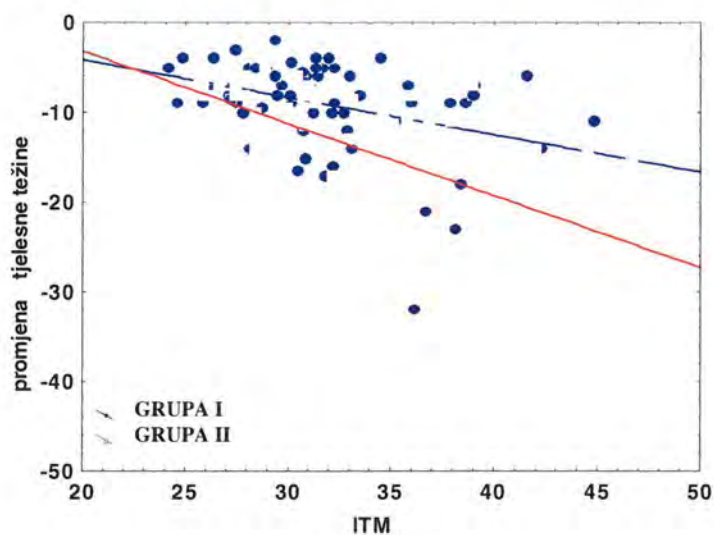
**Slika 24.** Analiza kovarijance. Promjena tjelesne težine u muškaraca nakon 3 mjeseca, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.



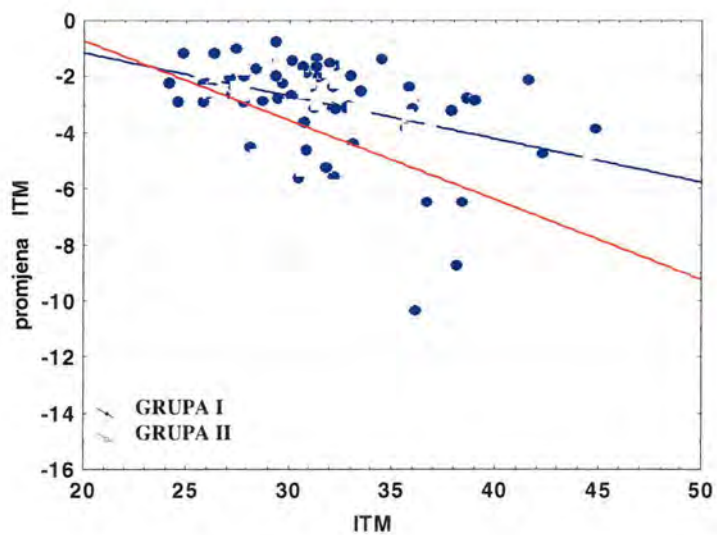
**Slika 25.** Analiza kovarijance. Promjena indeksa tjelesne mase u muškaraca nakon 3 mjeseca, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.



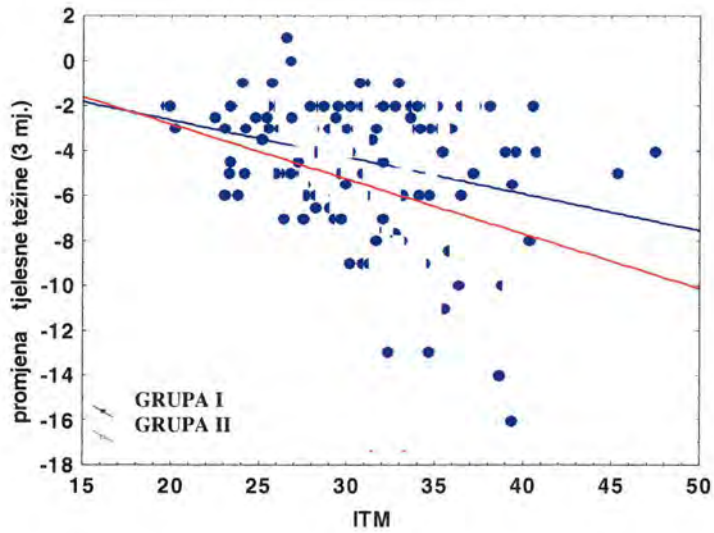
Slika 26. Analiza kovarijance. Promjena tjelesne težine u muškaraca



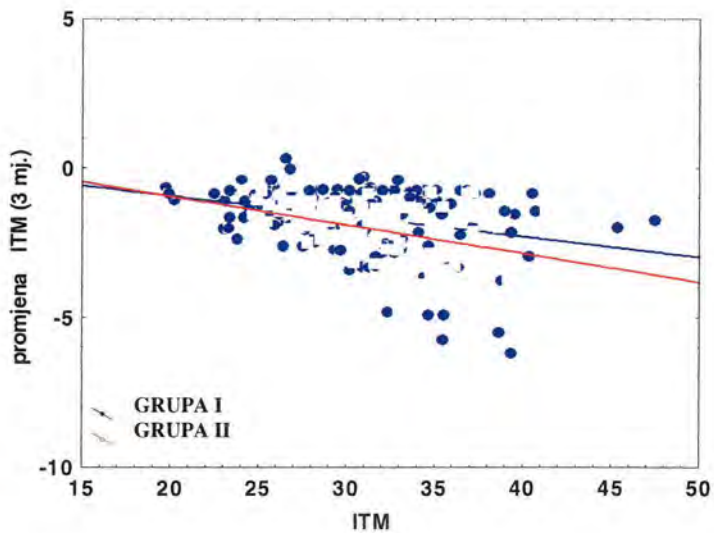
Slika 27. Analiza kovarijance. Promjene indeksa tjelesne mase u muškaraca nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.



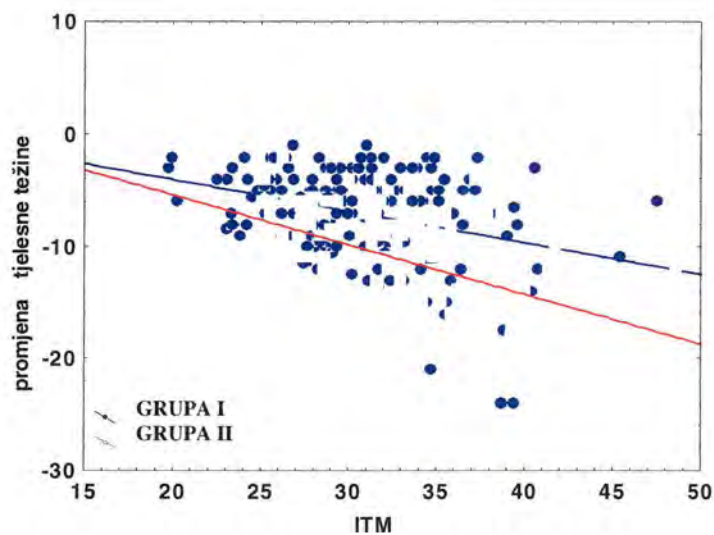
**Slika 28.** Analiza kovarijance. Promjena tjelesne težine u žena nakon 3 mjeseca, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.



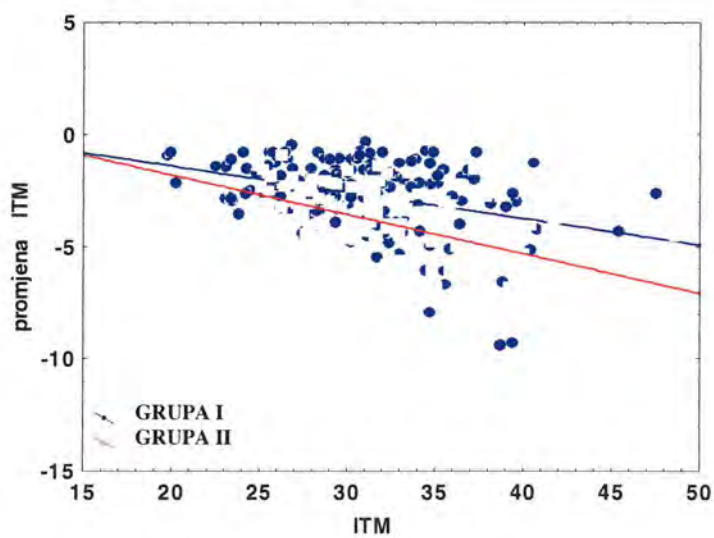
**Slika 29.** Analiza kovarijance. Promjena indeksa tjelesne mase u žena nakon 3 mjeseca, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.



**Slika 30.** Analiza kovarijance. Promjena tjelesne težine u žena nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.



**Slika 31.** Analiza kovarijance. Promjena indeksa tjelesne mase u žena nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije.



## 4.7 Utjecaj tjelesne težine na rezultate usporedbe terapija

Ako promatramo ovisnost varijabli o tjelesnoj težini na početku terapije, nalazi su u skladu s prethodnim rezultatima (Tablice 21 i 22). Uočeno je da promjene sistoličkog tlaka i kolesterola nisu pokazale ovisnost o tjelesnoj težini, dok promjene DAP-a i glukoze u krvi jesu, ali se regresijski pravci dviju terapija ne razlikuju značajno. Promjena tjelesne težine i ITM-a ovise o početnoj tjelesnoj težini te postoji značajna razlika između terapija nakon tri mjeseca i nakon šest mjeseci.

**Tablica 21.** Analiza kovarijanci (ANCOVA) promjena u ovisnosti o težini. Usporedba između terapija.

Obilježje	Ovisnost o težini	Paralelnost pravaca	Jednakost pravaca
	p	p	p
Nakon 3 mj.			
Tjelesna težina	<0.0001	NS	0,0035
ITM	<0.0001	NS	0,0060
Nakon 6 mj.			
Tjelesna težina	<0.0001	0,0007	
ITM	<0.0001	0,0077	
SAP	NS		
DAP	0,0008	NS	NS
GUK	<0.0001	NS	NS
Kolesterol	NS		

**Tablica 22.** Analiza kovarijanci (ANCOVA) promjena u ovisnosti o težini. Usporedba između terapija. Usporedba za različite vrijednosti težine.

Obilježje	Tjelesna težina		
	75 p	90 p	105 p
Nakon 3 mj.			
Tjelesna težina	-	-	-
ITM	-	-	-
Nakon 6 mj.			
Tjelesna težina	0,0111	<0.0001	<0.0001
ITM	0,0051	<0.0001	<0.0001
SAP	-	-	-
DAP	-	-	-
GUK	-	-	-
Kolesterol	-	-	-



Analiza ovisnosti o težini, za svaki spol posebno (Tablica 23), pokazuje da promjena tjelesne težine i ITM-a ovisi o početnoj tjelesnoj težini i u muškaraca i u žena. Dok u muškaraca nije uočena značajna razlika u promjenama između terapija nakon tri mjeseca, u žena je ta razlika značajna. Nakon šest mjeseci razlika u promjenama tjelesne težine i indeksa tjelesne mase značajna je i u muškaraca i u žena. Ovisnost SAP-a, GUK-a i kolesterola o početnoj tjelesnoj težini nije značajna ni u muškaraca ni u žena, dok je promjena DAP-a značajna samo u muškaraca, ali bez značajne razlike između terapija.

**Tablica 23.** Analiza kovarijanci (ANCOVA) promjena s obzirom na spol u ovisnosti o težini. Usporedba između terapija.

Obilježje	Muškarci			Žene			
	Ovisnost o težini	Paralelnost pravaca	Jednakost pravaca	Ovisnost o težini	Paralelnost pravaca	Jednakost pravaca	
	p	p	p	p	p	p	p
Nakon 3 mj.							
Tjelesna težina	<0.0001	NS	NS	<0.0001	NS	0,0030	
ITM	<0.0001	NS	NS	<0.0001	NS	0,0137	
Nakon 6 mj.							
Tjelesna težina	<0.0001	NS	0,0007	<0.0001	NS	<0.0001	
ITM	<0.0001	NS	0,0009	<0.0001	NS	<0.0001	
SAP	NS			NS			
DAP	0,0072	NS	NS	NS			
GUK	NS			NS			
Kolesterol	NS			NS			

**Tablica 24.** Analiza kovarijanci (ANCOVA) promjena u ovisnosti o baselineu. Usporedba između terapija.

Obilježje	Ovisnost o baselineu	Paralelnost pravaca	Jednakost pravaca
	p	p	p
Nakon 3 mj.			
Tjelesna težina	<0.0001	NS	0,0035
ITM	<0.0001	0,0272	
Nakon 6 mj.			
Tjelesna težina	<0.0001	0,0007	
ITM	<0.0001	0,0004	
SAP	<0.0001	0,0161	
DAP	<0.0001	NS	<0.0001
GUK	<0.0001	<0.0001	
Kolesterol	<0.0001	<0.0001	



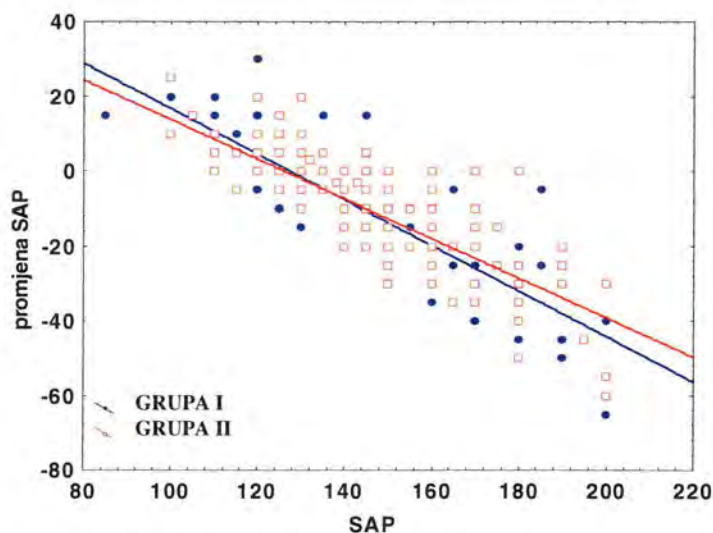
## 4.8 Analiza kovarijance – ovisnost o početnim vrijednostima

Analiza promjene varijable u ovisnosti o njenoj početnoj vrijednosti prikazana je u Tablici 24 i 25. Ovisnost promjene tjelesne težine nakon tri i šest mjeseci već je prikazana u Tablici 21, a ovisnost promjene indeksa tjelesne mase o početnoj vrijednosti indeksa tjelesne mase prikazana je u Tablici 17. Promjena SAP-a značajno ovisi o početnoj vrijednosti SAP-a te regresijski pravci dviju terapija nisu paralelni. Za vrijednosti SAP-a od 125 i 145 mm/Hg nema razlike između grupa. Razlika je uočena za vrijednost SAP-a od 165 mm/Hg ( $p=0,0224$ ). To znači da su ispitanici iz Grupe I značajnije smanjili sistolički tlak od Grupe II, ako im je SAP na početku terapije bio iznad prosjeka (Slika 32). Promjena dijastoličkog krvnog tlaka također ovisi o dijastoličkom tlaku na početku terapije. Regresijski su pravci paralelni i različiti, a ispitanici iz Grupe I imali su nešto veće smanjenje tlaka od ispitanika iz Grupe II (Slika 36). Promjena glukoze u krvi ovisi također o početnim vrijednostima. Regresijski pravci nisu paralelni. Usporedba triju vrijednosti GUK-a pokazuje da nema razlike između terapija za ispitanike koji su imali ispodprosječne vrijednosti GUK-a na početku terapije, dok je smanjenje glukoze u krvi veće u Grupi I za ispitanike koji su imali prosječne i iznadprosječne vrijednosti GUK-a ( $p=0,0168$  za  $GUK=6$  i  $p<0,0001$  za  $GUK=8$ ). I promjena kolesterola ovisi o početnoj vrijednosti. Regresijski pravci nisu paralelni te za prosječne i iznadprosječne vrijednosti kolesterola na početku terapije nema značajne razlike između terapija. Za ispodprosječne početne vrijednosti kolesterola veće smanjenje nakon šest mjeseci imaju polaznici Grupe II ( $p=0,0014$  za kolesterol=6,2).

