

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Milina D. Tančić-Gajić

**EFEKTI REDUKCIJE TELESNE MASE NA
PROMENE ANDROGENOG STATUSA,
METABOLIČKOG I OPSTRUKTIVNOG
APNEJA SINDROMA U IZRAZITO
GOJAZNIH MUŠKARACA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Milina D. Tančić-Gajić

**EFEKTI REDUKCIJE TELESNE MASE NA
PROMENE ANDROGENOG STATUSA,
METABOLIČKOG I OPSTRUKTIVNOG
APNEJA SINDROMA U IZRAZITO
GOJAZNIH MUŠKARACA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Milina D. Tančić-Gajić

**EFFECTS OF WEIGHT LOSS ON
ANDROGEN STATUS, METABOLIC AND
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA
SYNDROME IN SEVERELY OBESE MEN**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR:

Profesor dr Svetlana Vujović

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Klinički Centar Srbije, Beograd

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

Akademik Dragan Micić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Klinički Centar Srbije, Beograd

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Docent dr Miodrag Vukčević

Kliničko-bolnički centar „Zemun-Beograd“

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Profesor dr Milka Drezgić, član komisije u penziji

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Datum odbrane: _____

Iskreno se zahvaljujem

Profesorki dr Svetlani Vujović, svom mentoru, na stručnim savetima, idejama, kritičkom zapažanju i ljudskom razumevanju koji su mi bili podrška i ohrabrenje tokom svih faza izrade doktorske disertacije.

Akademiku Draganu Miciću i Profesorki dr Milki Drezgić, svojim načelnicima i učiteljima sa zavidnom riznicom znanja, na svemu što su me naučili iz svoje bogate naučne i kliničke prakse, kao i na korisnim savetima i ispravkama doktorske disertacije

Docentu dr Miodragu Vukčeviću stručnjaku iz oblasti "sleep" medicine u plućnim bolestima na našim prostorima, na razumevanju, podršci, korisnim savetima i ispravkama doktorske teze.

Ass dr Miomiri Ivoić, Ass dr Ljiljani Marini, dr Zorani Arizanović i dr Zorani Stojanović, kolegama i prijateljima, na pomoći u prikupljanju podataka, koji su mi stalnim bodrenjem, pružili podršku u izradi ovog rada.

Svim kolegama, medicinskim sestrama i tehničarima Odeljenja za gojaznost, metaboličke i reproduktivne poremećaje, kao i medicinskom osoblju biohemijske i RIA laboratorije Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, na pomoći u izvodjenju tehničkog dela rada i prikupljanju podataka o urađenim biohemijskim i hormonskim analizama.

Mojoj porodici na nesebičnoj ljubavi i безусловnoj podršci

**EFEKTI REDUKCIJE TELESNE MASE
NA PROMENE ANDROGENOG STATUSA, METABOLIČKOG I
OPSTRUKTIVNOG APNEJA SINDROMA U IZRAZITO GOJAZNIH
MUŠKARACA**

Milina Tančić-Gajić

REZIME

Uvod: Prevalencija gojaznosti se dramatično povećava poslednjih 30 godina, kako u razvijenim zemljama, tako i u zemljama u razvoju. Novije studije sve više ukazuju da je u gojaznih muškaraca snižen ne samo ukupni (T), nego i slobodni testosteron (FT) proporcionalno stepenu gojaznosti. Poslednjih godina sve više naučne pažnje se posvećuje interakciji hipogonadizma, gojaznosti, metaboličkog sindroma (MetS), insulinske rezistencije i diabetes mellitus-a tip 2 u muškaraca. Danas se sve više govori o opstruktivnom apneja sindromu (OSAS), kao jednom od razloga snižene koncentracije testosterona u gojaznih muškaraca. Redukcija telesne mase (TT) je zajednički imenitelj terapije hipoandrogenizma, MetS, insulinske rezistencije i OSAS u gojaznih muškaraca.

Cilj ove doktorske disertacije je bio ispitivanje povezanosti koncentracije testosterona u serumu, MetS, insulinske rezistencije i OSAS, kao i ispitivanje uticaja redukcije telesne mase higijensko dijetetskim režimom na koncentraciju testosterona u serumu, MetS, insulinsku rezistenciju i OSAS u uzorku izrazito gojaznih muškaraca.

Materijal i metode: U prospektivnu eksperimentalnu studiju sprovedenu na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS su bili uključeni izrazito gojazni muškaraci, indeksa telesne mase (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ i starosti između 20 i 60 godina. U terapijski program koji se sastojao od naizmenične veoma nisko kalorijske dijetete (VLCD) u bolničkim uslovima i nisko kalorijske dijetete (LCD) uz doziranu svakodnevnu fizičku aktivnost u vanbolničkim uslovima su učestvovala 82 izrazito gojazna muškarca. Na prijemu su mereni antropometrijski parametri, krvni pritisak, koncentracija lipida i polnih hormona. Rađen je test oralnog opterećenja glukozom u cilju izračunavanja insulinske rezistencije i insulinske senzitivnosti. Svim ispitanicima je rađena polisomnografija. Uslov za ponovno testiranje po istom protokolu je bila redukcija TT za najmanje 10% u odnosu na početnu.

Rezultati: U ispitivanoj populaciji, analizirani komorbiditeti gojaznosti su imali sledeće procentualne učestalosti: OSAS-95.12%, MetS-75.61%, diabetes mellitus tip 2-23.2%. Sniženu koncentraciju ukupnog testosterona je imalo 40.24% muškaraca, a sniženu koncentraciju slobodnog testosterona 12.2% ispitanika. Utvrđena je značajna povezanost abdominalne gojaznosti sa izraženošću MetS ($p=0.01$), težinom OSAS ($p<0.001$), koncentracijom T ($p<0.001$), kao i sa koncentracijom FT ($p=0.001$). Gojaznost i starost, nisu uticali na povezanost krvnog pritiska (za razliku od drugih parametara MetS) sa nekim od parametara OSAS ($p<0.05$). Na povezanost koncentracije T sa koncentracijom triglicerida u krvi, kao i sa vrednošću dijastolnog krvnog pritiska, nisu imali uticaj gojaznost i godine izrazito gojaznih muškaraca ($p<0.05$). Linearnom regresionom analizom smo pokazali da su Apneja hipopneja indeks (AHI) i obim struka osnovni prediktori varijabiliteta koncentracije ukupnog testosterona ($p<0.05$), a da su AHI i godine osnovni prediktori varijabiliteta koncentracije slobodnog testosterona ($p<0.05$) u izrazito izrazito gojaznih muškaraca. AHI je nezavisni prediktor koncentracije ukupnog testosterona ($p=0.002$) i slobodnog testosterona ($p=0.019$) u izrazito izrazito gojaznih muškaraca. Pacijenti uključeni u istraživanje tokom tronedeljne VLCD nisu imali značajne neželjene efekte. Zbog loše komplijanse, 29 izrazito gojaznih pacijenata nije nastavilo učešće u studiji. Niko nije zbog neželjenih efekata isključen iz protokola. 53 pacijenta, starosti 43.74 ± 11.20 godina, TT 143.32 ± 19.33 kg, BMI 45.75 ± 5.38 kg/m², su nastavila sa redukcijom TT i u vanbolničkim uslovima, i time ispunili uslov za ponovnu hospitalizaciju, retestiranje i nastavak lečenja. Smanjena je bila TT pacijenata u proseku za 24.5kg, t.j. 18% ($p<0.001$), praćeno značajnim smanjenjem insulinske rezistencije ($p<0.001$), učestalosti MetS kao celine ($p<0.001$), učestalosti svih parametara MetS ($p<0.01$), kao i OSAS parametara ($p<0.001$). Navedeni program redukcije TT je imao za rezultat značajno povećanje koncentracije T ($p<0.001$) kao i FT ($p<0.001$) u izrazito gojaznih muškaraca.

Zaključak: Ova studija je pokazala da je OSAS nezavisni prediktor koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona u izrazito izrazito gojaznih muškaraca. Redukcija telesne mase značajno smanjuje hipoandrogenizam, MetS, insulinsku rezistenciju i OSAS u izrazito gojaznih muškaraca. Kombinovana terapija koja se sastoji iz VLCD pod medicinskim nadzorom i LCD sa balansiranom restrikcijom unosa hrane, promenom

načina života i povećanom svakodnevnom fizičkom aktivnošću bi bila jedna od savetovanih opcija u lečenju komorbiditeta izrazito gojaznih muškaraca.

Ključne reči: redukcija telesne mase, gojaznost, testosteron, metabolički sindrom, opstruktivni apneja sindrom

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: interna medicina-endokrinologija

EFFECTS OF WEIGHT LOSS ON ANDROGEN STATUS, METABOLIC AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN SEVERELY OBESE MEN

Milina Tančić-Gajić

SUMMARY

Introduction: Obesity has increased dramatically worldwide over the past 30 years, in both developing and developed countries. Recent studies indicate that obese men have not only low testosterone (T) but also low free testosterone (FT), in proportion to degree of obesity. Many recent reviews pay attention to the link between hypogonadism, obesity, metabolic syndrome (MetS), insulin resistance and type 2 diabetes in male. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is emerging as new area of interest that can help to explain low testosterone in obese male. The weight loss have been demonstrated to play a cardinal role in significant improving not only testosterone concentration but also MetS, insulin resistance and OSAS in obese men.

The aim of this doctoral dissertation was to analyze the relationship between MetS, serum sex hormone concentrations, OSAS and to evaluate the influence of non-surgical weight reduction on sex hormone levels, MetS and OSAS in severely obese men.

Material and methods: This was a prospective clinical study at the Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia, which included 20-60 year old severely obese men with Body Mass Index (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. Eighty-two extremely obese men, started the therapeutic program, which consisted of two alternating phases: very low calorie diet (VLCD) in hospital conditions and the low calorie diet (LCD) with dosed physical activity in outpatient conditions. Anthropometric parameters, blood pressure, lipid profile and reproductive hormones were measured. Subjects were underwent an oral glucose tolerance test and insulin resistance/sensitivity was evaluated by the homeostasis model assessment and the oral glucose insulin sensitivity. All patients were subjected to polysomnography. After weight reduction by at least 10%, all mentioned assessments were repeated.

Results: The prevalence of obesity-related comorbidities in the study population was as following: OSAS 95.12%, MetS 75.61%, type 2 diabetes 23.2%. Total testosterone was subnormal in 40.24% and free testosterone in 12.2% of the subjects. There was significant correlation between abdominal obesity and MetS score ($p=0.01$), severity of

OSAS ($p<0.001$), T levels ($p<0.001$), as well as FT levels ($p=0.001$). After correction for BMI and age some sleep parameters only correlated with blood pressure ($p<0.05$) among all MetS parameters. The correlation between T levels with triglyceride levels and with diastolic blood pressure was independent of the age and BMI ($p<0.05$). A linear regression model demonstrated Apnea Hypopnea Index (AHI) and waist circumference as statistical significant predictors ($p<0.05$) of T level and AHI as well as age as statistical significant predictors ($p<0.05$) of FT level. This study confirmed the independent association of the AHI with FT ($p=0.019$) and T ($p=0.002$) after correction for age and BMI. None of the patients included in the study during the VLCD had significant adverse events. Twenty-nine of obese men abandoned further participation in the study due to poor compliance. None is excluded due to side effects. Fifty-three men aged 43.74 ± 11.20 years, weighting 143.32 ± 19.33 kg and with BMI 45.75 ± 5.38 kg/m² completed the study. The mean weight loss was 24.5kg or 18% of the initial weight ($p<0.001$), which was followed by a significant decrease of the insulin resistance ($p<0.001$), the overall prevalence of MetS ($p<0.001$), all MetS ($p<0.01$), and OSAS parameters ($p<0.001$). This weight loss program substantially improved T levels ($p<0.001$) as well as FT levels ($p<0.001$) in extremely obese men.

Conclusion: This study shows that OSAS appears to be an independent predictor for low testosterone levels in severely obese men. Our results demonstrates that weight loss is the crucial determinant of the drastic improvement in MetS, insulin resistance, OSAS, total testosterone levels as well as free testosterone levels in severely obese men. The program consisting of the VLCD under a medical supervision which alternates with the prescribed LCD and a gradual increase of physical activity in outpatient conditions should be considered as a therapeutic option in the treatment of comorbidities of severely obese men.

Key words: weight loss, obesity, testosterone, metabolic syndrome, obstructive sleep apnea

Scientific field: Medicine

Major in: Internal medicine-endocrinology

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Gojaznost	1
1.1.1.	Definicija i klasifikacija gojaznosti	1
1.1.2.	Prevalencija i komplikacije gojaznosti	3
1.1.3.	Terapija gojaznosti	5
1.2.	Metabolički sindrom	10
1.2.1.	Istorijat i definicija	10
1.2.2.	Patofiziologija metaboličkog sindroma	13
1.2.3.	Terapija metaboličkog sindroma	18
1.3.	Opstruktivni apneja sindrom	19
1.3.1.	Istorijat i definicija	19
1.3.2.	Patofiziologija OSAS	22
1.3.3.	Klinička prezentacija OSAS	24
1.3.4.	Epidemiologija i faktori rizika za OSAS	25
1.3.5.	OSAS, gojaznost i metabolički sindrom	26
1.3.6.	Terapija OSAS	28
1.4.	Androgeni status u gojaznih muškaraca	36
1.4.1.	Fiziologija testosterona u muškaraca	30
1.4.2.	Testosteron u gojaznih muškaraca	37
1.4.3.	Terapija hipoandrogenizma gojaznih muškaraca	42
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	46
3.	MATERIJAL I METODE	47
3.1.	Ispitivana populacija pacijenata	47
3.2.	Metodologija rada	47
3.2.1.	Protokol pre započinjanja dijete	47
3.2.1.1.	Antropometrijski parametri i krvni pritisak	48
3.2.1.2.	Biohemijske i hormonske analize	48
3.2.1.3.	Preterana dnevna pospanost	49
3.2.1.4.	Polisomnografija	49
3.2.2.	Dijeta u hospitalnim uslovima	50
3.2.3.	Dijeta i fizička aktivnost u vanbolničkim uslovima	50
3.2.4.	Protokol nakon redukcije TT za najmanje 10%	51
3.2.5.	Statistička analiza	51
4.	REZULTATI	53
4.1.	Karakteristike ispitivane populacije bolesnika	53
4.1.1.	Polni hormoni i osnovne karakteristike ispitanika	56
4.1.2.	OSAS i osnovne karakteristike ispitanika	57