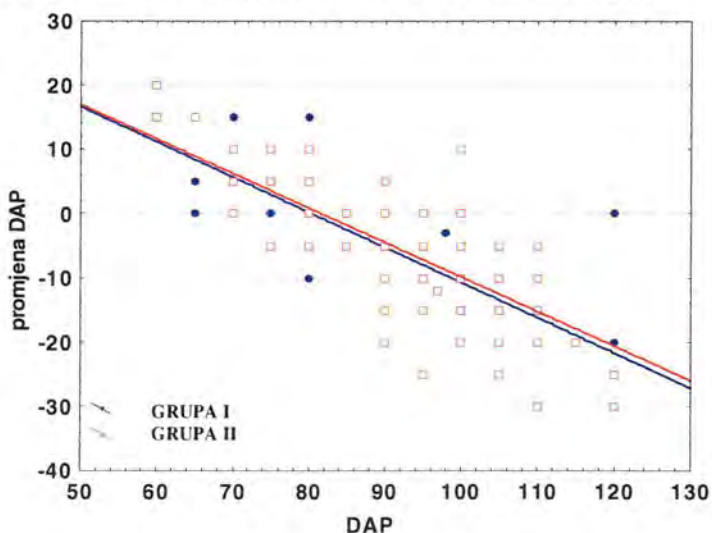
**Tablica 25.** Analiza kovarijanci (ANCOVA) promjena u ovisnosti o baselineu. Usporedba između terapija. Usporedba za različite vrijednosti baselineu

Obilježje	Baseline					
	Vrijednost <sub>1</sub>	p <sub>1</sub>	Vrijednost <sub>2</sub>	p <sub>2</sub>	Vrijednost <sub>3</sub>	p <sub>3</sub>
Nakon 3 mj.						
Tjelesna težina						
ITM	27	NS	32	0,0004	37	<0.0001
Nakon 6 mj.						
Tjelesna težina	75	0,0111	90	<0.0001	105	<0.0001
ITM	27	0,0058	32	<0.0001	37	<0.0001
SAP	125	NS	145	NS	165	0,0224
DAP						
GUK	4	NS	6	0,0168	8	<0.0001
Kolesterol	4,6	0,0014	5,4	NS	6,2	NS

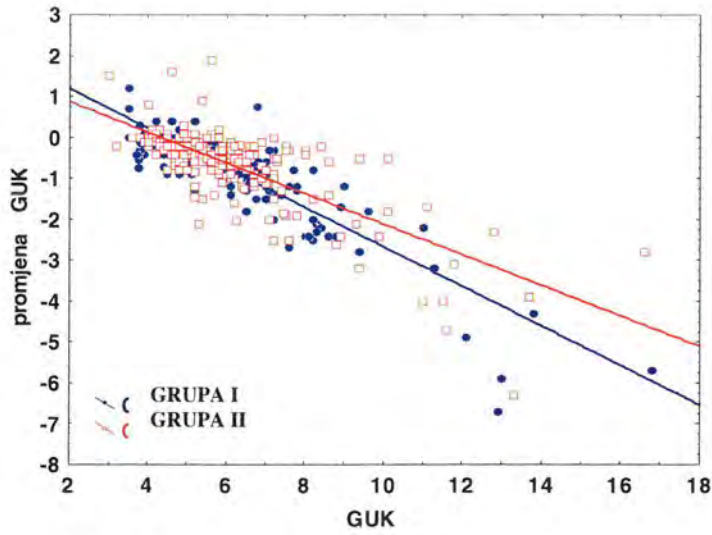
**Slika 32.** Analiza kovarijance. Promjena sistoličkog krvnog tlaka (SAP) nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o sistoličkom krvnom tlaku na početku terapije.



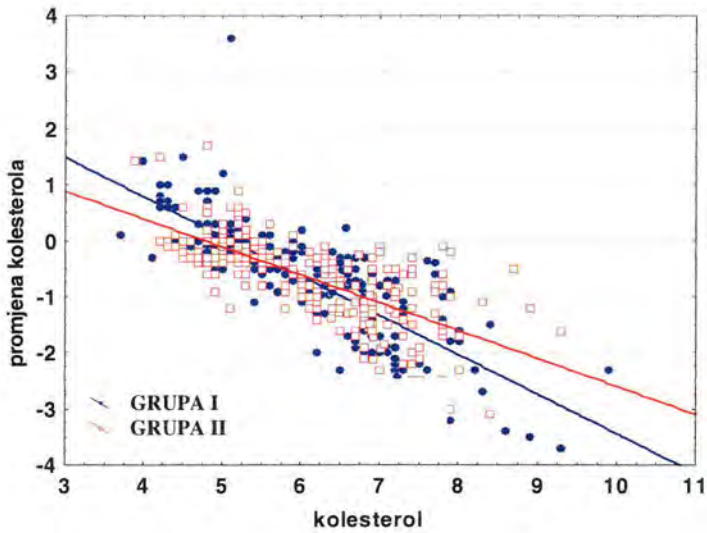
**Slika 33.** Analiza kovarijance. Promjena dijastoličkog krvnog tlaka (DAP) nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o dijastoličkom krvnom tlaku na početku terapije.



**Slika 34.** Analiza kovarijance. Promjena glukoze u krvi (GUK) nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o glukozi u krvi na početku terapije.



**Slika 35.** Analiza kovarijance. Promjena kolesterola nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o kolesterolu na početku terapije.





## 4.9 Analiza kovarijance – usporedba muškaraca i žena

Na kraju su uspoređeni muški i ženski ispitanici. Analizirana je ovisnost varijabli o indeksu tjelesne mase (Tablice 26 i 27, Slike 36-40).

**Tablica 26.** Analiza kovarijanci (ANCOVA) promjena u ovisnosti o ITM-u. Usporedba između spolova.

Obilježje	Ovisnost	Paralelnost	Jednakost
	o baselineu	pravaca	pravaca
	p	p	p
Nakon 3 mj.			
Tjelesna težina	<0.0001	0,0094	
ITM	<0.0001	0,0267	
Nakon 6 mj.			
Tjelesna težina	<0.0001	0,0003	
ITM	<0.0001	0,0013	
SAP	0,0139	NS	NS
DAP	<0.0001	NS	NS
GUK	<0.0001	NS	<0.0001
Kolesterol	NS		

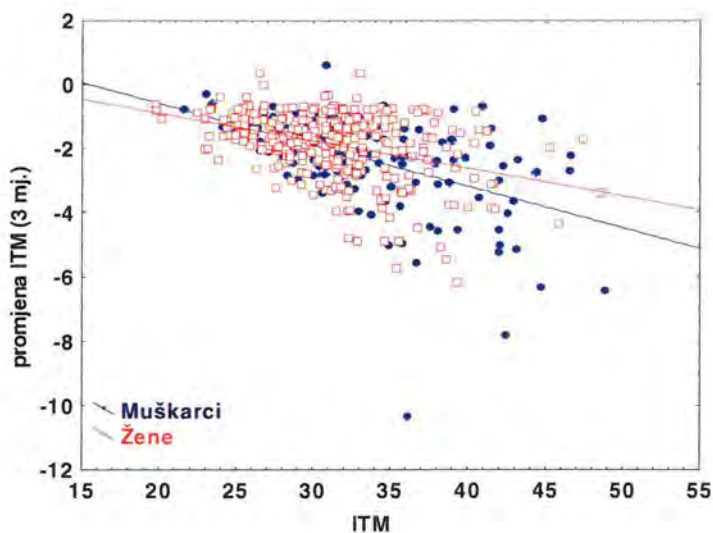
**Tablica 27.** Analiza kovarijanci (ANCOVA) promjena u ovisnosti o ITM-u. Usporedba između spolova. Usporedba za različite vrijednosti ITM-a

Obilježje	ITM		
	27	32	37
Nakon 3 mj.			
Tjelesna težina	NS	<0.0001	<0.0001
ITM	NS	0,0352	0,0020
Nakon 6 mj.			
Tjelesna težina	NS	<0.0001	<0.0001
ITM	NS	NS	0,0003
SAP	-	-	-
DAP	-	-	-
GUK	-	-	-
Kolesterol	-	-	-

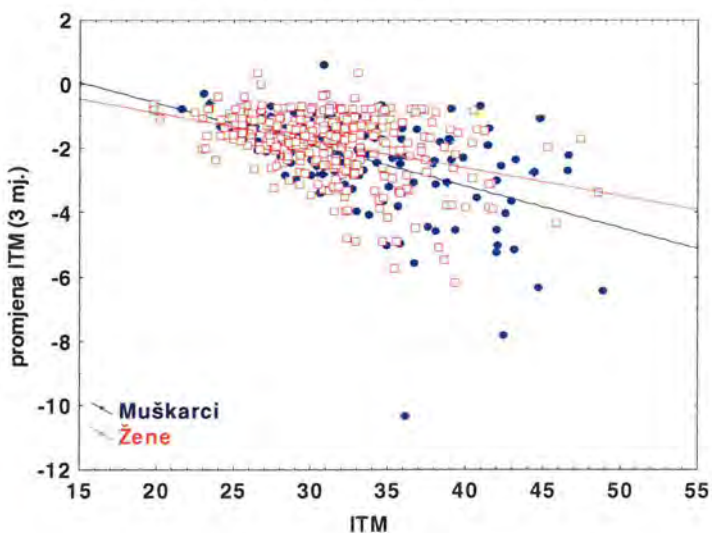
Kao i prilikom usporedbe terapija, promjene svih varijabli, osim kolesterola, ovise o početnom indeksu tjelesne mase. Regresijski pravci za promjenu tjelesne težine i indeksa tjelesne mase nakon tri i šest mjeseci razlikuju se te nisu paralelni. Za ispodprosječne vrijednosti ITM-a nema značajne razlike u smanjenju tjelesne težine i indeksa tjelesne težine između muškaraca i žena. Za prosječne i iznadprosječne vrijednosti ITM-a na početku terapije

muškarci su znatno više smanjili tjelesnu težinu i ITM nakon tri i šest mjeseci nego žene. Izuzetak je smanjenje indeksa tjelesne težine nakon šest mjeseci za prosječne vrijednosti ITM-a ako nije bilo razlike između muškaraca i žena. Regresijski pravci za SAP i DAP ne razlikuju se između grupa muških i ženskih ispitanika, dok su regresijski pravci za GUK paralelni i različiti, što pokazuje da su muškarci znatno više smanjili kolesterol u krvi od žena (Slika 40).

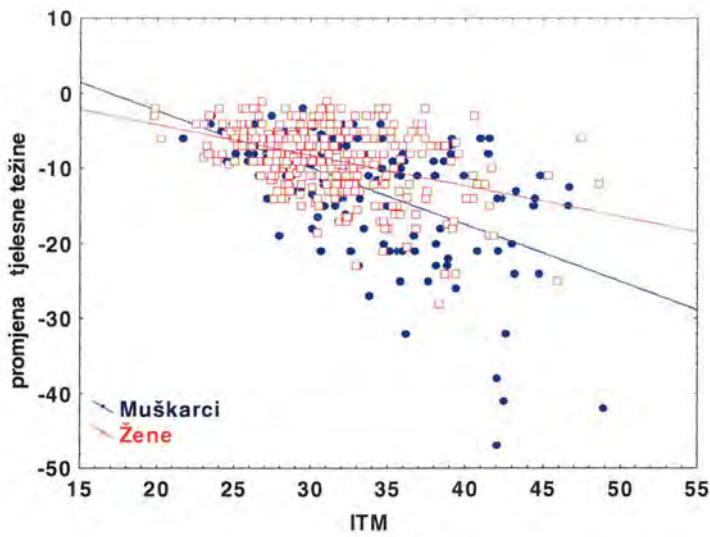
**Slika 36.** Analiza kovarijance. Promjena tjelesne težine nakon 3 mjeseca, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije. Usporedba spolova.



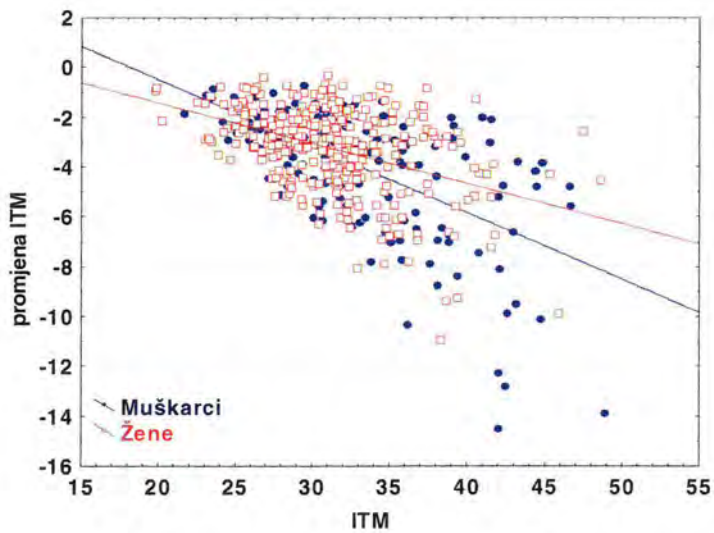
**Slika 37.** Analiza kovarijance. Promjena indeksa tjelesne mase nakon 3 mjeseca, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije. Usporedba spolova.



**Slika 38.** Analiza kovarijance. Promjena tjelesne težine nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije. Usporedba spolova.

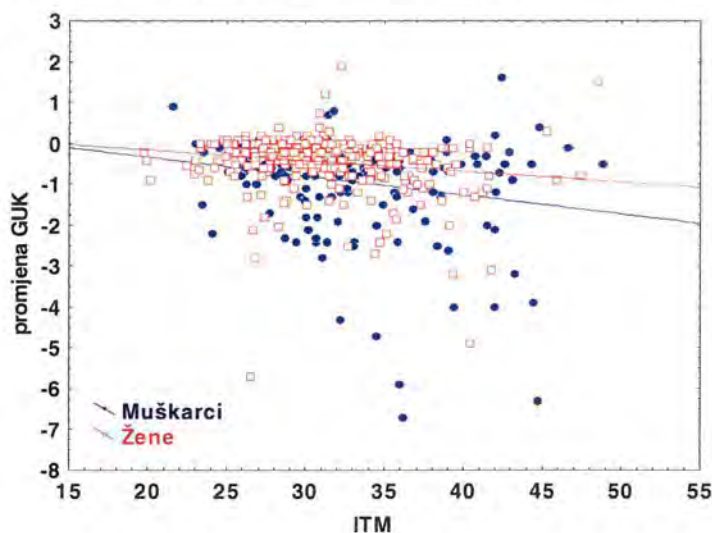


**Slika 39.** Analiza kovarijance. Promjena indeksa tjelesne mase nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije. Usporedba spolova.





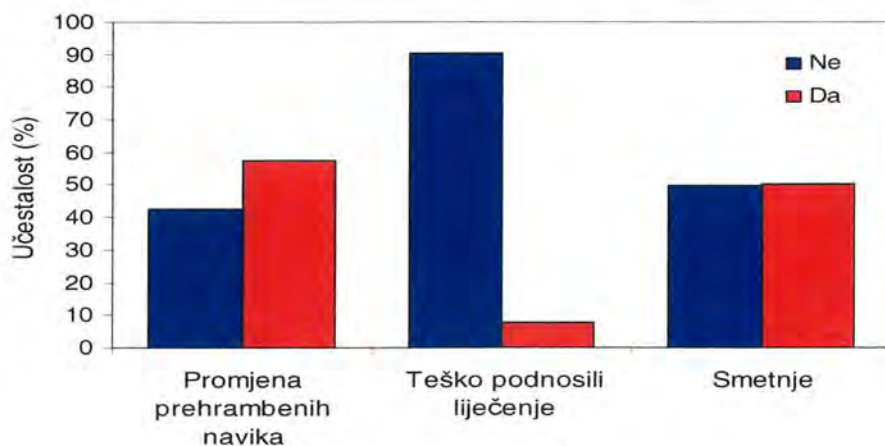
**Slika 40.** Analiza kovarijance. Promjena glukoze u krvi (GUK) nakon 6 mjeseci, u ovisnosti o ITM-u na početku terapije. Usporedba spolova.



#### 4.10 Zadovoljstvo ispitanika programom mršavljenja

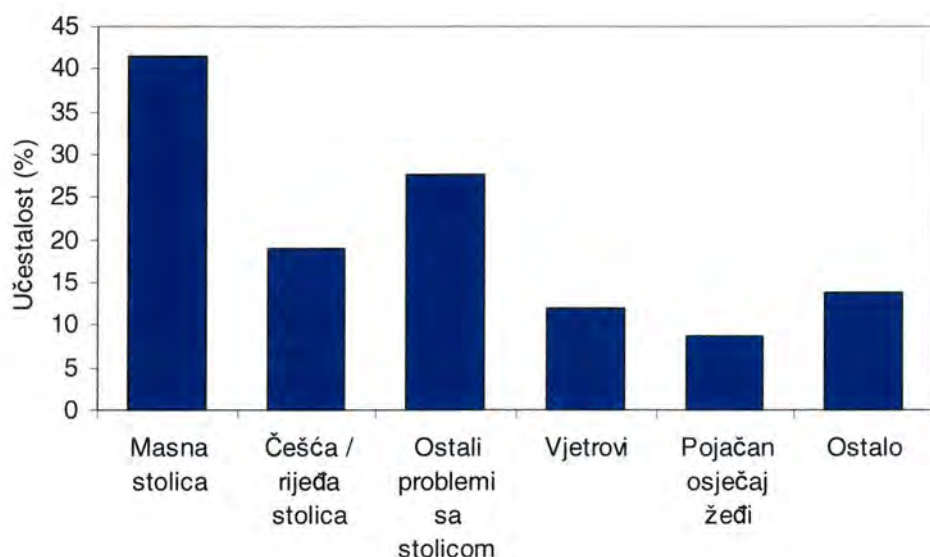
Poseban cilj istraživanja bio je utvrditi zadovoljstvo sudionika programa lijekom orlistat, rezultatima mršavljenja i održavanjem tjelesne težine nakon aktivnog sudjelovanja u programu, te mršavljenjem u grupi (Slike 41-46). Dok su uzimali orlistat 42,6% ispitanika u obje grupe je promijenilo prehrambene navike. Samo 9 ispitanika (7,8%) je teško podnosilo liječenje. Smetnje tijekom uzimanja orlistata imalo je 50,4% ispitanika.