4.2.	Korelacija antropometrijskih parametara, MetS, insulinske rezistencije, OSAS i polnih hormona u izrazito gojaznih muškaraca	57
4.2.1.	Korelacija antropometrijskih parametara, MetS i insulinske rezistencije	57
4.2.2.	Korelacija antropometrijskih parametara i OSAS	58
4.2.3.	Korelacija parametara MetS, insulinske rezistencije i OSAS	59
4.2.4.	Korelacija antropometrijskih parametara i polnih hormona	61
4.2.5.	Korelacija parametara MetS, insulinske rezistencije i polnih hormona	63
4.2.6.	Korelacija OSAS i polnih hormona	64
4.2.7.	Prediktori koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca	65
4.2.7.1.	Prediktori koncentracije ukupnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca	66
4.2.7.2.	Prediktori koncentracije slobodnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca	68
4.3.	Uticaj redukcije TT na antropometrijske parametre, MetS, insulinsku rezistenciju, OSAS i androgeni status	72
4.3.1.	Podnošljivost redukcione dijeta	72
4.3.2.	Promene antropometrijskih parametara po redukciji TT	72
4.3.3.	Promene parametara MetS i insulinske rezistencije po redukciji TT	74
4.3.4.	Promene parametara OSAS po redukciji TT	85
4.3.5.	Promene koncentracije polnih hormona po redukciji TT	88
4.4.	Korelacija promene polnih hormona, promene MetS, promene insulinske rezistencije i promene OSAS u izrazito gojaznih muškaraca	91
4.4.1.	Korelacija promene antropometrijskih parametara i promene MetS	91
4.4.2.	Korelacija promene antropometrijskih parametara i promene OSAS	91
4.4.3.	Korelacija promene parametara MetS, promene insulinske rezistencije i promene OSAS	92
4.4.4.	Korelacija promene antropometrijskih parametara i promene polnih hormona	93
4.4.5.	Korelacija promene parametara MetS, promene insulinske rezistencije i promene polnih hormona	94
4.4.6.	Korelacija promene OSAS i promene polnih hormona	95
5.	DISKUSIJA	97
6.	ZAKLJUČCI	130
7.	LITERATURA	133
8.	PRILOZI	169
	Prilog A. Epworth-ova skala pospanosti (ESS)	169
	Prilog B. Protokol studije sa upitnikom	170
	Prilog C. Preporuke za postizanje idealne telesne težine	173

1. UVOD

1.1. GOJAZNOST

1.1.1. Definicija i klasifikacija gojaznosti

Gojaznost je hronično metaboličko oboljenje koje se odlikuje abnormalnim ili povećanim nakupljanjem masti u masnom tkivu u meri u kojoj oštećuje zdravlje i dovodi do razvoja brojnih komplikacija (World Health Organization (WHO)) (1).

Radi postavljanja dijagnoze i klasifikacije gojaznosti u kliničke i epidemiološke svrhe, najčešće se koristi telesna masa (telesna težina (TT)) u kombinaciji sa telesnom visinom (TV) kao najjednostavnija, jeftina, brza, pouzdana i reproducibilna mera (1).

Indeks telesne mase (body mass index (BMI)) je 1869.godine predložen od strane belgijskog matematičara Adolphe Quetelet. Quetelet-ov indeks, a na predlog Keys-a i saradnika od 1972. godine se u literaturi koristi kao BMI. BMI predstavlja količnik TT i kvadrata TV i izražava se u kg/m^2 (2,3).

Danas je široko u upotrebi klasifikacija gojaznosti odraslih osoba, data od strane WHO 1998. godine (Tabela 1) (4).

Tabela 1. Klasifikacija stepena uhranjenosti odraslih osoba prema BMI

Klasifikacija uhranjenosti	BMI (kg/m^2)	Rizik od komorbiditeta gojazosti
Pothranjenost	<18.5	Mali, komorbiditeti druge prirode
Normalna uhranjenost	18.5 - 24.9	Prosečan
Prekomerna uhranjenost	≥ 25.0	
Predgojaznost	25 - 29.9	Lako povećan
• Gojaznost I stepena	30.0 - 34.9	Umereno povećan
• Gojaznost II stepena	35.0 - 39.9	Veliki
• Gojaznost III stepena (morbidna, ekstremna)	≥ 40.0	Vrlo veliki

Stepen oštećenja zdravlja gojaznih je određen: a) količinom masnog tkiva, b) rasporedom masnog tkiva i c) prisustvom drugih faktora rizika.

Osobe normalne TT mogu imati povećanu količinu masnog tkiva u prisustvu redukovane mišićne mase, kao npr. u sarkopenijskoj gojaznosti. Osobe prekomerne telesne težine ne moraju biti gojazne jer imaju normalnu količinu masnog tkiva, a povećanu mišićnu masu: ‘bodi bilderi’, atlete ili profesionalni vojnici. Upravo zbog toga je važno znati i količinu masnog tkiva odnosno procenat masti u telu u odnosu na TT. Normalan procenat masti u muškaraca varira od 12-20%, a u žena od 20-30%. Ukoliko je procenat masti aproksimativno veći od 25% u muškaraca i 33% u žena smatra se da postoji gojaznost (5). Direktno se procenat masti može odrediti jedino na kadaveru. Za indirektnu procenu masne mase i njene distribucije se osim BMI koriste i sledeće metode:

A) Vizuelizacije: ultrazvuk, snimak na nuklearnoj magnetnoj rezonanci (NMR) i kompjuterizovanoj tomografiji (CT) za procenu količine masnog tkiva datog poprečnog preseka tela. CT i NMR se koriste najčešće za procenu abdominalne masti na nivou L4-L5.

B) Bioelektrična impendanca, multifrekventna bioelektrična impendanca i bioelektrična impendanca spektroskopija-zasnivaju se na merenju otpora pri prolasku slabe struje kroz tkiva.

C) Denzitometrije: hidrodensitometrija-skupa je i zahteva potapanje bolesnika u vodu; gasna pletizmografija-postavljanje bolesnika u komoru sa vazduhom; fotonjski sken-trodimenzionalna rekonstrukcija slike tela primenom fotonjskog skena.

D) Dual X-ray absorptiometry (DXA)-apsorpciometrija X zracima 2 različite energije

E) Radioizotopske metode za procenu ukupne telesne vode pomoću obeleženog deuterijuma, tricijuma i obeleženog kalijuma.

F) Magnetna rezonantna spektroskopija (MRS) za procenu ekstramiocelularnih i intramiocelularnih lipidskih depoa.

G) Merenje kožnog nabora (biceps, triceps, subskapularno i suprailijačno) pomoću kalipera. Metoda je jednostavna, jeftina i brza u proceni subkutanog masnog tkiva. U ekstremno gojaznih je iz tehničkih razloga manje pouzdana, zbog jačine kojom se merenje kaliperom vrši i nemogućnosti obuhvatanja kožnog nabora (6).

Osim količine masnog tkiva od kliničkog značaja je i regionalna distribucija masti. Jean Vague je prvi, 1940-te godine ukazao na razliku u rasporedu masnog tkiva u muškaraca i žena. Kod žena se masno tkivo gomila u predelu gluteusa i butina što je opisano kao ginoidni (ženski) tip gojaznosti. Kod muškaraca je karakteristično centralno nagomilavanje masti u predelu struka i nazvano je androidni (muški) tip gojaznosti. Isti autor je 1956-te godine ukazao na povećan morbiditet udružen sa androidnim obrascem gojaznosti. Od 1980-te godine objavljeni su brojni stručni radovi o abdominalnoj gojaznosti i udruženim metaboličkim abnormalnostima (7,8). Osim navedenih metoda u proceni abdominalne gojaznosti koristi se jednostavna antropometrijska mera-obim struka (OS) (9). Dugi niz godina odnos obima struka i obima kuka (OK), tzv. struk/kuk odnos (waist hip ratio (WHR)) je bio neprikosnoven u proceni distribucije masti. Vrednosti $WHR > 0,9$ za muškarce i $WHR > 0,85$ za žene (10), odnosno $WHR > 1$ za muškarce i $WHR > 0,8$ za žene (11), ukazuju na abdominalnu gojaznost i predstavljaju povećan rizik za kardiovaskularne bolesti (KVB) i dijabetes melitus tip 2 (DM tip2) (12). Rezultati komparativnih studija pokazuju da merenje samo OS ima bolju prediktivnu vrednost nego WHR u poceni visceralne gojaznosti (13). Abdominalna gojaznost visokog rizika postoji kada je OS $> 102\text{cm}$ u muškaraca, a u žena OS $> 88\text{cm}$. Muškarci sa OS $> 94\text{cm}$ i žene sa OS $> 80\text{cm}$ imaju veći rizik za razvoj metaboličkih komplikacija (1). U starih ljudi zbog promene telesnog sastava, odnosno gubitka mišićne mase, količina masti u telu može biti potcenjena, a zbog smanjenja u TV, količina masti u telu može biti precenjena na osnovu vrednosti BMI (14). BMI i OS u starih bolje koreliraju sa ukupnim procentom masti u telu nego sa visceralnom gojaznošću i OS nije relevantna mera abdominalne gojaznosti u ljudi od 70-79-te godine (15).

1.1.2. Prevalencija i komplikacije gojaznosti

Prevalencija gojaznosti se dramatično povećava poslednjih 30 godina, kako u razvijenim zemljama, tako i u zemljama u razvoju (16). Poslednji rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Republike Srbije iz 2013. godine su pokazali da više od polovine stanovništva Srbije (56.3%) ima problem prekomerne uhranjenosti (predgojaznost i gojaznost), a 21,2% je gojazno (17,18). Na zemljinoj kugli u 2014. godini 39% odraslog stanovništva starijeg od 18 godina je bilo prekomerne telesne

težine (21.2% u nerazvijenim do 56.8% u visoko razvijenim zemljama), a 13% je bilo gojazno (4.8% u nerazvijenim do 23.5% u visoko razvijenim zemljama). Na svetskom nivou za više od duplo se povećala učestalost gojaznosti u odnosu na 1980. godinu (16). WHO procenjuje da će do 2015. godine oko 2.3 milijarde odraslih biti sa prekomernom telesnom težinom, a oko 700 miliona gojaznih (16,19). Sa povećanjem indeksa telesne mase povećava se rizik od morbiditeta i mortaliteta naročito pri vrednosti BMI-a većim od 35kg/m² (20). U našem nacionalnom vodiču za gojaznost, dat je prikaz široke palete posledica i komplikacija gojaznosti (Tabela 2) (17).

Tabela 2. Komplikacije i posledice gojaznosti

METABOLIČKO-HORMONSKE KOMPLIKACIJE
<ul style="list-style-type: none"> • Metabolički sindrom (MetS), DM tip2, insulinska rezistencija, dislipoproteinemija, hipertenzija (HTA) • Poremećaji u nivou hormona i cirkulišućih faktora: citokina, hormona rasta, hipotalamo-hipofizna-adrenalna osovina, leptin, renin-angiotenzin sistem
BOLESTI ORGANA I ORGANSKIH SISTEMA
<ul style="list-style-type: none"> • Bolesti kardiovaskularnog sistema: cerebrovaskularna bolest, kongestivna srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, HTA, tromboembolijske komplikacije. • Bolesti respiratornog sistema : hipoventilacioni sindrom, restriktivni poremećaji ventilacije, “sleep apnea“ sindrom. • Abnormalnosti reproduktivnog sistema: hormonske komplikacije kod muškaraca i žena kao i obstetričke komplikacije • Bolesti gastrointestinalnog trakta: holecistitijaza, masna infiltracija jetre • Nervni sistem: adipositas dolorosa • Disfunkcija imunološkog sistema • Bolesti kože
MALIGNNE BOLESTI
dojke, debelog creva, ženskih polnih organa, žučne kese, bubrega i prostate
MEHANIČKE KOMPLIKACIJE
artroze, porast intraabdominalnog pritiska i podizanje dijafragme, lumbalni sindrom
HIRURŠKE KOMPLIKACIJE
perioperativni rizik-anesteziološke komplikacije, komplikacije od strane rane, incizionalne hernije
PSIHOSOCIJALNE KOMPLIKACIJE
psihosocijalni stres, povećan rizik invaliditeta, komplikacije na radnom mestu (izostanci, teže zapošljavanje, manje zarade)

1.1.3. Terapija gojaznosti

Terapija gojaznosti treba da je sveobuhvatna, usmerena na redukciju prekomerne telesne mase, održavanje postignutnog terapijskog efekta, uz istovremeno sprečavanje ponovnog dobijanja u telesnoj masi. Istovremeno, mora da obuhvati tretman postojećih faktora rizika i komorbiditeta sa krajnjim efektom u smislu poboljšanja kvaliteta života bolesnika (17). Prva linija terapije gojaznosti je redukcija telesne težine uz promenu načina života, a postiže se sprovođenjem dijeta i fizičke aktivnosti uz bihevioralni tretman, primenom lekova i hirurškim putem (barijatrijska hirurgija). Dijeta, fizička aktivnost i promena stila života treba da budu uključeni u sve terapijske modalitete i gojaznosti i predgojaznosti, gde je $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (17,19).

1) DIJETA

Od 18-tog veka do današnjih dana kreiran je veliki broj različitih dijeta sa svrhom delimičnog ili potpunog gladovanja koje su pokazale manje ili više uspeha (21).

a) dijeta sa manje od 200kcal/dan (terapijsko gladovanje). Gladovanje kao terapijska opcija je šesdesetih i sedamdesetih godina bila vrlo popularna. Početni entuzijazam je splasnulo jer po prestanku gladovanja i ohrabrujućeg značajnog gubitka u TT, pacijenti brzo vrata početnu težinu. Sprovodi se isključivo u hospitalnim uslovima, što je povezano i sa materijalnim troškovima. Totalno gladovanje kao metod gubitka težine se danas ne nalazi u preporukama za redukciju telesne težine (22, 23).

b) veoma nisko kalorijska dijeta (very low-calorie diet (VLCD)) Kalorijska vrednost VLCD treba da bude za više od upola manja nego što je proračunata energetska potrošnja za određenu osobu (24).