**Slika 41.** Promjena prehrambenih navika, podnošenje liječenja i nuspojave



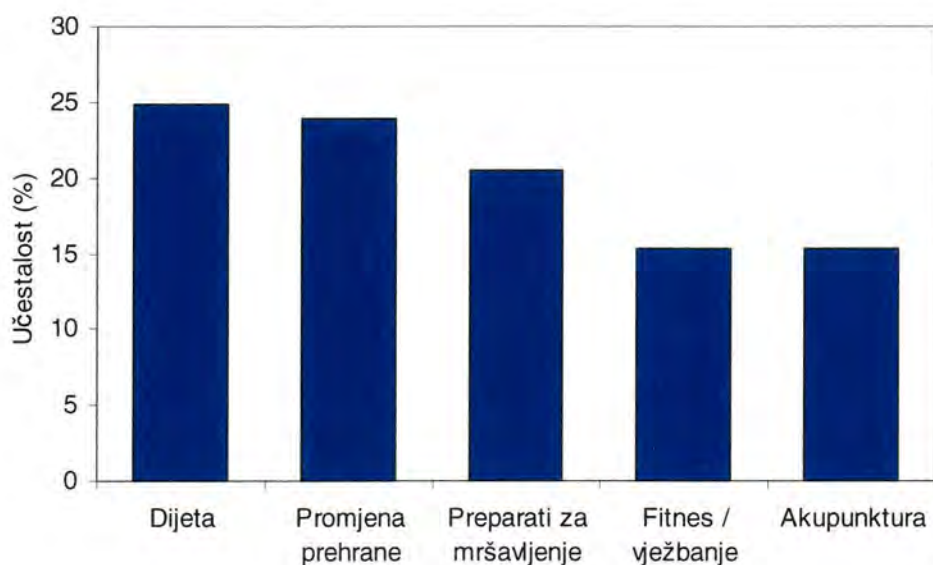
Najčešće se radilo o smetnjama vezanim za stolicu (u 41,4% slučajeva ispitanici su se žalili na masnu stolicu, u 19,0% slučajeva na češću ili rijedju stolicu te u 27,6% slučajeva na druge probleme sa stolicom).

**Slika 42.** Smetnje tijekom uzimanja orlistata



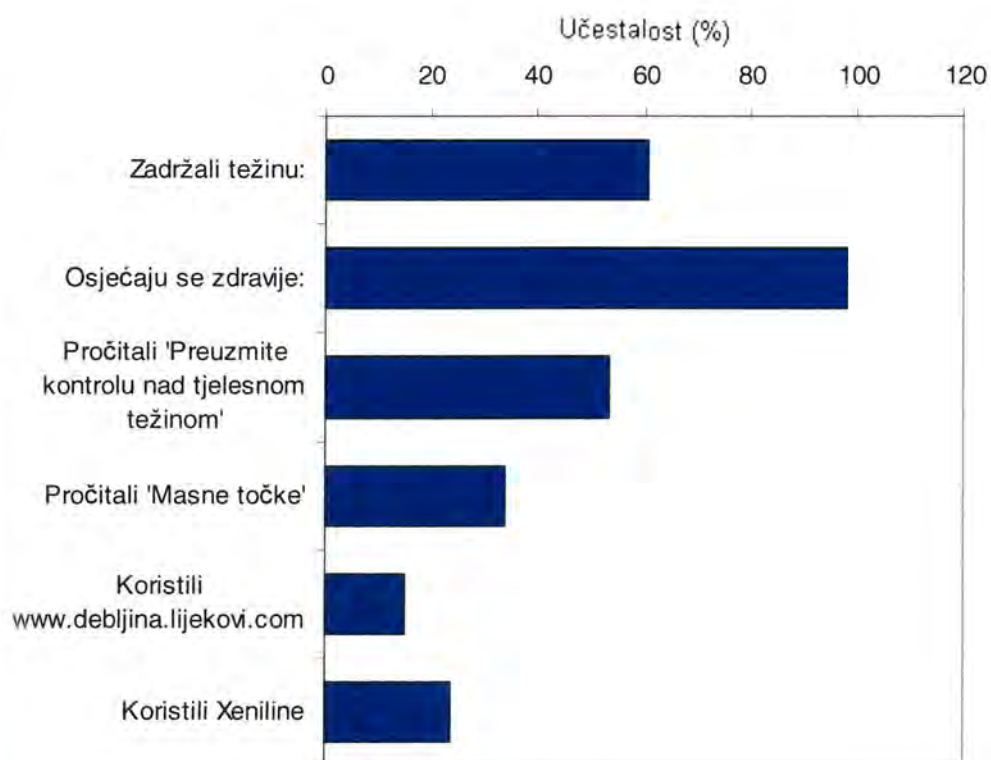
Skoro svi ispitanici (95,7%) su i prije terapije orlistatom pokušali smršavjeti; najčešće pomoću dijeta (24,9%) i promjene prehrane (20,7%).

**Slika 43.** Načini mršavljenja prije primjene orlistata



U usporedbi prijašnjih pokušaja liječenja debljine, većina svih ispitanika prednost daju orlistatu. Njih 20,7% nije odgovorilo na pitanje o usporedbi; 25,2% ispitanika izjavilo je da se terapije ne mogu usporediti, dok je 21,6% izjavilo da je orlistat uspješniji te da se sa njime normalno jede (16,2%), odnosno da se ne muče dijetom. Nakon prestanka uzimanja orlistata 60,4% ispitanika obje grupe je zadržalo postignutu težinu. Čak 98,1% ispitanika je izjavilo da se, nakon što su smršavjeli, osjećaju zdravijim.

**Slika 44.** Udio ispitanika koji su zadržali težinu nakon prestanka terapije orlistatom, udio ispitanika koji se osjećaju zdravije nakon što su smršavili, korištenje dodatnih programa

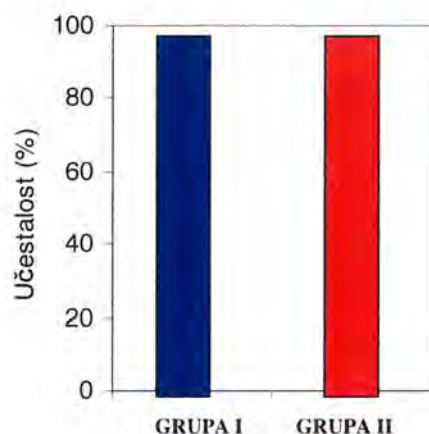
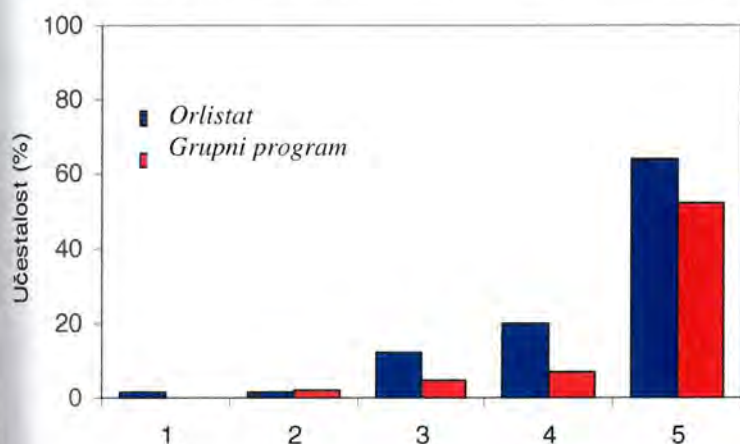


Nešto više od polovice ispitanika (53,5%) je pročitalo knjižicu 'Preuzmite kontrolu nad tjelesnom težinom' dok je knjižicu 'Masne točke' pročitalo trećina ispitanika (33,9%). Manji dio ispitanika (15,0%) je koristilo web stranicu [www.debljina.lijekovi.com](http://www.debljina.lijekovi.com) dok ih je oko četvrtine (23,6%) koristilo Xeniline telefonske savjete.



Ispitanici su terapiji orlistatom (individualni program) i programu rada u grupi dali visoke ocjene. Čak 89,4% ispitanika je terapiju orlistatom ocijenilo s ocjenom 4 ili 5, dok je s ovim ocjenama program rada u grupi ocijenjen u 83,8% posto slučajeva. Nakon terapije orlistatom, muškarci su češće zadržavali postignutu težinu (70,6% u odnosu na 58,3% kod žena). Terapiju orlistatom žene su ocijenile nešto višom ocjenom (u prosjeku s 4,45) nego muškarci (u prosjeku 4,30). Program rada u grupi i žene i muškarci su ocijenili podjednako.

**Slika 45.** Ocjena terapije orlistatom i programom rada u grupi **Slika 46.** Preporuka programa



Skoro svi ispitanici bi svojim prijateljima preporučili terapiju orlistatom (96,5%) i grupni program Škole zdravog mršavljenja (96,0%).

*RASPRAVA*



## 5. RASPRAVA

Prikazano istraživanje pokušalo je kroz primijenjeni program liječenja debljine dati putokaz u budućoj organizaciji liječenja, ali i prevenciji pretilosti i razvoja komplikacija koje su povezane s pretilosti, posebno kardiovaskularnih. Prema nekim podacima, 20% stanovništva neprestano se nalazi na raznovrsnim dijetama i pokušava smršavjeti. Na žalost, često sve ostaje samo na neuspjelim pokušajima. U stvaranju učinkovite strategije liječenja pretilosti potrebno je razraditi sve detalje, od dijagnoze i utvrđivanja razloga pretilosti do učinkovite terapije i promjena životnih navika.<sup>186-196</sup> Poseban problem koji se javlja na samom početku jest motiviranje pretilih osoba da započnu liječenje, uz naglasak da debljina nije primarno estetski, već zdravstveni problem. U ovom istraživanju pokazalo se da kvalitetan i uvjerljiv pristup liječnika pretilim osobama ima nemjerljivu ulogu u njihovoj motivaciji da se liječe. Dokaz je tome i da su se za rad u grupi u pravilu opredijelili ispitanici veće tjelesne težine, što dodatno upozorava na potrebu da se u procesu mršavljenja debelim osobama pruži podrška okoline u kojoj žive: obitelji, prijatelja, kolega na poslu.

U literaturi se mogu pronaći razne novije studije koje se bave problemom debljine. Sve one ukazuju na važnost liječenja debljine u smanjenju komplikacija, prije svega dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Veliki doprinos u boljem razumijevanju učinkovitosti i sigurnosti suvremene farmakoterapije u liječenju pretilosti daje sveobuhvatna meta-analiza farmakološkog liječenja pretilosti, u kojoj su autori analizirali identificirane ažurirane meta-analize sibutramina, fentermina i dietilpropiona.<sup>197</sup> Autori su do detalja ocijenili 50 ispitivanja orlistata, 13 ispitivanja fluoksetina, 5 studija bupropiona, 9 istraživanja topiramata i po jednu studiju sertralina i zonisamida. U pretraživanju su pronađena 1103 članka. U 1064 pregledanih članka prikazane su ažurirane meta-analize sibutramina, fentermina i

dietilpropiona te 78 medicinskih istraživanja sertralina, zonisamida, orlistata, bupropiona, topiramata i fluoksetina. Budući je u istraživanju u ovom radu praćen orlistat, a u Hrvatskoj su za liječenje debljine registrirani samo orlistat i sibutramin, nije od interesa za ovu raspravu analiza ostalih lijekova koje su autori pratili, već navodimo samo zapažanja glede dva spomenuta lijeka. Ako se analizira učinkovitost lijekova, autori meta-analize za sibutramin navode da su obuhvaćena randomizirana kontrolirana istraživanja u kojima su procjenjivani odrasli sudionici u dobi od 18 ili više godina čiji indeks tjelesne mase iznosi 25 ili više, a koji su izgubili težinu i bili liječeni sibutraminom (10 mg/dnevno do 20 mg/dnevno) barem 8 tjedana. Primarni je rezultat bila prosječna promjena tjelesne težine. Prosječna dob bolesnika obuhvaćenih istraživanjem bila je između 34 i 54 godina. Odrasle osobe oboljele od kardiovaskularnih bolesti uglavnom su bile isključene iz većine primarnih istraživanja. U gotovo svim primarnim istraživanjima bilo je potrebno prilagoditi prehranu, a tjelovježbu i ponašanje trebalo je prilagoditi u otprilike jednoj četvrtini istraživanja. Između 12 istraživanja s rezultatima iz 16. do 24. tjedna autori su naveli gubitak težine u rasponu od 3,4 do 6,0 kg u usporedbi s placeboom, ovisno o načinu provođenja istraživanja. U pet istraživanja čiji su rezultati dobiveni nakon 44 do 54 tjedna, prosječna je razlika u smanjenju težine iznosila 4,45 kg, zahvaljujući sibutraminu. Što se tiče ostalih pregledanih rezultata, autori nisu otkrili dokaz da sibutramin smanjuje smrtnost ili stopu obolijevanja od bolesti povezanih s pretilošću. Rezultati vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka varirali su, i u nekim je istraživanjima prijavljeno malo sniženje, a u drugim istraživanjima malo povišenje tlaka. Razine glukoze natašte u krvi te razina hemoglobina A1c u bolesnika liječenih sibutraminom lagano su se smanjivale, ali nisu primijećeni dosljedni učinci na rezultate kolesterola ili lipida. U analizi nuspojava nisu uočena istraživanja tijekom kojih su sudionici preminuli, ali analiza je pokazala da je u bolesnika koji uzimaju sibutramin puls konzistentno povišen za otprilike 4 otkucaja/min. Ovaj sustavni pregled i meta-analiza utvrdili su da je u svakom promatranom

vremenskom razdoblju sibutramin, u kombinaciji s promjenama načina života, učinkovitiji za smanjenje težine bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih bolesnika od placeba kombiniranog s promjenama načina života. U skupini bolesnika liječenih sibutraminom tijekom godine dana gubitak težine bio je prosječno veći za 4,5 kg, a bolesnici koji su uzimali sibutramin imali su 20 do 30% veću mogućnost za gubitak barem 5% tjelesne težine u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo. Autori su zaključili da je liječenje sibutraminom povezano s malim povišenjima pulsa i krvnog tlaka, jako malim poboljšanjem glikemijske kontrole među osobama oboljelim od šećerne bolesti, te (na temelju najduljih i najkvalitetnijih istraživanja) malim povećanjima razine HDL kolesterola i triglicerida. Učinkovitost i sigurnost za liječenje u trajanju duljem od 2 godine nije poznata. Iako tijekom randomiziranih kontroliranih istraživanja sibutramina nisu prijavljene teške nuspojave autori ukazuje da bi stopa teških nuspojava mogla biti i do 1,5 na 1000. Kad je riječ o orlistatu u predmetnoj meta-analizi pretraživanje literature otkrilo je 29 ispitivanja orlistata koja su uzeta u obzir u meta-analizi. U tim je ispitivanjima prosječna starosna dob bolesnika bila 48 godina. Prema spolu 73% činile su žene, a prosječan ITM iznosio je 36,7. U svih 29 ispitivanja bilo je potrebno prilagoditi prehranu. U 39% ispitivanja bolesnici su educirani te im je pružena bihevioralna i psihosocijalna podrška, a u 18% ispitivanja uključena je i tjelovježba. U skladu s meta-analizom sibutramina, za analizu su stratificirani podaci prema trajanju liječenja. Identificirano je 12 istraživanja koja navode rezultate šestomjesečnog liječenja. Prikupljena procjena nasumičnih učinaka prosječne vrijednosti gubitka težine za bolesnike liječene orlistatom naspram bolesnika liječenih placebom iznosila je 2,59 kg (1,74 do 3,46 kg). Ukupan gubitak težine u bolesnika liječenih orlistatom iznosio je 5,39 kg. U 22 rada publicirani su rezultati jednogodišnjeg istraživanja. Prikupljena procjena nasumičnih učinaka prosječne vrijednosti gubitka težine za bolesnike liječene orlistatom u odnosu na bolesnike liječene placebom iznosila je 2,89 kg (2,27 do 3,51 kg). Ukupan gubitak težine u bolesnika

liječenih orlistatom iznosio je 8,13 kg. Autori su analizirali nuspojave opisane u svih 29 istraživanja. U svojim rezultatima pokazuju povećan broj slučajeva proljeva, nadutosti i vjetrova, boli u trbuhu i dispepsije. Zaključak je autora da analizirani podaci ukazuju da orlistat uzrokuje klinički značajne nuspojave vezane uz probavni trakt. Pokušali su utvrditi je li se s vremenom smanjio broj osoba koje prijavljuju nuspojave, ali kako je njihova strategija pretraživanja eliminirala ispitivanja u trajanju kraćem od 6 mjeseci, mogli su procijeniti razlikuju li se nuspojave koje su se pojavile u razdoblju između 6 i 12 mjeseci. Razlika nije utvrđena.