U upotrebi su različite formule za računanje dnevne energetske potrošnje, najčešće Harris Benedict-ova, Mifflin-St. Jeor-ova, Owen-ova, Luis-ova formula i revidirana WHO formula. Nijedna nije idealna, niti opšteprimenjiva za različite populacije ljudi. Često korišćena i laka za upotrebu je Revidirana formula za izračunavanje dnevne energetske potrošnje predložena od strane WHO iz 1985. godine (Tabela 3) (25-27).

Tabela 3. Revidirana formula za izračunavanje dnevne energetske potrošnje predložena od strane WHO

Korak 1: Računanje bazalnog metabolizma	
Muškarci 18-30 godina = $(0.0630 \times TT(\text{kg}) + 2.8957) \times 240$ kcal/dan	
Muškarci 31-60 godina = $(0.0484 \times TT(\text{kg}) + 3.6534) \times 240$ kcal/dan	
Žene 18-30 godina = $(0.0621 \times TT(\text{kg}) + 2.0357) \times 240$ kcal/dan	
Žene 31-60 godina = $(0.0342 \times TT(\text{kg}) + 3.5377) \times 240$ kcal/dan	
Korak 2: Koeficijent težine fizičke aktivnosti	
Težina fizičke aktivnosti	Koeficijent
Laka (sedanteran način života)	1.3
Umerena	1.5
Teška (svakodnevno vežbanje ili fizički rad)	1.7
Korak 3: Procena dnevne energetske potrošnje (DEP)	
Procenjena DEP(kcal) = Bazalni metabolizam x koeficijent fizičke aktivnosti	

VLCD je obično dijeta od 200-800kcal/dan. Zahteva striktni medicinski nadzor. Pored uzimanja mešovite hrane navedenih kalorijskih vrednosti, obično podrazumeva uzimanje komercijalnih tečnih preparata ili proteina u prahu, kojima se obezbeđuje dati kalorijski unos uz optimalan unos hranljivih materija, vitamina i minerala. Sprovodi se kod osoba sa BMI>30kg/m², koje su visoko motivisane i imaju udružene komorbiditete. Korisna je u pripremi gojaznih pacijenta za hirurški zahvat jer brzi i značajan gubitak u težini smanjuje perioperativni rizik. Ne preporučuje se u dece i adolescenata.

Tabela 4. Kontraindikacije za VLCD (28-31)

Medicinska stanja i bolesti	Bihevioralni poremećaji
<ul style="list-style-type: none">• Trudnoća• Dojenje• Nestabilna KVB• Nestabilna cerebrovaskularna bolest• Bolesti jetre i bubrega• Malignitet• DM tip 1• Giht	<ul style="list-style-type: none">• Bulimija nervoza• Alkoholizam• Narkomanija• Akutna psihijatrijska bolest• Teška depresija• Bipolarni poremećaj

Stariji ljudi, koji već imaju smanjenu mišićnu masu i udružene bolesti, mogu biti na VLCD, tek nakon medicinske evaluacije svakog pacijenta ponaosob, isključivanja medicinskih kontraindikacija (Tabela 4) i uz strog zdravstveni nadzor. Kod mladih odraslih osoba, čiji je BMI između 27 i 30kg/m², i imaju povišen krvni pritisak ili druge komorbidite prekomerne telesne težine, može se razmotriti ova dijeta ukoliko nema kontraindikacija. VLCD u gojaznih i morbidno gojaznih dovodi do značajnog gubitka TT za kratko vreme. Prosečni nedeljni gubitak u TT je 1,3-2,4kg, a ako su dovoljno motivisani za 12 nedelja na ovoj dijeti izgube 20kg, sa rapidnim poboljšanjem metaboličkog profila, glikemije, krvnog pritiska i holesterola. Za 3-6 meseci na ovoj dijeti pacijenti izgube 15-25% početne TT. Neki referentni medicinski centri kombinuju VLCD u intervalu 12-16 nedelja sa nisko kalorijskom dijetom (low-calorie diet (LCD)) tokom 12-14 nedelja i tako naizmenično. Kombinovani režim ima za cilj sprečavanje naglog gubitka u TT i gubitka mišićne mase uz restauraciju glikogena u jetri. Neželjeni efekti dijete su: umor, zatvor, muka, dijareja, povećanje mokraćne kiseline, ketoza, vrtoglavica. Ozbiljna komplikacija naglog gubitka u TT je kamen u žučnoj kesi, što se može sprečiti sporijim gubitkom u TT oko 1,5kg/nedeljno i upotrebom ursodeoksiholne kiseline (Ursofalk). Različite studije su pokazale različite dugotrajne efekte VLCD, a gotovo po pravilu vraćanje izgubljene TT. Rešenje je kombinacija VLCD sa doživotnom promenom načina života, svakodnevnom fizičkom aktivnošću uz redovni lekarski nadzor. Pokazano je da VLCD nije efektivnija nego LCD u dužem vremenskom intervalu. Dijeta od 800-1000kcal/dan dovodi do gubitka TT u istom stepenu kao i VLCD, što se može objasniti boljom komplijansom (28-31).

c) nisko kalorijska dijeta je dijeta čija je kalorijska vrednost veća od 800kcal, obično je to 1000-1200 za žene i 1200-1600kcal za muškarce. Postoji više vrsta ove dijete: balansirana restrikcija hrane, dijete sa niskim sadržajem ugljenih hidrata ili masti, visoko proteinske dijete i mediteranska dijeta. Preporučuje se da LCD obezbeđuje dnevni kalorijski deficit od 500-1000kcal, što je ekvivalentno nedeljnom gubitku 0.45-0.9kg. Nedostatak je da ne podstiču samokontrolu i ako se ne radi sa pacijentom postaju zamorne i dosadne, te pacijenti brzo odustaju (32-35).

2) Fizička aktivnost

Po definiciji, fizička aktivnost je svaka ritmička koordinisana upotreba više velikih mišićnih grupa praćena povećanjem srčane frekvence. U terapiji gojaznosti se najčešće koriste vežbe za povećanje mišićne snage (za svaku mišićnu grupu ponaosob) i izdržljivosti (šetnja, vožnja bicikla, trčanje). Obzirom da je fizička aktivnost deo energetske potrošnje, terapijski pristup je povećanje energetske potrošnje povećanjem fizičke aktivnosti (36). Aerobna fizička aktivnost smanjuje insulinsku rezistenciju i bez promene telesne težine, telesnog sastava i markera inflamacije. Nađena je proporcionalna veza između intenziteta fizičke aktivnosti i poboljšanja metaboličkog profila (37-40). Trenutna preporuka je brzi hod najmanje tokom 5 dana u nedelji, (idealno svaki dan) u trajanju od 30-90min/dan (41,42)

3.) Bihejvioralna terapija

Bihejvioralne metode se mogu sprovoditi individualno ili kroz rad u grupama. Podrazumevaju edukaciju pacijenata o ishrani, fizičkoj aktivnosti i stilu života, samokontrolu pacijenata i vođenje dnevnika o unosu hrane, sistem nagrade, povećanje fizičke aktivnosti, kontrolu dostupnosti hrane, kontrolu količine, vrste i načina unosa hrane, postavljanje ciljne vrednosti redukcije TT za određeno vreme i podršku okoline (43).

4) Farmakološka terapija

Pacijenti koji su bezuspešno pokušavali da izgube ili da održe izgubljenu TT primenom higijensko-dijetetskog režima života su kandidati za farmakološku terapiju, pod uslovom da se ispoštuju indikacije i kontraindikacije za njenu primenu. Medikamentna terapija se može koristiti uz bihejvioralnu terapiju za pacijente sa $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, ali i za pacijente sa $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ koji imaju komorbiditete, a u cilju smanjenja unosa hrane, sa posledičnim smanjenjem TT i povećanjem fizičke pokretljivosti. Optimalna primena i trajanje farmakološke terapije za gojaznost je i dalje kontroverzna. U svetu je trenutno više od 300 lekova za lečenje gojaznosti koji su još u fazi ispitivanja. U Sjedinjenim Američkim Državama za hronično lečenje gojaznosti se koristi 5 lekova (februar 2015) koji su odobreni od strane FDA (Federal Drug Agency): orlistat, lorkaserin, fentermin/topiramata, bupropion/naltrexon i liraglutid. U Evropi je u upotrebi samo orlistat, a EMEA (European Medicines Agency) je preporučila upotrebu i bupropion/naltrexon kombinacije. Orlistat je snažan inhibitor pankreasne lipaze koji smanjuje apsorpciju masti iz creva. Lorkaserin ima serotonergička svojstva i smanjuje apetit. Fentermin/topiramata suprimuje apetit dejstvom fentermina i deluje na energetski balans dejstvom topiramata. Kombinacija bupropiona (inhibitor preuzimanja dopamina i noradrenalina) i naltrexona (opioid receptor antagonist) ima sinergistički uticaj na smanjenje apetita i smanjenje TT. Liraglutid, glukagon-like peptide-1 (GLP-1) analog, primenjuje se u vidu injekcija, smanjuje osećaj gladi, izaziva osećaj punoće u želucu i sitosti nakon jela (44,45).

4) Hirurška terapija

Indikovana je kod osoba sa morbidnom gojaznošću, čiji je $ITM > 40 \text{ kg/m}^2$, kao i kod osoba čiji je $ITM > 35 \text{ kg/m}^2$ ali imaju udružene komorbiditete: dijabetes, kardiopulmonalnu insuficijenciju, hipertenziju ili težak oblik artritisa. Ranije su se više koristile hirurške procedure: intestinalni bajpas i intragastrični balon, a danas se više koristi tehnike podvezivanja regulišućom gumenom trakom, premošćavanje želuca vijugom tankog creva, biliopankreatično odvajanje sa duodenalnom skretnicom,

biliopankreatični bajpas i želudačna „sleeve“ resekcija. Kontraindikacije su zloupotreba lekova i alkohola kao i emocionalno-psihijatrijski poremećaji (46,47,48).

1.2. Metabolički sindrom

1.2.1. Istorijat i definicija

Metabolički sindrom je kompleks međupovezanih faktora rizika za KVB i DM tip 2. Ovi faktori su gojaznost (prevažodno abdominalna gojaznost), disglikemija, povišen krvni pritisak, povišeni trigliceridi (Tg) u krvi i nizak nivo lipoproteina velike gustine (High-density lipoprotein (HDL)) (49).

Povezanost i grupisanje ovih činilaca poznati su već decenijama. Prvo zapažanje o postojanju insulinske rezistencije može se indirektno naslutiti u disertaciji Lancerauxa i Lapiettea "Thin diabetes and fat diabetes" iz 1879. godine (50).

Koncept MetS-a je star više od 80 godina (51). Karl Hitzenberger i Martin Richter-Quittner su u vreme Prvog svetskog rata opisali međuzavisnost metaboličke i vaskularne hipertenzije (52,53,54), kao i odnose između hipertenzije i dijabetesa. Ubrzo posle njih, skoro u isto vreme ali potpuno nezavisno, Šveđanin Eskil Kylin i Španac Gregorio Maranon objavljuju u istom časopisu dva rada pod skoro istim nazivom „Hipertenzija i dijabetes“ (55,56). Nekoliko godina kasnije, 1947. Vague uvodi pojam androidne i ginoidne gojaznosti, a 1956. objavljuje zapažanje povezanosti androidne gojaznosti sa razvojem dijabetesa, hipertenzije, gihta i ateroskleroze (57,58). Margaret Albrink je 1980. godine objavila rad o vezi gojaznosti, hipertrigliceridemije i hipertenzije (59). Hermann Haller 1977. je predložio termin MetS za udruženost gojaznosti, šećene bolesti, hiperlipoproteinemije, hiperurikemije i steatozne jetre (60). U svojoj prezentaciji na Bantingovom memorijalu 1988.godine Raven je formulisao hipotezu da je insulinska rezistencija zajednički etiološki faktor za grupu poremećaja: smanjena tolerancija glukoze (Impaired glucose tolerance (IGT)), hiperinsulinemija, hipertenzija, porast lipoproteina vrlo male gustine (Very Low-Density Lipoprotein (VLDL)) i sniženje HDL. Sumu ovih poremećaja je nazvao "sindrom X" a da bi ukazao na nepoznate aspekte udruženosti (61). Nakon godinu dana, Kaplan pridružuje abdominalnu gojaznost Ravenovom sindromu i sažima ih u 4 faktora: abdominalna gojaznost, hipertenzija, IGT i hipertrigliceridemija dajući im

naziv kvartet smrti (“the deadly quartet”) (62). Smatrajući da je insulinska rezistencija uzrok i ostalih komponenti sindroma, DeFronzo i Ferrannini predložili su zbirni naziv “sindrom insulinske rezistencije” (63). Uprkos razlikama u terminologiji i dijagnostičkim kriterijumima, opšta je saglasnost da je termin metabolički sindrom prihvatljiv za stanje prisustva konstelacije metaboličkih faktora rizika za KVB i dijabetes. On sam po sebi nije apsolutni indikator rizika jer ne sadrži neke od dokazanih apsolutnih faktora rizika kao što su uzrast (≥ 45 godina za muškarce i ≥ 55 godina za žene), pol, pušenje, pozitivna porodična anamneza za KVB (≥ 55 godina za muške i < 65 godina za ženke rođake) i povišeni lipoproteini male gustine (Low-Density Lipoprotein (LDL)). MetS je marker dugoročnog (doživotnog) rizika za ateroskleroznu bolest. Dokazano je da osobe sa MetS imaju dvostruko veći rizik za pojavu KVB u narednih 5 do 10 godina, nego osobe bez sindroma, a da je rizik za ceo život nedvosmisleno veći. MetS znači i petostruko veću verovatnoću za pojavu DM tipa 2 (51,52). Na inicijativu stručne javnosti da se stvori internacionalno prepoznatljiva definicija MetS, prva je odredila WHO 1998. Definicija WHO naglašava značaj insulinske rezistencije (64). Godinu dana kasnije European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) je modifikovala kriterijume za dijagnozu MetS. Iz dijagnoze je isključila DM tip 2 i patološku mikroalbuminuriju, a obavezan element je hiperinsulinemija (65). Treću definiciju MetS-a 2001. godine daje National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III). Nijedan pojedinačan faktor nije obavezan za dijagnozu, već je neophodno da budu pozitivna 3 od 5 faktora za postavljanje dijagnoze: abdominalna gojaznost definisana obimom struka, povišeni trigliceridi, snižen HDL holesterol, povišen krvni pritisak (hipertenzija (HTA)) i oštećena glikemija našte (Impaired fasting glucose (IFG)) ili DM tip 2 (66,67). American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) je 2003. godine predložila i četvrtu definiciju metaboličkog sindroma, gde centralno mesto ima IGT odnosno insulinska rezistencija (68). U 2005. godini, International Diabetes Federation (IDF) i American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) pokušavaju da ujednače kriterijume kliničke definicije. IDF navodi obim struka kao obavezan faktor uz 2 od 5 preostalih elemenata potrebnih za dijagnozu i podvlači da je merenje obima struka pogodan pojedinačni postupak za epidemiološka ispitivanja. Ostali kriterijumi su isti kao i prethodno predloženi od strane ATP III (Tabela