U literaturi se lijekovi za liječenje debljine uspoređuju u pravilu sa placebo i objavljeno je samo jedno ispitivanje koje je izravno uspoređivalo lijekove za mršavljenje.<sup>198</sup> Ovo ispitivanje obuhvatilo je 150 žena koje su nasumično odabrane za liječenje sibutraminom, orlistatom ili metforminom. Tijekom 6 mjeseci, sve 3 skupine prijavile su statistički i klinički značajan gubitak težine od oko 8 do 13 kg. Skupina liječena sibutraminom izgubila je između 4 i 5 kg više od ostalih skupina – razlika koju su autori prijavili kao statistički značajnu (ali se u članku ne nalazi dovoljno podataka da bi se ove tvrdnje provjerile). Dodatna analiza rezultata za svaki pojedini lijek (uspoređen s placebo) ne podupire hipotezu da je jedan lijek učinkovitiji od drugog, jer razlika među lijekovima u placebo korigiranom prosječnom gubitku tjelesne težine tijekom godine dana iznosi samo 1 do 2 kg. Osim toga, niti jedan od ovih lijekova nije pomogao pri značajnijem gubitku tjelesne težine - prosječan gubitak težine korigiran pomoću placeba za sve je lijekove u razdoblju od godine dana bio manji od 5 kg. Ukupan gubitak težine tijekom godine dana bio je veći – do 8,0 kg. Međutim, čak i umjereni gubitak težine (5% ukupne tjelesne mase) može značajno utjecati na faktore rizika vezane uz pretilost i loše zdravstveno stanje (šećerna bolest tipa 2, hipertenzija i ostalo). Profili nuspojava varirali su u odnosu na primijenjeni lijek.



U zaključku svoje rasprave autori prethodno spomenute meta-analize farmakoterapije pretilosti smatraju da su podaci iz randomiziranih kontroliranih istraživanja dovoljni za donošenje zaključka kako sibutramin, orlistat, fentermin, vjerojatno dietilpropion, moguće fluoksetin, bupropion i topirammat omogućuju gubitak tjelesne težine tijekom najmanje 6 mjeseci, i to kad se primjenjuju zajedno s preporučenom dijetom (i drugim bihevioralnim intervencijama i tjelovježbom).<sup>197</sup> Ovim lijekovima može se pripisati pomoć pri umjerenom gubitku težine (<5 kg u godini dana), ali i ti mali gubici su i dalje klinički značajni. Najčešće ispitivani lijekovi su sibutramin i orlistat. Pored toga što su često ispitivani, pokazali su se efikasnijima i sigurnijima od ostalih lijekova, a i učinci su im dugoročniji, pa zato zaključci o ovim lijekovima imaju jače temelje. Svi poznati lijekovi za liječenje debljine uzrokuju nuspojave koje variraju od lijeka do lijeka. Sibutramin izaziva blago povišenje pulsa i krvnog tlaka; pri korištenju orlistata javljaju se problemi s probavnim sustavom; fentermin izaziva kardiovaskularne i gastrointestinalne nuspojave; fluoksetin izaziva probavne probleme te uznemirenost i nervozu; bupropion izaziva parestezije i nesanicu te utječe na središnji živčani sustav; a topirammat uzrokuje parestezije i promjene u okusu.

Iako je nedavno objavljeno nekoliko novih studija, među kojima i randomizirana kontrolirana istraživanja lijekova za mršavljenje,<sup>199-237</sup> koja se po učinkovitosti terapijskih algoritama ne razlikuju od do sad objavljenih i koja su pokušala odgovoriti na pitanja kako dodatno poboljšati rezultate liječenja debljine, i dalje postoji niz neodgovorenih pitanja u vezi trenutno dostupnih lijekova za liječenje pretilosti. Jedno od tih pitanja je njihov dugoročni utjecaj na zdravlje. Vrlo su rijetka istraživanja koja su procijenila učinke dugotrajnog mršavljenja na zdravstveni ishod vezan uz pretilost. Istraživanje koje je procijenilo dugoročne posljedice bilo je randomizirano kontrolirano istraživanje orlistata ili placebo, u kombinaciji s



promjenom načina života, u više od 3000 pretilih bolesnika (prosječan ITM, 37 kg/ m<sup>2</sup>), od kojih je 21% bolesnika od početka imalo poremećenu toleranciju glukoze.<sup>205</sup> Nakon 4 godine praćenja, gubitak težine bio je veći u bolesnika koji su liječeni orlistatom nego u onih liječenih placebo. Također, i učestalost pojavljivanja novonastale šećerne bolesti u bolesnika liječenih orlistatom bila je za 37% niža. Iako ograničeno nedostatkom praćenja (liječenje je završilo 52% skupine liječene orlistatom i 34% skupine liječene placebo), ovo istraživanje podržava teoriju da dugoročno liječenje orlistatom može dovesti do gubitka tjelesne težine i pomoći pri sprječavanju zdravstvenih problema vezanih uz pretilost. Još jedno pitanje odnosi se na relativnu učinkovitost, ali na njega nije moguće dati točan odgovor bez dodatnih randomiziranih kontroliranih istraživanja koja uspoređuju različite lijekove. Međutim, pregledani podaci za bolesnike koji su liječeni placebo govore da će, ukoliko se pojave neke statistički značajne razlike, one biti klinički male (razlika od nekoliko kilograma u 12 mjeseci). Dodatno važno pitanje vezano uz učinkovitost jest treba li kombinacija različitih lijekova promovirati veći gubitak težine od pojedinačnih lijekova. Jedno istraživanje koje je kombiniralo orlistat i sibutramin prijavilo je izostanak povećanja gubitka tjelesne težine u odnosu na primjenu samo sibutramina.<sup>206</sup> Četvrto važno pitanje jest hoće li korištenje ovih lijekova u kombinaciji s agresivnijim bihevioralnim liječenjem i propisanom dijetom biti učinkovitije od rezultata dobivenih randomiziranim kontroliranim istraživanjima, u kojima je liječenje propisanom dijetom bilo umjereno. Peto pitanje odnosi se na optimalno trajanje liječenja. U randomiziranom kontroliranom ispitivanju nisu ponudeni konačni odgovori na ova pitanja te su neophodna nova klinička ispitivanja. Neki liječnici vjeruju da će bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom uvijek trebati uzimati lijekove za mršavljenje, čime se prekomjerna tjelesna težina liječi kao kronična bolest, poput hipertenzije. Uzevši u obzir tu mogućnost, neophodne su informacije o dugoročnoj učinkovitosti i sigurnosti (znatno dužoj od 12 mjeseci). Već spomenuto Xendos ispitivanje dokazalo je učinkovitost i

sigurnost liječenja orlistatom u razdoblju od 4 godine, što je za sad najduži period praćenja jednog lijeka za liječenje pretilosti.<sup>205</sup>

Rezultati ovog rada na tragu su prethodno citiranih i ova studija učinaka liječenja pretilosti smanjenjem unosa i apsorpcije masti na čimbenike kardiovaskularnog rizika, pokušava dati odgovor navedenim nedoumicama koje postoje kad govorimo o liječenju debljine. Usporedimo li dobivene rezultate sa prethodno opisanim vidi se da usporedba tjelesne težine, indeksa tjelesne mase, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, glukoze u krvi i lipida na početku i na kraju terapije pokazuje da su se sve vrijednosti u prosjeku znatno smanjile, kako na cijelom skupu ispitanika tako i u skupini ispitanika koji su pohađali grupni program mršavljenja (>10% smanjenje tjelesne težine nakon 6 mjeseci 60%) i u skupini onih koji nisu (>10% smanjenje tjelesne težine nakon 6 mjeseci 33%); smanjenje vrijednosti statistički je značajno i kod muškaraca i kod žena. Time je ispunjen prvi cilj ovog istraživanja, a dobiveni rezultati pokazuju da prikazani program zdravog mršavljenja, utemeljen na smanjenju unosa i apsorpcije masti iz hrane, bez obzira na to provodi li se u grupi ili individualno, daje zdravstveno koristan gubitak suvišnih kilograma od u periodu od tri do šest mjeseci (7,6 -12,2 kg ili 9-13%).

Ispitanici koji su polazili grupni program mršavljenja sve su vrijednosti smanjili više u odnosu na one koji su debljinu liječili individualno. Isto tako, u muškaraca je uočeno veće smanjenje svih vrijednosti nego u žena (u nekoliko iznimnih slučajeva razlike nisu statistički značajne). Iako nisu sve razlike statistički značajne, rezultati potvrđuju i sljedeći cilj – da je program uspješnog liječenja debljine lakše i uspješnije ostvarivati radom u grupi. Promjene tjelesne težine nakon šest mjeseci znatno su veće kod polaznika grupnog načina rada (12, 2 kg ili 13%) u odnosu na individualni (7,6 kg ili 9%), te su znatno veće i kod muškaraca

u odnosu na žene. Usporedba između muškaraca i žena pomoću analize kovarijance ipak je pokazala da za manje vrijednosti indeksa tjelesne mase razlika u smanjenju težine između muškaraca i žena nije statistički značajna, ali za srednje i veće jest. I usporedba promjene tjelesne težine nakon tri mjeseca prati taj trend, no zbog manjeg je smanjenja težine i razlika između grupa manja pa nema razlike između grupa za manje vrijednosti ITM-a, a kod muškaraca nema statistički značajne razlike između te dvije terapije.

Rezultati usporedbe promjene indeksa tjelesne mase gotovo su jednaki rezultatima usporedbe promjene težine. Smanjenje tlaka na cjelokupnom uzorku iznose 9 % (SAP 9,7 mmHg, DAP 3,7 mmHg) što je statistički značajno, iako promjene sistoličkog i dijastoličkog tlaka nisu značajno različite između terapijskih grupa, niti između muškaraca i žena. Uočeno je da razlike ovise o tlaku na početku terapije. Ispitanici iz Grupe I (individualni program) koji su imali veće početne vrijednosti sistoličkog tlaka znatno su više smanjili sistolički krvni tlak od ispitanika iz Grupe II (grupni program). Također, ispitanici iz Grupe I znatno su više smanjili i dijastolički krvni tlak nego ispitanici iz Grupe II koji su imali isti početni dijastolički tlak.

Muškarci su znatno više smanjili glukozu u krvi (0,9 mmol/L vs. 0,5 mmol/L;  $p < 0,001$ ), dok razlika u smanjenju glukoze između terapija nije značajna. Međutim, značajna je razlika u smanjenju glukoze za srednje i veće početne vrijednosti glukoze u krvi. U tom je slučaju smanjenje veće u grupi koja je uzimala orlistat u individualnom programu liječenja.

Razlika u smanjenju kolesterola uočena je samo u ovisnosti o vrijednostima kolesterola na početku terapije. Budući da su imali veće početne vrijednosti kolesterola, znatno veće

smanjenje imali su polaznici grupne terapije mršavljenja. Ispitanici iz Grupe I imali su malo veće smanjenje tlaka od ispitanika iz Grupe II.

Neliječenjem debljine životni vijek pretile osobe u prosjeku se skraćuje čak devet godina, pa dobiveni rezultati u našem istraživanju ukazuju na njihovu vrijednost u cilju stvaranja jasne strategije liječenja debljine, kao načina ostvarivanja cilja dužeg i kvalitetnijeg života ljudi koji imaju probleme sa povećanom tjelesnom težinom.

Iako su rezultati liječenja analizirani temeljito nakon šest mjeseci, svi ispitanici koji su praćeni i sljedećih šest mjeseci, te anketirani putem telefona ili poštanskog upitnika, pokazali su da navike stečene grupnim radom ili individualnim kontaktom s liječnikom stvaraju dobru osnovu za održavanje postignute tjelesne težine, što je nerijetko i teže ostvariti od gubitka suvišnih kilograma. Odgovori svih ispitanika pokazuju da je rad u grupi vrlo koristan jer međusobna podrška daje veći poticaj za prevladavanje kriznih trenutaka, u kojima se pojavljuje osjećaj da proces gubljenja suvišnih kilograma ne ide dovoljno brzo. Poznato je iz literature da rad u grupi i različiti oblici bihevioralnog pristupa<sup>163,164,166,177</sup> daju dobre rezultate u npr. liječenju pušenja, fobičnih stanja, bulimije i drugih poremećaja jedenja.<sup>194,195</sup> Nekoliko radova pokazalo je uspjeh i u liječenju debljine,<sup>217,218</sup> što se potvrdilo i u našem slučaju. Daljnja istraživanja trebaju potvrditi taj bihevioralni pristup i grupni rad u liječenju debljine kao dodatnu vrijednost klasičnim oblicima terapije. Rezultati i iskustva našeg programa zdravog mršavljenja potvrđuju potrebu da se organizaciji liječenja debljine pristupi postupno, s ciljevima koji su realni i koji se povećavaju svaka tri mjeseca, da se pacijenti ne bi razočarali zbog nerealnih očekivanja ili da se ne pojavi jo-jo efekt zbog prebrzog mršavljenja. Opće zdravstveno stanje svih ispitanika potvrda je važnosti mršavljenja jer su svi koji su

izgubili 5 - 10% i više od početne tjelesne težine izjavili da se osjećaju zdravije nego prije, a to su potvrdile i vrijednosti krvnog tlaka, lipidemije i glikemije, koje su se normalizirale.

Prema tome, smanjeni unos i apsorpcija masti hranom ostvareni dijetalnim režimom s kalorijskom redukcijom od samo 20% primjenom inhibitora lipaze orlistata doveli su ne samo do smanjenja tjelesne težine, već i do popratne normalizacije krvnog tlaka, lipidemije i glikemije, poznatih čimbenika kardiovaskularnog rizika, što dugoročno smanjuje rizik tih ljudi za razvoj kardiovaskularnih bolesti i drugih kliničkih komplikacija u vezi s debljinom. Uz navedene mjere, osobito se korisnim pokazao bihevioralni pristup, koji je svima olakšao proces mršavljenja i prevladavanje kriznih situacija tijekom programa, ali i nakon prestanka aktivnog sudjelovanja u njemu. Važno je naglasiti da su nuspojave primjene orlistata, prije svega gastrointestinalne (proljevaste stolice), bile rijetke i da su pomogle u usvajanju zdravije prehrane s manje masnoća.

Dobiveni rezultati u ovom istraživanju na tragu su drugih studija koje su u svijetu provodili razni autori s ciljem da pronađu najbolje terapijske mogućnosti u prevenciji i liječenju debljine te svih komplikacija, a osobito kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa. Nema dileme da je predloženi pristup u liječenju debljine djelotvoran, siguran i farmakoekonomski opravdan, a rezultati studija iz drugih zemalja pokazuju da korekcija povećane tjelesne težine, opsega struka, ITM-a, glikemije i lipidemije znači siguran put u otklanjanje čimbenika kardiovaskularnog rizika.

Liječenje debljine ima i ulogu prevencije, što je naročito vidljivo u nekoliko puta spominjanoj Xendos studiji, posebno u nedostatku rezultata drugih dugoročnih studija liječenja debljine.<sup>205</sup>

Radi se o svojevrsnoj prekretnici u prevenciji razvoja dijabetesa tipa 2 i smanjenju čimbenika



kardiovaskularnog rizika u pretilih osoba. Prema nedavno donesenoj preporuci Američke udruge za dijabetes (ADA) i Nacionalnog instituta za dijabetes, bolesti probavnog i urološkog trakta (NIDDK), smanjenje tjelesne težine promjenom životnih navika sprječava ili odgoda razvoj dijabetesa tipa 2. Cilj ispitivanja XENDOS (Xenical u prevenciji dijabetesa kod pretilih osoba) bio je istražiti učinak kombiniranog djelovanja lijeka za kontrolu tjelesne težine (orlistat) i promjene životnih navika u prevenciji razvoja dijabetesa tipa 2 u periodu od četiri godine, u usporedbi s učinkom koje ima samo promjena životnih navika. Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano prospektivno ispitivanje provedeno je u 22 centra diljem Švedske. U ispitivanje su bile uključene 3304 pretila osobe (indeks tjelesne mase  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) u dobi od 30 do 60 godina s normalnom ili poremećenom tolerancijom glukoze. Glavni ciljevi ispitivanja bili su praćenje razvoja dijabetesa tipa 2 i promjene tjelesne težine. U grupi ispitanika na terapiji orlistatom uz istovremenu promjenu životnih navika tijekom četiri godine došlo je do znatno većeg gubitka tjelesne težine i smanjenja učestalosti razvoja dijabetesa tipa 2 u usporedbi s grupom ispitanika na placebo koji su promijenili životne navike. Orlistat uz istovremenu promjenu životnih navika znatno i trajno smanjuje pojavu čimbenika kardiovaskularnog rizika kao što su povišeni krvni tlak i povišena razina masnoća u krvi. Upravo na tom tragu vidi se značaj i našeg istraživanja, koje je željelo ukazati da program škole zdravog mršavljenja može utjecati na korekciju čimbenika kardiovaskularnog rizika.