5). AHA/NHLBI malo modifikuju ATP III kriterijume i ne smatraju da je abdominalna gojaznost obavezan faktor, a da je za dijagnozu metaboličkog sindroma potrebno koegzistiranje najmanje bilo koja 3 od navedenih 5 faktora. Ostala 4 faktora rizika su isti kao i kod IDF.

Tabela 5. Kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma (69,70).

WHO, 1988	EGIR, 1999	NCEP/ATPIII, 2001	AACE, 2003	IDF, 2005
Povišen FI, IFG ili IGT ili DM + 2 od sledećih :	FI>P75 + 2 od sledećih :	3 od sledećih:	IGT + 2 od sledećih :	AG-OS etnički specifičan + 2 od sledećih:
AG ITM≥30kg/m ² , WHR:M≥0,9;Ž≥0,85 OS ≥94cm	AG ITM≥30kg/m ² , M OS≥94cm, Ž OS≥80cm	AG M OS ≥102cm, Ž OS ≥88cm		AG M OS≥94cm, Ž OS≥80cm
Lipidi: Tg ≥1,7mmol/l HDL M ≤0,9mmol/l HDL Ž ≤1,0mmol/l	Lipidi: Tg ≥2,0mmol/l HDL<1,0mmol/l	Lipidi: Tg ≥1,7mmol/l HDL M<1,0mmol/l HDL Ž <1,3mmol/l	Lipidi: Tg ≥1,7mmol/l HDL M<1,0mmol/l HDL Ž<1,3mmol/l	Lipidi: Tg ≥1,7mmol/l HDL M<1,0mmol/l HDL Ž<1,3mmol/l
TA≥140/90mmHg ili anti HTA Th.	TA≥140/90mmHg ili antiHTA Th.	TA≥130/85mmHg ili antiHTA Th.	TA≥130/85mmHg ili antiHTA Th.	TA≥130/85mmHg ili antiHTA Th.
malb>20μg/min	Gly ≥6,1mmol/l ili DM Th	Gly ≥6,1mmol/l ili DM Th	Gly≥5,6mmol/l ili DM Th	Gly ≥5,6mmol/l ili DM Th

FI –bazalni insulin našte, M-muškarci, Ž-žene, DM-dijabetes mellitus, TA-krvni pritisak, malb-mikroalbuminuria, anti HTA Th- antihipertenzivna terapija, P75-75% vrednosti bazalnog insulina našte koji ima nedijabetična populacija, Gly-glikemija našte, AG-abdominalna gojaznost, DM Th-terapija antihyperglikemicima.

2009. godine su se sastali IDF i AHA/NHLBI predstavnici da bi rešili preostale razlike u definicijama metaboličkog sindroma. Obe strane su se saglasile da abdominalna gojaznost nije uslov za dijagnozu, ali da je jedan od 5 kriterijuma, tako da nalaz 3 od 5 faktora rizika znači dijagnozu metaboličkog sindroma. Važeća definicija metaboličkog sindroma (Tabela 6) je objavljena u zajedničkom naučnom saopštenju pod naslovom Harmonizacija metaboličkog sindroma, a u čijem potpisu su predstavnici IDF AHA, NHLBI, WHO, IAS (International Atherosclerosis Society) i IASO (International Association for the Study of Obesity) (49). Važno je da reći da zajedničkom sastanku i

izradi zvaničnog saopštenja nisu prisustvovali predstavnici niti ADA niti EASD-a, i da se priča “pro and contra” o metaboličkom sindromu nastavlja.

Tabela 6. Kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma. Potrebna su najmanje 3 od 5 kriterijuma. (49)

Mera	Kriterijum
^a Obim struka	Definisan prema zemlji i populaciji
¹ Trigliceridi u plazmi	≥ 1.7 mmol
² Snižen HDL-holesterol	< 1.0 mmol muškarci ; < 1.3 mmol žene
³ Hipertenzija	≥ 130/85 mmHg
□ Bazalna glikemija	≥ 5.6 mmol/l

^a preporučuju se za ne-Evropljane vrednosti prema IDF-u, a za ljude Evropskog porekla vrednosti bilo IDF bilo AHA/NHLBI

^{1,2} ako pacijent uzima fibrate ili nikotinsku kiselinu pretpostavlja se da ima povišene trigliceride ili snižen HDL, a ako uzima velike doze omega-3 masne kiseline, podrazumeva se da ima visoke trigliceride.

³ ako pacijent sa istorijom hipertenzije uzima antihipertenzivnu terapiju podrazumeva se da ima povišen krvni pritisak

□ ako pacijent uzima antihiperglikemike ili ima šećernu bolest podrazumeva se da je povišena bazalna glikemija, utoliko pre što većina dijabetičara ima kriterijume za metabolički sindrom

Ni ATP III niti IDF kriterijumi ne isključuju dijabetes kao jedan od 5 kriterijuma za dijagnozu metaboličkog sindroma (49). Na ovom mestu se treba podsetiti da je dijabetes ekvivalent kardiovaskularne bolesti, odnosno da oboleli od dijabetesa pripadaju kategoriji visokog rizika da će u narednih 10 godina razviti aterosklerozno oboljenje (66) Tako da se može reći da je postojanje dijabetesa nezavisno od drugih elemenata metaboličkog sindroma, samo po sebi dovoljno za izvođenje zaključka o visokom riziku za razvoj kardiovaskularne bolesti.

1.2.2. Patofiziologija metaboličkog sindroma

Nema jedinstvenog patofiziološkog mehanizma za metabolički sindrom. U gojaznih osoba disregulacija adipocita i insulinska rezistencija, na terenu genski predodređenog fenotipa, su patofiziološko jezgro metaboličkog sindroma (69).