Rastući problem debljine u dječjoj dobi potaknuo je istraživanje mogućnosti liječenja orlistatom. Rezultati ispitivanja primjene orlistata, objavljeni nedavno, pokazuju da je primjena orlistata znatno djelotvornija u smanjenju prekomjerne težine adolescenata nego je to moguće postići samo promjenom životnih navika.<sup>211</sup> U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju sudjelovalo je 539 adolescenata u dobi od 12 do 16 godina. Cilj je bio ispitati

djelotvornost i sigurnost primjene orlistata u kombinaciji s promjenom životnih navika (blaga hipokalorijska dijeta, umjerena tjelesna aktivnost) na smanjenje tjelesne težine, u usporedbi sa samo promjenom životnih navika. Dakle, pratila se slična praksa liječanja debljine kao u našem istraživanju. Ispitivanje je pokazalo da su adolescenti liječeni orlistatom uz promjenu životnih navika u odnosu na grupu koja nije dobivala lijek imali znatno veće smanjenje količine masnog tkiva (-2,4 kg u odnosu na 0,38 kg), znatno veće smanjenje opsega struka (- 2,39% u usporedbi s 0,87%) te znatno veće smanjenje indeksa tjelesne mase, ITM  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  (27% u usporedbi sa 16% i 13,3% u usporedbi s 4,5%). To je ohrabrujuća vijest za liječnike, roditelje i mlade pretilo ljude koji se bore s prekomjernom težinom. Prekomjerna tjelesna težina u adolescenata može imati dugoročne posljedice na zdravlje, povećavajući rizik od razvoja visokog krvnog tlaka, povišene razine kolesterola te razvoja dijabetesa tipa 2. Dodatno, debljina u djece i adolescenata izravno je povezana s ranijim mortalitetom u odrasloj dobi. Debljina je bolest koja poprima razmjere epidemije i u tom uzrastu, a već sada ona je najčešći problem u adolescenata razvijenog svijeta.<sup>214</sup> Nova saznanja izravno potvrđuju djelotvornost i sigurnost primjene orlistata u liječenju te vrlo važne grupe bolesnika.<sup>211</sup> Američka udruga za hranu i lijekove (FDA) još je u prosincu 2003. godine dala odobrenje za dopunu upute kojom se orlistat odobrava za liječenje debljine adolescenata u dobi od 12 do 16 godina.

Nekoliko najnovije publiciranih studija<sup>211-237</sup> daje nove dokaze o učinkovitosti i sigurnosti primjene orlistata, značaju većeg uključivanja liječnika opće prakse u liječenje debljine, te farmakoekonomskim aspektima primjene orlistata u liječenju debljine, aspektima koji su bili predmet istraživanja i ovog rada. U Italiji je provedena komparativna evaluacija učinkovitosti i sigurnosti orlistata i sibutramina u liječenju pretilih osoba sa hipertenzijom, koja je pokazala da je orlistat značajno poboljšao nalaze kolesterola, triglicerida i krvnog tlaka, dok je

sibutramin bio uspješan samo u snižavanju trigliceridemije.<sup>219</sup> Cjelovit pregled dugotrajnih studija koje su pratile odnos gubitka suvišnih kilograma i povišeni krvni tlak od 1966. do 2001. godine pokazao je da gubitak 10 kilograma smanjuje i sistolički i dijastolički tlak za 4-6 mmHg.<sup>227</sup> Jedna studija iz Hrvatske pratila je hrvatska iskustva u primjeni sibutramina kod 392 pacijenta kroz 12 tjedana. Kod 92 % pacijenata ostvareno je smanjenje tjelesne težine veće od 5%, a kod 46% veće od 10%. Sistolički tlak smanjen je za 3,39%, a dijastolički za 3,75%. Nuspojave su bile razlog za 4% odustajanja od liječenja, a ukupno su se javile kod 27% pacijenata.<sup>233</sup> Veliko postmarketinško praćenje 15549 pacijenata u Njemačkoj ( najveća studija u uvjetima vanbolničke prakse) je pokazalo prosječno smanjenje tjelesne težine od 10,7 % nakon 7 mjeseci liječenja, te smanjenje svih čimbenika kardiovaskularnog rizika koje je praćeno reduciranjem ili potpunim prestankom uzimanja odgovarajuće terapije za kardiovaskularne probleme prije početka liječenja.<sup>228</sup> U drugim studijama koje su pratile utjecaj orlistata u liječenju debljine na popratne bolesti koje nastaju kao komplikacija debljine dokazan je povoljan utjecaj na korekciju poremećenih vrijednosti HbA1c inzulina, ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida. Svi ti nalazi ukazuju na farmakoekonomske prednosti u liječenju debljine orlistatom, što je posebno praćeno u Irskoj, Švedskoj i Švicarskoj.<sup>229</sup> Analizirani su podaci iz 7 randomiziranih kliničkih studija te je zaključeno da je kod ispitanika čiji je gubitak tjelesne težine bio veći od 5% nakon 12 tjedana u liječenju orlistatom ostvareno prosječno smanjenje tjelesne težine za 8,6%; HbA1c smanjen je za 1,16%, ukupni kolesterol za 5,3% i sistolički tlak za 5,2 mmHg. Prema razrađenom ekonomskom modelu izračunato je da je ušteda prema dobivenim godinama i kvaliteti života znatna i u Švedskoj i Švicarskoj, pa je temeljem toga orlistat postao lijek koji se izdaje na teret zdravstvenog osiguranja u spomenutim državama. U Irskoj su razvili model farmakoekonomske evaluacije na 5 kliničkih studija u koje je uključeno 1386 pacijenata. Model je pokazao da nakon 12 mjeseci terapije orlistatom smanjenje tjelesne težine iznosi

11,6 % u odnosu na 7,9 % u placebo grupi.<sup>230</sup> Pacijenti koji su nakon tri mjeseca izgubili više od 5 % tjelesne težine ostvarili su 15,5% smanjenje na kraju studije. Autori su svojim modelom izračunali da svi oni skraćuju za 0,14 godina vrijeme sa dijabetesom u 11 godišnjem periodu modeliranja u odnosu na one koji nisu smršavili i za 0,07 godina u placebo grupi.

Premda nemamo tako razvijen model za našu studiju, usporedba podataka koji se koriste kao baza izračuna ukazuju da bi sličnu računnicu dobili i mi. Naši rezultati upućuju na to da je proces smanjenja tjelesne težine u organiziranom radu u grupi uspješniji nego farmakoterapija zasebno u individualnom procesu mršavljenja, odnosno da je primjena orlistata u kombinaciji s edukacijom o zdravoj prehrani, psihoterapijskom podrškom te obveznom tjelesnom aktivnošću potencirala učinke orlistata i u konačnici omogućila uspješnije ovladavanje kontrolom tjelesne težine. Rad u grupi stvara pozitivno ozračje uzajamne podrške, koja olakšava usvajanje zdravijih životnih navika i postizanje dugoročne kontrole nad tjelesnom težinom. Učinkovitost orlistata koji smanjenjem apsorpcije masti iz hrane omogućuje smanjenje tjelesne težine, ali i korekciju faktora rizika (povišenih lipida, šećera, krvnog tlaka), uz stjecanje zdravih prehrambenih navika i redovite tjelesne aktivnosti kao temeljnih odrednica Škole zdravog mršavljenja omogućuje stvaranje terapijskog modela za stručan i organiziran pristup u dugoročnom liječenju pretilosti. Budući da je prema već objavljenim rezultatima prosječan gubitak tjelesne težine nakon šest mjeseci iznosio u istraživanjima sa sibutraminom 6,1 do 7,4% ili s orlistatom 8,5 do 10%, naši rezultati (9-13%) pokazuju da jedan takav multidisciplinarni pristup pojačava učinkovitost farmakoterapije, ali (što je osobito bitno) i omogućuje da se nakon prestanka farmakoterapije, zbog novih životnih navika, spriječi ponovno debljanje. Osobito je bitno zadovoljstvo programom i postignutim rezultatima, koje ističu sudionici u ovom istraživanju, jer je to znak da bi prikazani program zdravog mršavljenja mogao biti dugoročno rješenje u liječenju debljine. Izuzetna važnost u



liječenju debljine morala bi se usmjeriti na liječnike obiteljske medicine i ljekarnike. Oni su idealni za osmišljavanje i realizaciju sličnih programa zdravog mršavljenja, jer se ljudi prekomjerne tjelesne težine najčešće obraćaju njima u potrazi za stručnom pomoći u gubitku suvišnih kilograma. Dosad je angažman i jednih i drugih bio preslab, a nerijetko i otežavajući čimbenik u provedbi jedinstvenog algoritma liječenja debljine. Više studija potvrdilo je da upravo takvi programi te farmakoterapija orlistatom u području primarne zdravstvene zaštite ima neprocjenjivu vrijednost za uspješno liječenje debljine i prevenciju razvoja ozbiljnih kliničkih komplikacija, uključujući bez sumnje i kardiovaskularne bolesti.<sup>201 - 204</sup>

Zaključno može se reći da je istraživanje učinaka liječenja pretilosti smanjenjem unosa i apsorpcije masti na čimbenike kardiovaskularnog rizika pokazalo da liječenje debljine putem našeg programa zdravog mršavljenja, koji u sebi objedinjuje pravilnu prehranu i redukciju masnoća, psihološku pomoć, tjelesnu aktivnost i farmakoterapiju orlistatom učinkovit algoritam liječenja debljine. Program omogućuje statistički značajan gubitak tjelesne težine i kad se provodi individualno i u grupi. Budući da je gubitak tjelesne težine ostvaren u grupi veći, osobito za ljude većeg stupnja pretilosti i teže motivacije prikladnije je preporučiti grupne programe rada. Takav oblik liječenja debljine, čiju okosnicu čini farmakoterapija inhibitorima lipaze – orlistatom – pokazao je znatnu učinkovitost, ne samo u redukciji tjelesne težine, već i u korekciji povišenih vrijednosti krvnog tlaka, lipidemije i glikemije. Svi ti čimbenici poznati su kao čimbenici povećanog kardiovaskularnog rizika te se može zaključiti da liječenje debljine smanjenjem unosa i apsorpcije masti iz hrane omogućuje prevenciju kardiovaskularnih komplikacija debljine te na taj način smanjuje morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti. Samim time, program zdravog mršavljenja praćen u ovoj studiji ima i farmakoeкономsku opravdanost, jer uspješnim smanjenjem tjelesne težine dugoročno smanjuje troškove neuspješnog liječenja debljine i njenih komplikacija, broj posjeta liječniku



i broj bolničkih dana te broj lijekova koji se uzimaju za liječenje popratnih pojava vezanih uz debljinu. Također, na ovaj način omogućuje se duži životni i radni vijek ljudi. Istovremeno, što je osobito bitno, povećava se kvaliteta života osoba koje su smršavjele, a to se povoljno odražava i na okolinu u kojoj ta osoba živi. Period od 5 godina u kojem je realizirano ovo istraživanje upućuje na to da je i održavanje postignute tjelesne težine na taj način uspješnije nego u nekim drugim programima mršavljenja. Utjecaj na prevenciju kardiovaskularnih bolesti prema teoretskom modelu i praktičnim nalazima dobivenim praćenjem naših ispitanika, sigurno je ostvaren, ali je za konačnu evaluaciju našeg programa zdravog mršavljenja, utemeljenog na smanjenom unosu i apsorpciji masti iz hrane, nužno nastaviti ovaj, ali i pokrenuti nove, slične projekte koji bi na velikom uzorku i tijekom dužeg razdoblja definitivno potvrdili da takav algoritam liječenja debljine stvara kvalitetnu osnovu za korekciju svih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Na taj način, uključivanjem liječnika obiteljske medicine, ljekarnika te svih ostalih zainteresiranih subjekata, od civilnog društva do zdravstvenih i mirovinskih fondova te državnih ustanova, moguće je pokrenuti projekt prevencije i liječenja debljine, uklanjanja čimbenika nastanka šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti – vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u Hrvatskoj. Početkom 20. stoljeća od srčanožilnih bolesti umiralo je oko 10% pučanstva, da bi na početku 21. stoljeća od tih bolesti u razvijenom svijetu umirao svaki drugi čovjek. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, srčanožilne bolesti glavni su uzrok smrti u svijetu, od kojih godišnje umire 16,6 milijuna ljudi, a od toga 5 milijuna Europljana.<sup>231</sup> Srčane bolesti najčešći su uzrok hospitalizacije u Hrvatskoj. U Hrvatskoj je 2002. godine od srčanih bolesti umrlo oko 26.500 ljudi, od kojih 14.700 žena i 11.900 muškaraca (zanimljivo je da je manje žena bilo hospitalizirano – 37.000 u odnosu na 39.000 muškaraca). U ukupnom mortalitetu srčane bolesti u Hrvatskoj čine 54%, što znači da svaki drugi žitelj Hrvatske umire od srčanožilnih bolesti.<sup>193</sup>

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije, 2020. godine pet glavnih uzroka oboljenja i smrtnosti u svijetu bit će ishemijska bolest srca, cerebrovaskularne bolesti, depresija, rak pluća i prometne nesreće. U svijetu, osobito u razvijenim zapadnim zemljama osjeća se trend zaustavljanja daljnjeg rasta broja kardiovaskularnih bolesnika, dok kod nas još uvijek traje stalni porast i morbiditeta i mortaliteta od tih bolesti.

Stoga je i donesen Nacionalni program prevencije kardiovaskularnih bolesti, koji ima zadatak osobito promicati programe prevencije i promocije zdravlja usvajanjem zdravih načina života: nepušenje, pravilna prehrana, tjelesna aktivnost. Potrebno je poticati projekte koji interdisciplinarnom suradnjom građana, civilnog društva, državne i lokalnih vlasti, te posebno medija poboljšavaju kvalitetu zdravlja i života svih ljudi.

Da bi se smanjili čimbenici kardiovaskularnog rizika, mora se promijeniti pasivni pristup (*pravo na zdravlje*) u aktivni pristup (*odgovornost za zdravlje*). U takvom pristupu osim zdravstvenih ustanova nosioci programa poboljšanja zdravlja postaju svi – od pojedinaca do društvene zajednice. Naime, danas je poznato da postoje tri grupe čimbenika rizika od bolesti srca:

- 1) nepromjenjivi – dob, spol, nasljeđe
- 2) promjenjivi – pušenje, **prehrana, debljina, tjelesna aktivnost**
- 3) socijalni uvjeti i okolina – edukacija, predrasude, posao, kultura, stanovanje, plaća i sl.

Djelovanjem u socijalnom okruženju na promjenjive faktore može se puno učiniti na smanjenju pobola od srčanih bolesti. Epidemija kardiovaskularnih bolesti u linearnoj je korelaciji s brutonacionalnim dohotkom – što je on veći, to je stopa mortaliteta od srčanih

bolesti manja. Tako je ta stopa na 100.000 stanovnika u EU-u oko 50, u istočnoj Europi veća je od 100, a u Hrvatskoj veća od 80. Zanimljivo je da je u kontinentalnom dijelu Hrvatske veća od 100, a u primorskom, pa tako i u Primorsko-goranskoj županiji, manja od 80. Jasno je stoga da nije dovoljan napor liječnika i zdravstvene struke u prevenciji debljine, već je to javnozdravstveni i društveni izazov.

Danas se u medicini sve više koristi pojam izgubljenih godina života, kao pokazatelj važnosti nekog javnozdravstvenog problema. Dva su glavna razloga izgubljenih godina života neoplazme i *upravo* srčane bolesti. U Hrvatskoj je 2004. godine zbog posljedica srčanih bolesti ukupno izgubljeno 81.594 godine života, 38.576 kod muškaraca i 40.730 kod žena.

Debljina prosječno skraćuje život za devet godina, a rezultati ovog istraživanja upućuju na to da pristup smanjenjem unosa i apsorpcije masti hranom, uz zdrave životne navike i farmakoterapiju, smanjuje čimbenike kardiovaskularnog rizika i produžava dužinu života, ali i povećava njegovu kvalitetu.

Svi se slažu da je pretilost postala jedan od glavnih problema društva, poprimivši epidemijske razmjere i izazivajući brojne komplikacije koje smanjuju kvalitetu života i životni vijek te osjetno opterećuju novčane fondove zdravstva. Svjetska iskustva potvrđuju se i u Hrvatskoj – broj hipertoničara i dijabetičara puno je veći među pretilim osobama nego ljudima normalne tjelesne težine. Pretile osobe stvaraju troškove, ne samo zbog liječenja osnovne bolesti i komplikacija, nego i neizravno: češće su na bolovanju i ranije odlaze u invalidsku mirovinu. Velik broj debelih ljudi osjeća se socijalno nesigurnim i odbačenim, pa stvara još veći problem za zajednicu u kojoj živi. Nerijetko se ne shvaća da je pretilost kronična bolest čije je liječenje vjerojatno doživotno te da se pristup takvim bolesnicima ne smije razlikovati od

jasno utvrđenih algoritama u liječenju drugih kroničnih bolesti, npr. hipertenzije. Istovremeno, neučinkovitost u liječenju stvara osjećaj nemoći kod liječnika i bolesnika, ali je nedvosmisleno da kvalitetni programi mogu produžiti i poboljšati kvalitetu života. Rezultati ovog rada daju jasan putokaz u kojem smjeru mora ići izrada i implementacija učinkovite strategije prevencije i liječenja debljine te njenih komplikacija, posebno kardiovaskularnih. Pridržavanje umjerene, nemasne dijeta bogate ugljikohidratima, uz farmakološku potporu ako je ona potrebna, dokazano je u ovom radu, ali i drugim svjetskim studijama, pruža najveću pomoć pretilim osobama da izgube na težini i smanje rizik od kardiovaskularnih bolesti i drugih kliničkih komplikacija opasnih za život. Liječenje utemeljeno na fiziološkim principima pruža najviše šanse za dugoročni uspjeh u vrlo izazovnom, ali nesumnjivo potencijalno rješivom području zdravstvene zaštite. Škole zdravog mršavljenja kao oblik grupne (ali i individualne) terapije i mjesta gdje se uči zdravije i kvalitetnije živjeti predstavljaju realnu mogućnost stručnog i organiziranog pristupa terapiji pretilosti, pa je potrebno nastaviti ovaj projekt kako bi se na statistički značajnom uzorku tijekom dužeg vremenskog perioda ocijenila uspješnost i učinkovitost takvog multidisciplinarnog terapijskog pristupa u liječenju debljine te redukciji čimbenika razvoja šećerne i kardiovaskularnih bolesti. Mnogi liječnici smatraju liječenje pretilosti teškom i uzaludnom borbom, a liječnici obiteljske medicine nedovoljno se uključuju u takve programe. Pretilim pacijentima koji posjećuju klinike za hipertenzivne i kardiološke bolesti redovito se savjetuje gubitak težine, ali često nema velike nade da će savjet prihvatiti i provesti jer im nitko ne nudi konkretnu pomoć u postizanju tog cilja. Ljekarnici više razmišljaju o zaradi nego o kvaliteti preparata za liječenje debljine koje prodaju. HZZO ne priznaje potrebu uvrštenja lijekova za liječenje debljine na svoju listu, iako debljina kao i sve druge bolesti ima svoju šifru po MKB-u. Sve to nameće potrebu stvaranja jedinstvene strategije koja bi dobila i stručnu i javnu podršku za primjenu u svakodnevnoj praksi.

Epidemiološki i eksperimentalni podaci pokazuju da je gubitak težine jedna od najpozitivnijih životnih promjena koju može provesti pacijent s hipertenzijom ili koronarnom bolesti srca. Najvažnija je poruka da pacijenti ne moraju izgubiti sav višak težine da bi smanjili rizik. Dok osobe s ITM-om u granicama normale imaju najmanji kardiovaskularni rizik, čak i vrlo pretila osoba mogu smanjiti rizik gubitkom svega nekoliko kilograma.

Iz tog razloga naglasak zajednice mora biti na edukaciji. Malo će pretilih osoba ostvariti svoj kozmetički ideal, bez obzira na to koliko se trudile izgubiti suvišne kilograme, ali im treba reći da i malo smanjenje težine od 5%-10% produljuje život i poboljšava zdravlje.

Prehrana s manje masnoće, u kombinaciji s odgovarajućim vježbama i umjerenom tjelesnom aktivnošću, osnova je većine programa za smanjenje težine, ali ne smijemo zanemariti ni druge mogućnosti. Postojeća istraživanja o farmakoterapiji i zamjenama hrane otvaraju nove mogućnosti u kontroli pretilosti i nadopunjuju postojeće režime prehrane. Uloga leptina, melanocita, adiponektina i drugi genetski mehanizmi temelj su razvoja novih lijekova, ali dotad je potrebno najučinkovitije primjenjivati trenutačno raspoložive algoritme, koji su i ovim radom pokazali svoju vrijednost. Škole zdravog mršavljenja, kao model, i orlistat, inhibitor lipaze, kao predstavnik farmakoterapijske skupine, prema rezultatima ovog istraživanja i analizi svjetskih studija sličnog tipa nude rješenje za liječenje debljine, ali i prevenciju dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti, jer uz uspješno smanjenje tjelesne težine veće od 10% snižavaju se i povišene vrijednosti krvnog tlaka, lipidemije i glikemije, poznatih čimbenika kardiovaskularnog rizika.



Čak i s realističnim ciljem, kontrola pretilosti nije jednostavna i zahtijeva dugotrajnu predanost liječnika i pacijenta. Mnoge strategije – fiziološke, farmakološke i psihološke – trebale bi se primijeniti. Tijekom tog procesa, koji može trajati cijeli život, važno je zapamtiti da je korist puno veća od mogućih poteškoća. Pacijenti koji izgube na težini neće samo bolje izgledati i bolje se osjećati, nego će i spasiti vlastite živote. Korist od takvih oblika prevencije i liječenja debljine bit će višestruke: za pojedinca, njegovu obitelj, ali i liječnika, zdravstveni sustav i društvenu zajednicu u cjelini.

*ZAKLJUČCI*

## 6. ZAKLJUČCI

Rezultati i rasprava pokazuju da su ostvareni ciljevi istraživanja, te da je potvrđen utjecaj pohađanja šestomjesečnog programa liječenja debljine na čimbenike kardiovaskularnog rizika kod ispitanika na terapiji orlistatom, bez obzira da li je program ostvaren u grupi ili individualno, iako su sva smanjenja statistički značajno veća kod polaznika grupnog programa mršavljenja koji je u sebi uključivao i elemente bihevioralnog pristupa liječenju.

1. Usporedba tjelesne težine, indeksa tjelesne mase, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, glukoze i kolesterola u krvi na početku i na kraju terapije pokazuje da su se sve vrijednosti u prosjeku značajno smanjile ( $p < 0,0001$ ), kako na cijelom skupu ispitanika tako i u skupini ispitanika koji su pohađali individualni program i u skupini onih koji su se opredijelili za grupni program mršavljenja; smanjenje vrijednosti je značajno i kod muškaraca i kod žena ( $p < 0,0001$ ).

2. Nakon tri mjeseca do 5 % tjelesnu težinu smanjilo je 39,7% od ukupnog broja ispitanika (49,4% u prvoj i 30,5 % u drugoj grupi). 5-10% smanjenje tjelesne težine nakon 3 mjeseca ostvarilo je 49,6% od ukupnog broja ispitanika (42,9% ispitanika u Grupi I i 56 % Grupe II), dok je više od 10% svoje početne tjelesne težine izgubilo 9,9 % ispitanika (6,4% u Grupi I i 13,2% u Grupi II). Razlika je statistički značajna ( $p < 0,0001$ ).

3. Nakon šest mjeseci do 5 % tjelesne težine smanjilo je 11,8% od ukupnog broja ispitanika (20,3% u prvoj i 3,7 % u drugoj grupi). 5-10% smanjenje tjelesne težine nakon 6 mjeseci ostvarilo je 41,5 % od ukupnog broja ispitanika (47,0 % ispitanika u Grupi I i 36,2 % članova

Grupe II), dok je više od 10% smršavjelo 46,7 % ispitanika (32,8 % u Grupi I i 60, 1% u Grupi II). Razlika je statistički značajna ( $p < 0,0001$ ).

4. Ispitanici koji su program mršavljenja ostvarili radom u grupi nakon tri mjeseca mršavljenja smanjili su tjelesnu težinu u prosjeku 6,5 kg, odnosno 12,2 kg (13%) nakon 6 mjeseci, za razliku od ispitanika koji su uzimali samo orlistat u individualnom programu i koji su nakon tri mjeseca smršavjeli u prosjeku 4,8 kg, a nakon 6 mjeseci 7,6 kg (9%). Razlika je statistički značajna ( $p < 0,0001$ ).

5. Polaznici grupnog programa mršavljenja smanjili su ITM nakon 6 mjeseci za 4,2 kg/m<sup>2</sup>, dok je prosječno smanjenje u individualnom programu iznosilo 2,7 kg/m<sup>2</sup>, što predstavlja statistički značajnu razliku ( $p < 0,0001$ ).

6. Međusobna analogna usporedba promjena vrijednosti promatranih obilježja nakon tri i šest mjeseci pokazuje da su unutar svake terapijske skupine smanjenja vrijednosti varijabli veća u muškaraca nego kod žena, a smanjenje je veće u ispitanika grupne terapije mršavljenja nego u onih ispitanika koji su uzimali samo orlistat u individualnom programu. Sve razlike, osim krvnog tlaka i kolesterola su statistički značajne ( $p < 0,0001$ ). Usporedba između muškaraca i žena pomoću analize kovarijance je pokazala da za manje vrijednosti indeksa tjelesne mase razlika u smanjenju težine između muškaraca i žena nije statistički značajna, dok za srednje i veće jest ( $p < 0,0001$ ).

7. Promjene sistoličkog i dijastoličkog tlaka veće su u grupnom programu, ali nisu značajno različite između grupa terapija niti između muškaraca i žena. Razlike su uočene u ovisnosti o tlaku na početku terapije. Za veće početne vrijednosti sistoličkog tlaka, ispitanici iz grupe

individualnog programa su značajno više smanjili sistolički krvni tlak od ispitanika iz druge grupe ( $p < 0,0001$ ). Ispitanici iz prve grupe su značajno više smanjili i dijastolički krvni tlak nego ispitanici iz druge grupe koji su imali isti početni dijastolički tlak. Smanjenje tlaka na ukupnom uzorku (9%; SAP 9,7 mmHg, DAP 3,7 mmHg) statistički je značajno ( $p < 0,0001$ ).

8. Muškarci su značajno više smanjili glukozu u krvi (0,9 mmol/l vs. 0,5 mmol/l;  $p < 0,001$ ), dok razlika u smanjenju glukoze između terapijskih grupa nije značajna. Međutim, značajna je razlika u smanjenju glukoze za srednje i veće početne vrijednosti glukoze u krvi. U tom slučaju je smanjenje veće u grupi individualnog programa.

9. Razlika u smanjenju kolesterola je uočena samo u zavisnosti o vrijednostima kolesterola na početku terapije. Za manje početne vrijednosti kolesterola značajno veće smanjenje imaju polaznici grupnog programa mršavljenja.

10. Kod 30 ispitanika koji su program mršavljenja u grupi provodili 12 mjeseci ostvareno je prosječno smanjenje od 17,8% kod muškaraca i 17,6% kod žena, te se potvrđuje važnost dugoročnog pristupa u liječenju debljine.

11. Kod polaznika grupnog programa 90% ispitanika je ocijenilo takav grupni način liječenja debljine posebno dobrim, iz razloga dodatne potpore koja nastaje aktivnim sudjelovanjem u grupi, dok je orlistatom kao lijekom zadovoljno 84 %. 96 % ispitanika ocijenilo je da je kvaliteta njihova života poboljšana, te da bi sličan program preporučili drugim osobama koje imaju problem povećane tjelesne težine.



12. Škole zdravog mršavljenja, kao model i orlistat - inhibitor lipaze, kao predstavnik farmakoterapijske skupine lijekova, prema rezultatima ovog istraživanja i analizi svjetskih studija sličnog tipa nude rješenje za liječenje debljine, ali i prevenciju dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti, jer uz uspješno smanjenje tjelesne težine veće od 10% snižavaju se i povišene vrijednosti krvnog tlaka, lipidemije i glikemije, poznatih čimbenika kardiovaskularnog rizika.

13. Za konačnu evaluaciju programa Škole zdravog mršavljenja, utemeljenog na smanjenom unosu i apsorpciji masti iz hrane, uz elemente bihevioralnog pristupa nužno je nastaviti ovaj, ali i pokrenuti nove, slične projekte koji bi na velikom uzorku i tijekom dužeg razdoblja definitivno potvrdili da takav algoritam liječenja debljine stvara kvalitetnu osnovu za korekciju svih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Na taj način, uključivanjem liječnika obiteljske medicine, ljekarnika te svih ostalih zainteresiranih subjekata, od civilnog društva do zdravstvenih i mirovinskih fondova te državnih ustanova, moguće je pokrenuti projekt prevencije i liječenja debljine, uklanjanja čimbenika nastanka šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti – vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u Hrvatskoj.

*LITERATURA*

## 7. LITERATURA

1. Gall LV. Managing Obesity and Diabetes. London: Sience Press Ltd., 2003.
2. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva, WHO 2000.
3. Rossner S. Obesity: the disease of the twenty first century. *Int J Obesity* 2002; 26( 4): S2-S4.
4. Turek S *et al.* The First Croatian Health Project. *Coll Antropol* 2001; 25(1): 77-96.
5. Fontaine L *et al.* Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA* 2003; 289:187-93.
6. Lissner L, Heitmann B. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 79-90.
7. WHO. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. *WHO Health Statistical Quarterly* 1988; 41:122-3.
8. Curb J, Marcus E. Body fat and obesity in Japanese Americans. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1552S-1555S.
9. Flegal KM *et al.* Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-1727.
10. James WPT, Sharma A. The metabolic challenge of obesity: impact of weight management on improvement of metabolic risk factors. *Int J Obesity* 2002; 26(4): S1-S38.
11. Romieu I, Willett W, Stampfer M *et al.* Energy intake and other determinants of relative weight. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 406-412.
12. Tremblay A, Plourde G, Despres J-P, Bouchard C. Impact of dietary fat content and fat oxidation on energy intake in humans. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 799-805.
13. George V, Tremblay A, Despres J-P *et al.* Effect of dietary fat content on total and regional adiposity in men and women. *Int J Obesity* 1990; 14: 1085-1094.

14. Miller W, Lindeman A, Wallace J, Niederpruem M. Diet composition, energy intake, and exercise in relation to body fat in men and women. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 426-430.
15. Colditz G, Willett W, Stampfer M *et al.* Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1100-1105.
16. Tucker L, Kano M. Dietary fat and body fat: a multivariate study of 205 adult females. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 616-622.
17. Slattery M, McDonald A, Bild D *et al.* Associations of body fat and its distribution with dietary intake, physical activity, alcohol, and smoking in black and whites. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 943-949.
18. Pudal V, Westenhoefer J. Dietary and behavioural principles in the treatment of obesity. *International Monitor on Eating Patterns and Weight Control (Medicom/Servier)* 1992; 1: 2-7.
19. Klesges R, Klesges L, Haddock C, Eck L. A longitudinal analysis of the impact of dietary intake and physical activity on weight change in adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 818-822.
20. Lissner L, Lindroos A. Is dietary underreporting macronutrient-specific? *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 453-454.
21. Faulkner F. Obesity and cardiovascular disease risk factors in prepubescent and pubescent black and white females. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1993; 33: 397-402.
22. Sonne-Holm S, Sorensen T. Post-war course of the prevalence of extreme overweight among Danish young men. *J Chron Dis* 1977; 30: 351-358.
23. Trioano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents: the national health and examination survey, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:1085-1091.

24. Rissanen A, Heliovaara M, Knekt P *et al.* Determinants of weight gain and overweight in adult Finns. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 419-430.
25. Frosti I *et al.* Intensive lifestyle intervention combined with the choice of pharmacotherapy improves weight loss and cardiac risk factors in the obese. *Journal of Human Nutrition* 2002; 15(4):287-297.
26. Beilin LJ. Non-pharmacological management of hypertension: optimal strategies for reducing cardiovascular risk. *J Hypertens* 1994; 12(10): S71-S81.
27. Danforth E. Diet and obesity. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 1132-1135.
28. Ursin G, Ziegler R, Subar A *et al.* Dietary patterns associated with a low-fat diet in the National Health Examination Follow-up Study: identification of potential confounders for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 916-927.
29. Baghurst K., Baghurst P, Record S. Demographic and dietary profile of high and low fat consumers in Australia. *J Epidemiol Comm Health* 1994; 48: 26-32.
30. Warwick Z, Schiffman S. Role of dietary fat in calorie intake and weight gain. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16: 585-596.
31. Lissner L, Levitsky D, Strupp B *et al.* Dietary fat and the regulation of energy intake in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 886-892.
32. Mattes R, Pierce C, Friedman M. Daily caloric intake of normal-weight adults: response to changes in dietary energy density of a lunch meal. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 214-219.
33. Caputo F, Mattes R. Human dietary response to covert manipulations of energy, fat and carbohydrate in a midday meal. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 36-53.
34. Foltin R, Fischman M, Moran T *et al.* Caloric compensation for lunches varying in fat and carbohydrate consumption by humans in a residential laboratory. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 969-80.



35. Foltin R, Rolls B, Moran T *et al.* Caloric, but not macronutrient, compensation by humans for required-eating occasions with meals and snacks varying in fat and carbohydrate. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 331-342.
36. Rolls BJ, Slide DJ. The influence of dietary fat on food intake and body weight. *Nutrition Review* 1992; 50(10): 283-290.
37. Rolls B, Kim S, McNelis A *et al.* Time course of effects of preloads high in fat or carbohydrate on food intake and hunger ratings in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: R756-763.
38. Deutsch J. Signals determining meal size. In: Boakes R, Popplewell D, Burton M, eds. *Eating habits*. Chichester: John Wiley and Sons, 1987; 155-173.
39. Cunningham M, Daly J, Read N. Gastrointestinal adaptation to diets of differing fat composition in human volunteers. *Gut* 1991; 32: 483-486.
40. Duncan K, Bacon J, Weinsier R. The effects of high and low energy diets on satiety, energy intake, and eating time of obese and non-obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 763-767.
41. Fomon S, Thomas L, Filler T *et al.* Influence of fat and carbohydrate content of diet on food intake and growth of male infants. *Acta Paediatr Scand* 1976; 55: 331-342.
42. Blundell J, Burley V, Cotton J, Lawton C. Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and postmeal satiety. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 772-778.
43. Rolls B, Hammer V. Fat, carbohydrate, and the regulation of energy intake. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(1): 1086-1095.
44. Jovanović Ž. *Masne točke*. Zambelli Rijeka 2004.
45. Lawton C, Burley V, Wales J, Blundell J. Dietary fat and appetite control in obese subjects: weak effects on satiation and satiety. *Int J Obesity* 1993; 1993: 409-418.

46. Perusse L, Bouchard C. Genetics of energy intake and food preferences. In: Bouchard C, et al. *The genetics of obesity*. Boca Raton: CRC Press, 1994.
47. Nysenbaum A, Smart J. Sucking behaviour and milk intake of neonates in relation to milk fat content. *Early Hum Dev* 1982; 6: 205-213.
48. Nowlis G, Kessen W. Human newborns differentiate differing concentrations of sucrose and glucose. *Science* 1976; 191: 865-866.
49. Mela D. Sensory preference for fats: what, who, why? *Food Quality Pref* 1991; 1: 71-73.
50. Drewnowski A, Greenwood M. Cream and sugar: human preferences for high-fat foods. *Physiol Behav* 1983; 30: 629-633.
51. Drewnowski A, Kurth C, Holden-Wiltse J, Saari J. Food preferences in human obesity: carbohydrates versus fats. *Appetite* 1992; 18: 207-221.
52. Boozer C, Atkinson RL. High fat diets fed isocalorically promote increases in rat fat pad weights, despite similar body weights. *FASEB J* 1990; 4: 511.
53. Abbott W, Howard B, Christin L *et al* . Short-term energy balance: relationship with protein, carbohydrate, and fat balances. *Am J Physiol* 1988; 255: E332-337.
54. Lissner L, Heitmann B. The dietary fat: carbohydrate ratio in relation to body weight. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 8-13.
55. Thomas C, Peters J, Reed G *et al* . Nutrient balance and energy expenditure during ad libitum feeding of high-fat and high-carbohydrate diets in humans. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 934-942.
56. Astrup A, Buemann B, Christensen N, Toubro S. Failure to increase lipid oxidation in response to increasing dietary fat in formerly obese women. *Am J Physiol* 1994; 266:592-9.

57. Schwartz R, Ravussin E, Massari M *et al*. The thermic effect of carbohydrate versus fat feeding in man. *Metabolism* 1985; 34: 285-293.
58. Stunkard A, Harris J, Pedersen N, MacCleary G. The body mass index of twins who have been reared apart. *New Engl J Med* 1990; 322: 1483-1487.
59. Bouchard C, Tremblay A, Despres J. The response to long-term overfeeding in identical twins. *New Engl J Med* 1990; 322: 1477-1482.
60. Heitmann B, Lissner L, Sorensen T, Bengtsson C. Does dietary fat intake promote weight gain in genetically predisposed individuals? *Int J Obesity* 1993; 17: 108.
61. Hill J, Drougas H, Peters J. Obesity treatment: can diet composition play a role? *Ann Intern Med* 1993; 119: 694-697.
62. Shah M, McGovern P, French S, Baxter J. Comparison of a low-fat ad libitum complex-carbohydrate diet with a low-energy diet in moderately obese women. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 980-984.
63. Puska P, Nissinen A, Vartianinen E *et al*. Controlled, randomized trial of the effect of dietary fat on blood pressure. *Lancet* 1983; I: 1-5.
64. Sheppard L, Kristal A, Kushi L. Weight loss in women participating in a randomized trial of low-fat diets. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 821-828.
65. Hunninghake D, Stein E, Dujovne C *et al*. The efficacy of intensive dietary therapy alone or combined with lovastatin in outpatients with hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 1993; 328: 1231-1239.
66. Kazim S, Martino S, Kim P-N *et al*. Dietary and anthropometric determinants of plasma lipoproteins during a long-term low-fat diet in healthy women. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 146-153.
67. Foreyt J, Goodrick G. Potential impact of sugar and fat substitutes in the American diet. *J Natl Cancer Inst Monog* 1992; 12: 99-103.

68. Blundell J, Halford J. Pharmacological aspects of obesity treatment: towards the 21<sup>st</sup> century. *Int J Obesity* 1995; 19( 3): 51-55.
69. Yanovski S. Obesity. *NEJM* 2002; 344(8) 1-13.
70. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Res* 1998;6:1-11.
71. Hartmann D, Hussain Y, Guzelhan C, Odlink J. Effect on dietary fat absorption of orlistat, administered at different times relative to meal intake. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 266-270.
72. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T *et al.* Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight gain. *Lancet* 1998; 352: 167-172.
73. Jovanović Ž, Crnčević- Orlić Ž. Xenimap- The Croatian Weight Reduction Program. *Int J Obesity* 2003; 27( 1): S 110
74. Đorđević V, Jovanović Ž, Gošev M, Nagy Lj. The efficiency of healthy weight reduction program in the treatment of obesity. *Acta Clin Croat* 2001; 40: 79-84
75. Lingarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multymorbydity study. *J Intern Med* 2000; 248:245-55.
76. Gill J. The pathophysiology and epidemiology of myocardial infarction. A review. *Drugs* 1991; 42(1): 1-7.
77. Stern M *et al.* Epidemiology of obesity and its link to heart disease. *Metabolism* 1995;44( 3) : 1-3.
78. Larsson B. Obesity and body fat distribution as predictors of coronary heart disease. In: Marmot M, Elliott P, eds. *Coronary heart disease epidemiology. From aetiology to public health*. Oxford: Oxford University Press, 1992; 233-241.

79. Manson JE, Willett WC, Stampfler MI *et al.* Body weight and mortality among women. *New Engl J Med* 1995; 333: 677-685.
80. Lindsted K, Tonstad S, Kuzma JW. Body mass index and patterns of mortality among Seventh-Day Adventist men. *Int J Obesity* 1991;15: 397-406.
81. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM *et al.* Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
82. Keys A, Aravanis C, Blackburn H *et al.* Coronary heart disease: overweight and obesity as risk factors. *Ann Intern Med* 1972; 77: 15-27.
83. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ *et al.* Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 461-465.
84. Borkan GA, Sparrow D, Wisnerewski C, Vokonas PS. Body weight and coronary disease risk: Patterns of risk factor change associated with long-term weight change. The normative ageing study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 410-419.
85. Coromilas J. Obesity and Atrial Fibrillation. *JAMA* 2004; 292:2519-2520.
86. Chaput JP. Obesity and cardiovascular physiology: impact of some pharmacological agents. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3(2): 185-93.
87. Kenchaiah S. Obesity and Risk of Hearth Failure. *N Engl J Med* 2002; 347:305-313.
88. Sramler R, Stamler J, Riedlinger WE *et al.* Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *J Am Med Assoc* 1978; 240: 1607-1611.
89. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985; 103: 983-988.
90. Higgins M, Kannel W, Garrison R *et al.* Hazards of obesity: the Framingham experience. *Acta Med Scand* 1987; 723: 23S-36S.



91. Pan WH, Nanas S, Dyer A *et al.* The role of weight in the positive association between age and blood pressure. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 612-623.
92. He J, Klag MJ, Whelton PK *et al.* Body mass and blood pressure in a lean population in Southwestern China. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 380-389.
93. Hsueh WA, Buchanan TA. Obesity and hypertension. *Endocrinal Metab Clin N Am* 1994; 23: 405-425.
94. Mac Mahon SW, Blacket RB, Macdonald GJ, Hall W. Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women. The National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study. *J Hypertens* 1984; 2: 85-91.
95. Benjamin E *et al.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271:840-4.
96. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481-486.
97. Van Gaal LF, Zhang A, Steijaert MM, Leeuw IH. Human obesity: from lipid abnormalities to lipid oxidation. *Int J Obesity* 1995; 19: 521-526.
98. Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris LL *et al.* Association of plasma triglyceride and C-peptide with coronary heart disease in Japanese-American men with a high prevalence of glucose tolerance. *Diabetologia* 1990; 33: 489-496.
99. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E *et al.* Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987; 1: 821-824.
100. Ducimetiere P, Richard J, Cambien F. The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and the risk of coronary heart disease. The Paris Prospective Study. *Int J Obesity* 1986; 10: 229-240.

101. Larsson B, Svardsudd K, Welin L *et al.* Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 1: 1401-1404.
102. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B *et al.* Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984; 289: 1257-1261.
103. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. *J Clin Invest* 1983; 72: 1150-1162.
104. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure indicating need for weight management. *Br Med J* 1995; 311: 158-161.
105. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Br Med J* 1995; 311: 1401-1405.
106. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 1993;306: 117-123.
107. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89-105.
108. Roccini AP. Insulin resistance, obesity and hypertension. *J Nutr* 1995; 125: 1718S-1724S.
109. Weidmann P, de Courten M, Bohlen L. Insulin resistance, hyperinsulinaemia and hypertension. *J Hypertens* 1993; 11(Suppl 5):S27-S38.
110. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37: 1595-1607.
111. Sims EA, Danforth E, Horton ES *et al.* Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Rec Prog Horm Res* 1973; 29: 457-496.

112. Laws A, Reaven GM. Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease. *Balliere's Clin Endocrinol Metab* 1993; 7: 1063-1078.
113. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridaemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
114. Krieger DR, Landsberg L. Mechanisms in obesity-related hypertension: role of insulin and catecholamines. *Am J Hypertens* 1988; 1: 84-90.
115. Zemel MB. Insulin resistance, obesity and hypertension: an overview. *J Nutr* 1995; 125: 1715S-1717S.
116. Reisin E, Messerli FH. Obesity- related hypertension: mechanisms, cardiovascular risks, and heredity. *Curr Op Nephrol Hypertens* 1995;4: 67-71.
117. Bjorntop P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 493-496.
118. Goldstein DI. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obesity* 1992; 16: 397-415.
119. Stamler R, Stamler J, Grimm R, Gosch FC, Elmer P, Dyer A, et al. Nutritional therapy for high blood pressure. Final report of a four year randomized controlled trial – the Hypertension Control Program. *JAMA* 1987; 257: 1484-1491.
120. MacMahon SW, MacDonald GJ, Bernstein L, Andrews G, Blacket RB. Comparison of weight reduction with metoprolol in treatment of hypertension in young overweight patients. *Lancet* 1985; 1: 1233-1236.
121. Ramsay LE, Ramsay MH, Hettiarachchi J, Davies DL, Winchester J. Weight reduction in a blood pressure clinic. *Br Med J* 1978; 2: 244-245.
122. MacMahon SW, Wilken DE, MacDonald DG. The effect of weight reduction on left ventricular mass. *N Engl J Med* 1986; 314: 334-339.

123. Eliahou HE, Iaina A, Gaon T, Shochat J, Modan M. Body weight reduction necessary to attain normotension in the overweight hypertensive patient. *Int J Obesity* 1981; 5(Suppl I): 157-163.
124. Schotte DE, Stunkard AJ. The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients. *J Am Med Assoc* 1990; 105: 1701-1704.
125. Roerig JL. The eating disorders medicine cabinet revisited: A clinician's guide to appetite suppressants and diuretics. *International Journal of Eating Disorders* 2003 ; Vol.33, Issue 4: 443-457.
126. Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Langford HG, Blaufox MD, Davis BR, Blaszkowski T, *et al.* Pharmacologic and nutritional treatment of mild hypertension: changes in cardiovascular risk status. *Ann Intern Med* 1990; 112: 89-95.
127. Stamler R, Stamler J, Gosch FC, Civinelli J, Fishman J, McKeever P, *et al.* Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. *JAMA* 1989; 262: 1801-1807.
128. Dustan HP, Weinsier RL. Treatment of obesity-associated hypertension. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 371-379.
129. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1981; 304: 930-933.
130. Reisin E, Frohlich ED. Effects of weight reduction in arterial pressure. *J Chronic Dis* 1982; 35: 887-891.
131. Pascale RW, Wing RR, Blair EH, Harvey JR, Guare JC. The effect of weight loss on change in waist-to-hip ratio in patients with type II diabetes. *Int J Obese Relat Metab Disord* 1992; 16: 59-65.

132. Dattilo AM, Kris- Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-328.
133. Howard BV, Savage PJ, Nagulesparan M, Bennion LJ, Davis M, Bennett P. Changes in plasma lipoproteins accompanying diet therapy in obese diabetics. *Atherosclerosis* 1979; 33: 445-456.
134. The American Diabetes Association Consensus Statement. Detection and Management of Lipid Disorders. *Diabetes Care* 1993; 16: 106-112.
135. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Norwalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987; 14: 1749-1753.
136. Kanaley JA, Andresen-Reid, ML, Oenning L, Kottke BA, Jensen MD. Differential health benefits of weight loss in upper-body and lower-body obese women. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 20-26.
137. Dennis KE, Goldberg AP. Differential effects of body fatness and body fat distribution on risk factors for cardiovascular disease in women. Impact of weight loss. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1487-1494.
138. Sopko G, Leon AS, Jacobs DRJ, Foster N, Moy J, Kuba K, *et al.* The effects of exercise and weight loss on plasma lipids in young obese men. *Metabolism* 1985; 34: 227-236.
139. Wood P, Stafanick ML, Williams PT, Haskell WL. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325: 461-466.
140. Barakat HA, Carpenter JW, McLendon VD, Khazanie P, Leggett N, Heath J, *et al.* Influence of obesity, impaired glucose tolerance, and NIDDM on LDL structure and



composition. Possible link between hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Diabetes* 1990; 39: 1527-1533.

141. MacMahon SW, Macdonald GJ, Blacket RB. Plasma lipoproteins in treated and untreated hypertensive men and women. The National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 391-396.

142. Henry RR, Wallace P, Olefsky M. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemias in obese non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1996; 35: 990-998.

143. Beck-Neilsen H, Pedersen O, Sorensen NS. Effects of dietary changes on cellular insulin binding and in vivo insulin sensitivity. *Metabolism* 1980; 29: 482-487.

144. Freidman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, *et al.* Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. *J Clin Invest* 1992; 89: 701-705.

145. Friedenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry R. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effects of weight loss. *J Clin Invest* 1988; 82: 1398-1406.

146. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-2610.

147. Velthuis-te Wierik E, Meijer P, Klufft C, van den Berg H. Beneficial effect of a moderately energy-restricted diet on fibrinolytic factors in non-obese men *Metabolism* 1995; 44: 1548-1552.

148. Trovati M, Mularoni EM, Burzacca S, Ponziani MC, Massucco P, Mattiello L, *et al.* Impaired insulin-induced platelet antiaggregating effect in obesity and in obese NIDDM patients. *Diabetes* 1995; 44: 1318-1322.
149. Toplak H, Wascher T. Influence of weight reduction on platelet volume: different effects of a hypocaloric diet and a very low calorie diet. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 778-780.
150. Toplak H, Sagmeister E, Wascher TC. Cardiovascular risk factors in obesity. The effect of weight reduction on platelet size in overweight patients. *Int J Obese Relat Metab Disord* 1994; 18: 355-356.
151. Wannamethee G, Shaper AG. Weight change in middle-aged British men Implications for health. *Eur J Clin Nutr* 1989; 44: 133-142.
152. Singh R, Rastogi SS, Vermi R *et al.* Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow-up. *Br Med J* 1992; 304: 1015-1019.
153. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, *et al.* Can lifestyle changes reverse coronary heart disease ? *Lancet* 1990; 336: 129-133.
154. Waaler HT. Height, weight and mortality. The Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1984; 676: 1-55.
155. Lakka HM. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary event in men. *Europ Heart J* 2002; 23: 706-13
156. Scheen A, Lefebvre P. Antiobesity pharmacotherapy in the management of Type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 114-124.
157. Bray SM, Boerwinkle E, Hanis CL. Linkage Analysis of Candidate Obesity Genes Among the Mexican-American Population of Starr Country, Texas. *Genetic Epidemiology* 1999; 16: 397-411.

158. Dohm FA, Beattine AJ, Carolyn A, Striegel-Moore RH. Factors Differentiating Women and Men Who Successfully Maintain Weight Loss from Women and Men Who Do Not, *Journal of Clinical Psychology* 2001; 57(1): 105-117.
159. Walder K, De Silva A. Leptin and the Treatment of Obesity. *Drug Development Research* 2000; 51:66-79.
160. Laederach-Hofmann K, Kupferschmid S, Mussgay L. Links between body mass index, total body fat, cholesterol, high-density lipoprotein, and insulin sensitivity in patients with obesity related to depression, anger and anxiety. *International Journal of Eating Disorders* 2002; 32(1): 58-71.
161. Rothman C. Opportunities for Medication Development in Obesity. *Drug Development Research* 2000; 51:49-51.
162. Crow SJ, Peterson CB. A survey of binge eating and obesity treatment practices among primary care providers. *International Journal of Eating Disorders* 2004; 35( 3): 348-353.
163. Levine MD. Is family-based behavioral weight control appropriate for severe pediatric obesity? *International Journal of Eating Disorders* 2001; 30(3): 318-328
164. Haginara A. Grouping participants for tailored work-site weight loss program: A signal detection approach. *American Journal of Industrial Medicine* 2002;41(4):269-278.
165. Philipson T. The World-Wide Growth in Obesity: An Economic Research Agenda. *Health Economics* 2001;10:1-7.
166. Lipowicz A. Effect of Husbands' Education on Fatness of Wives. *American Journal of Human Biology* 2003; 15:1-7.

167. Weyer C, De Souza CJ. Development of  $\beta$ -adrenoceptor agonists as antiobesity and antidiabetes drugs in humans: Current status and future prospects. *Drug Development Research* 2000;51(2):80-93.
168. Dachtler J, Johnston D. Surgical treatment of obesity and its co-morbidities. *Pract Diab Int* 2002;192(2): 52-75.
169. Pendleton VR. Exercise augments the effects of cognitive-behavioral therapy in the treatment of binge eating. *International Journal of Eating Disorders* 2002; 31(2):172-184.
170. Panico S, Iannuzzi A. Dietary fat composition and metabolic syndrome. *Eur. J. Lipid Sci. Technol* 2004; 106:61-67.
171. Cambell IW. Obesity in children-facts and fallacies. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2004; 106:334-339.
172. Berkovitz I et al. Behaviour Therapy and Sibutramine for the Treatment of Adolescent Obesity. *JAMA.* 2003; 289: 1805-1812.
173. Janssen I. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with their physical activities and dietary patterns. *Obesity* 2005; 6:123-32.
174. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA.* 2002;288:1728-1732.
175. Robinson TN. Behavioral treatment of childhood and adolescent obesity. *Int J Obes.* 1999;23(12):S52-S57.
176. Peter H.Wilson. Relapse Prevention: Overview of Research Findings in the Treatment of Problem Drinking, Smoking, Obesity and Depression, *Clinical Psychology&Psychotherapy* 1999; 3(4); 231-248.

177. Marian Tanofsky-Kraff. Comparison of assessments of children's eating-disordered behaviours by interview and questionnaire, *International Journal of Eating Disorders* 2003; 33(2): 213-224.
178. Colleen Keller, Robert P.Trenino. Effects of two frequencies of walking on cardiovascular risk factor reduction in Mexican American women. *Research in Nursing & Health* 2001; 24( 5),:390-401.
179. John K.Wales; Drug treatment in obesity, *Pract Diab Int* 2002;19( 1) 235-10
180. Wadden TA, Osei S. The treatment of obesity: an overview. In: Wadden TA, Stunkard AJ, eds. *Handbook of Obesity Treatment*. New York, NY: Guilford Press; 2002:229-248.
181. Zyriax BC, Windler E. Dietary fat in the prevention of cardiovascular disease -a review. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2000; 355-365.
182. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:1108-1116.
183. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;281:235-242.
184. Wadden TA, Anderson DA, Foster GD. Two-year changes in lipids and lipoproteins associated with the maintenance in a 5% to 10% reduction in initial weight: some findings and some questions. *Obes Res* 1999;7:170-178.
185. Nancy Devlin, David Parkin. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decision? A binary choice analysis. *Health Economics* 2004; 13 (5): 437-452.



186. Hu BF. The Mediterranean Diet and Mortality . Olive Oil and Beyond. *N Engl J Med* 2003; 348:26: 2595-6.
187. Jovanović Ž. Crnčević Orlić Ž. Healthy weight reduction program. *Int J Obesity* 2002; 26(1) S42.
188. Jovanović Ž. Pretilost, javnozdravstveni problem budućnosti. *Medix* 1999; 25/26: 17-21.
189. Jovanović Ž. Utjecaj smanjenog unosa masti hranom na prevenciju i liječenje pretilosti i dijabetesa tip 2. *Medix* 2002; 44:64-66
190. Jovanović Ž. Preuzmite kontrolu nad tjelesnom težinom. Zambelli Rijeka, 2004.
191. Gavin J, Golay A, Rissanen A. Obesity and type 2 diabetes. Synergy Medical education, Basel 1998.
192. Koršić M. Debljina i kardiovaskularne bolesti. *Medix* 2002; 44: 44-45.
193. Hrabek-Žerjavić V i sur. Javnozdravstvena važnost najčešćih kardiovaskularnih bolesti. *Medicus* 2003; 12 (1) 9-16.
194. Roy Byrne et all. A randomized effectiveness trial of cognitive –behavioral therapy and medications for primary care panic disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(3):290-8.
195. Barlow et all. Cognitive –Behavioral Therapy, Imipramine, or Their Combination for Panic Disorder. *JAMA* 2000; 283 (19):2529 – 36.
196. O'Mera S. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. *Obesity reviews.* 2004; 5:51-68.
197. Li et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142(7): 532-46.
198. Gockel et all. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformine in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2002. ; 4 :49-55.

199. Sabuncu T. et al. The effect of 1-yr sibutramine treatment on glucose tolerance insulin sensitivity and serum lipid profile in obese subjects. *Diabetes Nutr Metab.* 2004; 17(2) 103-7.
200. Norris SL. et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis. *Arch Intern Med.* 2004; 164(13): 1395-404.
201. Multiple behavioral risk factor intervention in primary care. *Am J Prev Med.* 2004; 27 (1):61-79.
202. Avnell A. What intervention should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combination of these interventions. *J Hum Nutr Diet.* 2004; 17(4): 239-316.
203. Huang J et al. Physician's weight counselling in two public primary care clinics. *Acad Med.* 2004; 2 :79: 156-61.
204. Feigenbaum et al. Influence of intense multidisciplinary follow-up and orlistat on weight reduction in a primary care setting. *BMC Fam Pract* 2005; 6(1): 5.
205. Torgerson et al. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155-161.
206. Wadden TA et al. Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year of treatment by sibutramine alone: a placebo controlled trial. *Obes Res* 2000; 8: 431-7.
207. Franz et al. Effectiveness of weight loss and maintenance interventions in women. *Curr Diab Rep* 2004; 4(5): 387-93.

208. Inelmen et al. Predictors of drop-out in overweight and obese outpatients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29(1): 122-8.
209. Flegal et al. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293(15): 1861-7.
210. Rennie et al. Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes Rev* 2005; 6(1): 11-2.
211. Chanoine et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial *JAMA*. 2005 .;293(23):2873-83.
212. Beck-da-Silva et al. Effect of orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study . *Congest Heart Fail*. 2005;11(3):118-23.
213. Reinehr et al. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics* 2004; 114(6): 1569-7
214. Dietz et al. Clinical practice. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2100-9.
215. Berne et al. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 612-8.
216. Norris et al. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD004096.
217. Grillo et all. Cognitive behavioral therapy guided self-help and orlistat for the treatment of binge eating disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2005 ;57(10):1193-201.
218. Williamson DA, Stewart TM. Behaviour and lifestyle: approaches to treatment of obesity. *J La State Med Soc* 2005; 157(1) :S50-5

219. Derosa et al. Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 47-55.
220. Padwal et al. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 736-44.
221. Swinburn et al. Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(3): 254-62.
222. Kiorstis et al. The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab* 2005; 31(1): 15-22.
223. Suter et al. Effect of orlistat on postprandial lipemia, NMR lipoprotein subclass profiles and particle size. *Atherosclerosis* 2005; 180(1): 127-35.
224. Gregg et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005; 293(15): 1868-74.
225. Yesilbursa et al. Lipid peroxides in obese patients and effects of weight loss with orlistat on lipid peroxide levels. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29(1):142-5.
226. Cocco G et al. Sufficient Weight Reduction Decreases Cardiovascular Complications in Diabetic Patients with the Metabolic Syndrome. A Randomized Study of Orlistat as an Adjunct to Lifestyle Changes (Diet and Exercise). *Heart Drug* 2005;5:68-74.
227. Aucot et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2005 ;45(6):1035-41.
228. Wirth. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1):21-7229.

229. Ruof et al. Orlistat in responding obese type 2 diabetic patients: meta-analysis findings and cost-effectiveness as rationales for reimbursement in Sweden and Switzerland. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29(5): 517-23 .
230. Lacey et al. Cost-effectiveness of orlistat for the treatment of overweight and obese patients in Ireland. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 4: 19
231. Avenell A et all. Systematic review of the long term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Tehnol Assess* 2004; 8(21)1-182.
232. Van Gaal et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365(9468): 1389-97.
233. Štimac et al. Croatian experience with sibutramine in the treatment of obesity – multicenter prospective study. *Coll Antropol* 2004; 28(1): 215-21.
234. Poirier et al. The anti-obesity effect of rimonabant is associated with an improved serum lipid profile. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 65-72.
235. Tankova et al. Sibutramine in the treatment of obesity in type 2 diabetic patients and in nondiabetic subjects. *Acta Diabetol* 2004; 41(4): 146-53.
236. Tsai et al. Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. *Ann Inter Med* 2005; 142(1): 56-66.
237. Garcia TB. The magic pill – how I lost 150 pounds. Jones and Bartlet Publishers, Sudbury 2003.
238. Williams et al. Health-Related Quality of Life of Overweight and Obese Children. *JAMA* 2005; 293:70-76.
239. Andersen E et al. Relationship of Physical Activity and TV Watching With Body Weight and Level of Fatness Among Children. *JAMA* 1998. 279: 938-942.



240. Stephenson J. Early Obesity Trigger? *JAMA*. 2005;294:297-b.
241. Joffe A. Pharmacotherapy for Adolescent Obesity: A weight Issue. *JAMA* 2005; 293: 2932-4.
242. Durant N, Cox J. Current Treatment approach to overweight in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2005; 17(4):454-459.
243. Yanovski S. Treatment of Pediatric and Adolescent Obesity. *JAMA* 2003; 289:1851-3
244. Chinn S. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children, 1974-94. *BMJ* 2001; 322:24-6
245. Kam SW: Effects of Diet and Exercise on Obesity-Related Vascular Dysfunction in Children. *Circulation* 2004; 109: 1981-6.
246. Vastag B. Obesity Is Now on Everyone's plate. *JAMA* 2004; 291: 1186-8.
247. Dentali F, Sharma AM, Douketis JD. Management of Hypertension in Overweight and Obese Patients: A Practical Guide for Clinicians. *Curr Hypertens Rep* 2005;7(5):330-336.
248. Eckel et al. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415-28.
249. Dansinger et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers and Zone Diet for Weight Loss and Heart Disease Risk Reduction. *JAMA* 2005; 293:43-53.
250. Sučić M, Božikov V. Poremećaji uzimanja hrane. In: Vrhovac B et al., Interna medicina. Zagreb: Naprijed, 1997: 1444-53.
251. Verbanac D. Prehrana. Školska knjiga Zagreb, 2002.
252. Trichopoulou A et al. Benefits of Mediterranean diet affirmed again. *JAMA* 2003; 169 (4):316-7.
253. Ionnides-Demos L et al. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* 2005; 65 (10): 1391-418.

254. Vray M et al. Results from the observational study EPIGRAM: management of excess weight in general practice and follow-up of patients treated with orlistat. *Therapie* 2005; 60(1):17-24

***PRILOZI***

## 8. PRILOZI

### Prilog: Protokol praćenja ispitanika

PROTOKOL broj: \_\_\_\_\_

#### OPĆI PODACI:

INICIJALI OSOBE	TEŽINA
SPOL	VISINA
DATUM ROĐENJA	ITM
	STRUK

#### POP RATNE DIJAGNOZE:

1. \_\_\_\_\_  
2. \_\_\_\_\_  
3. \_\_\_\_\_  
Lijekovi: \_\_\_\_\_  
Pušenje: \_\_\_\_\_ Alkohol: \_\_\_\_\_

#### REZULTATI

1      2      3      4      5      6      7      8      9      10      11      12

Nalaz/datum: \_\_\_\_\_

Težina \_\_\_\_\_

Visina \_\_\_\_\_

ITM \_\_\_\_\_

Obim struka \_\_\_\_\_

Krvni tlak \_\_\_\_\_

Trigliceridi

Kolesterol

LDL kolesterol

HDL kolesterol

LDL/HDL

Glukoza

Nuspojave \_\_\_\_\_

Zadovoljstvo th 1-5 \_\_\_\_\_

NAPOMENE:

Datum početka programa: \_\_\_\_\_

Datum završetka programa: \_\_\_\_\_

***ŽIVOTOPIS***



## 9. ŽIVOTOPIS

### DATUM ROĐENJA

26. studeni 1965. u Rijeci.

### BRAČNO STANJE

Oženjen, otac sina i kćeri.

### OBRAZOVANJE

- Osnovna škola Turnić u Rijeci – 1980.
- Centar za kadrove u obrazovanju i kulturi (Prva hrvatska riječka gimnazija) – 1984.
- Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci – 1990.
- Postdiplomski studij kliničke patofiziologije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci - 1994.
- INSEAD, Fontainebleau, France : «The marketing Champions Postgraduate Course»- 2002.
- London Business Scholl – «The Management Executive Development Programme» - 2003.
- Postdiplomski studij marketing menadžmenta,Ekonomski fakultet Sveučilišta u Rijeci -2004.

### RADNO ISKUSTVO

- Dom zdravlja Rijeka, pripravnički staž 1991 –1992.
- Predavač prve pomoći u Crvenom križu Rijeka 1991-1992.
- Nastavnik biologije i kemije u Prvoj hrvatskoj riječkoj gimnaziji 1991.
- Ambulanta DINA Omišalj 1992 – 1993.
- Postrojbe Hrvatske vojske 1993 – 1994.
- Ustanova za hitnu medicinsku pomoć Rijeka 1994-1997.

Sadašnje radno mjesto: F. Hoffmann – La Roche, Predstavništvo za Hrvatsku

- Stručni suradnik za područje Primorja, Istre, Like i Gorskog Kotara 1997-1999.
- Voditelj medicinskog programa predstavništva za Hrvatsku 1999 - 2000.
- Direktor vanbolničkog programa za Hrvatsku, od 1. siječnja 2000.

## ČLANSTVO U STRUČNIM DRUŠTVIMA

- Hrvatski liječnički zbor
- Hrvatsko društvo za hitnu medicinu
- Hrvatsko društva za pretilost
- Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju
- Uredništvo časopisa Hrvatskog liječničkog zbora Rijeka "Medicina"

## DRUŠTVENI ANGAŽMAN

- Predsjednik Saveza studenata Medicinskog fakulteta u Rijeci 1988 - 1989.
- Prorektor student Sveučilišta u Rijeci 1989-1990.
- Zastupnik Prvog višestranačkog Hrvatskog Sabora 1990 –1992.
- Vijećnik Gradskog vijeća Grada Rijeke 1993 - 2001.
- Član Poglavarstava Grada Rijeke zadužen za zdravstvo i socijalnu skrb 2001-2004.
- Član Gradskog odbora SDP Rijeka neprekidno od 1990.
- Član Glavnog odbora SDPH od 2000 -2004.
- Potpredsjednik Gradske organizacije SDP Rijeka od 2000.
- Član savjeta za zdravstvo i socijalnu politiku SDPH od 2004.
- Potpredsjednik Gradskog vijeća Grada Rijeke od 2005.

## RAZNO

- Stipendija Grada Rijeke za nadarene studente 1988 – 1990.
- Nagrada Sveučilišta u Rijeci za najboljeg studenta 1990.
- Utemeljitelj zdravstveno-edukativnog projekta prevencije kardiovaskularnih bolesti u Hrvatskoj – "Škola zdravog mršavljenja"
- Autor knjige "Preuzmite kontrolu nad svojom tjelesnom težinom", Tisak Zambelli, Rijeka 1999.