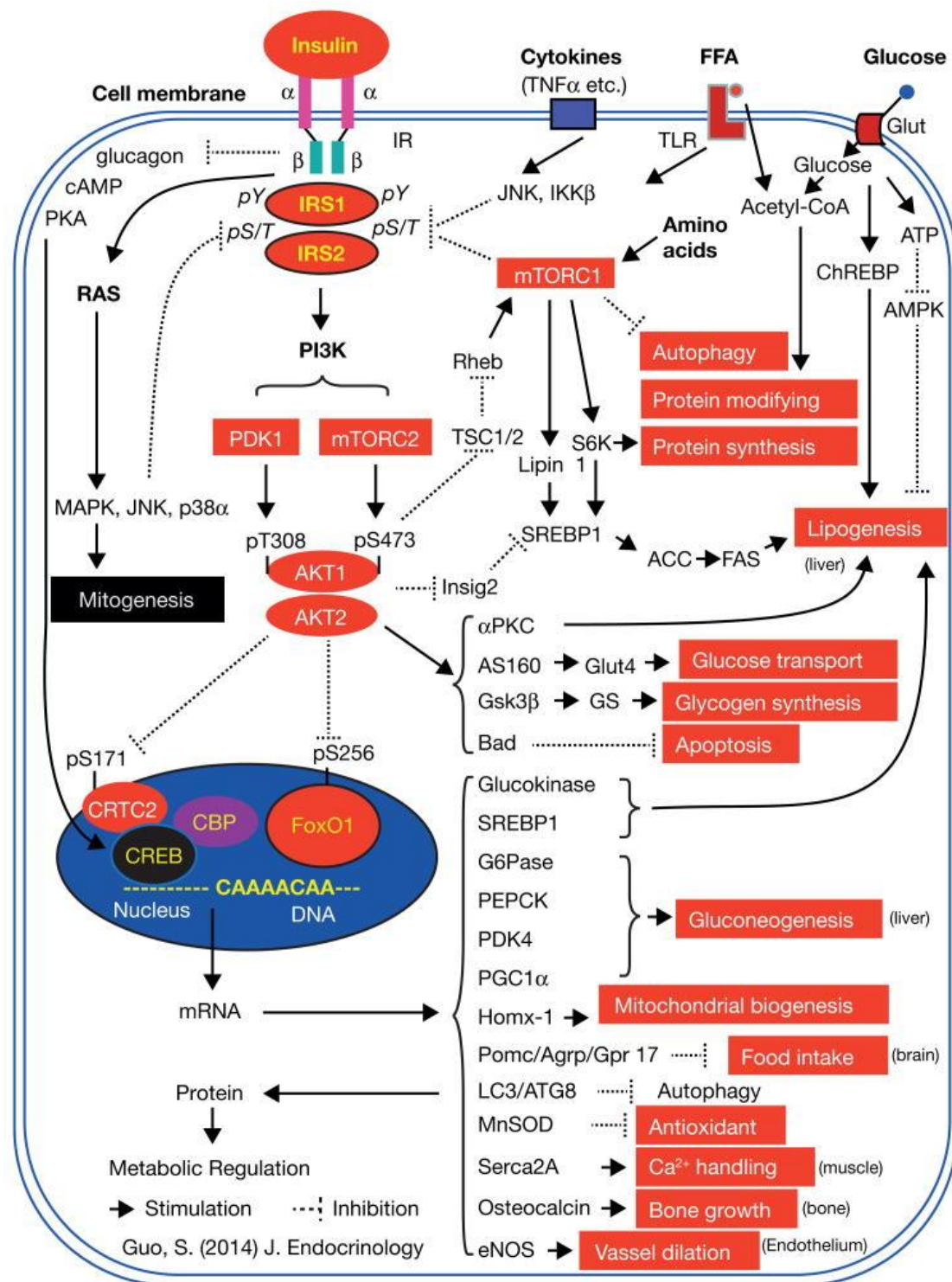
Insulinska rezistencija

Berson and Yallow su 1970. godine dali svoju prvu originalnu definiciju insulinske rezistencije „Insulinska rezistencija se može definisati kao stanje (ćelije, tkiva, organa ili organizma u celini) u kojem je potrebna veća količina insulina od normalne da bi se ostvario kvantitativno normalan biološki učinak insulina“ (71). Američka dijabetološka asocijacija je 1997. godine definisala insulinsku rezistenciju kao poremećeni biološki odgovor na egzogeni ili endogeni insulin (72).

Insulin je potentan anabolik koji stimuliše sintezu i skladištenje proteina, ugljenih hidrata i masti i inhibira njihovu razgradnju (73). Insulin na periferiji stimuliše preuzimanje glukoze od strane mišića, jetre i masnog tkiva, a inhibiše izlazak glukoze iz jetrinih ćelija, stimulišući sintezu glikogena i inhibišući glikogenolizu i glukoneogenezu. On promovise lipogenezu u jetri, a u masnom tkivu inhibiše lipolizu (74).

Insulin ulazi u ćeliju vezivanjem za insulinski receptor na ćelijskoj membrani (IR) koji se sastoji iz 2 ekstracelularne α i 2 transmembranske β subjedinice. Vezivanjem insulina za alfa subjedinicu, nastaje autofosforilacija beta subjedinice koja je enzim tirozin kinaza. Aktivacija receptora uzrokuje fosforilaciju brojnih intraćelijskih supstrata IRS1-4, Shc, Grb-2-udruženi protein (Gab1), Dock1, Cbl, i APS adapter protein, što dalje vodi do nizvodne regrutacije signalnih puteva i aktivacije dva glavna postreceptorska puta Ras→MAP (mitogen-activated protein) kinazni i fosfatidil- inozitol (PI)3-kinaza →Akt signalni put (Slika 1). Delecija gena za IRS 1 koji je najzastupljeniji u skeletnim mišićima, dovodi do insulinske rezistencije, hiperplazije β ćelija pankreasa i metaboličkog sindroma. Mutacija gena za IRS 2 koji se nalazi u jetri dovodi do insulinske rezistencije, smanjenog broja β ćelija pankreasa i dijabetesa tip 2. Prvi signalni put, aktivira fosforilaciju IRS-a 1 i 2 i aktivaciju PI 3-kinaze, i posledično protein kinaze 1 (3-phosphoinositide dependent protein kinase-1 (PDK 1)) i mTORC2 koji suprimuju transkripciju Foxo1. Akt→Foxo1 signalni put ima centralnu ulogu u kontroli nutritivne homeostaze (Slika 1). Inaktivacija Akt i aktivacija Foxo1, preko supresije IRS1 and IRS2 u različitim organima dovodi do hiperinsulinemije i metaboličke inflamacije koji su u osnovi MetS. Terapijsko delovanje na IRS→Akt→Foxo1 signalni put bi bila opcija lečenja DM tip 2 i njenih komplikacija (74,75). IRS→Akt→Foxo1 signalni put

direktno povećava i aktivnost azot monoksid sintetaze (eNOS) i stvaranje azot monoksida (NO) u endotelu krvnih sudova sa protektivnim efektom u smislu vazodilatacije (76).



Slika 1. Šematski prikaz insulinskog receptora i signalnih puteva po njegovoj aktivaciji (Guo S. J Endocrinol. 2014;220(2):T1-T23.)

Signalni put PI 3-kinaza reguliše i glukozne transportere zavisne od insulina (GLUT) preko kojih glukoza ulazi u tkiva, a u zavisnosti od njihovog broja i aktivnosti. Danas je u humanom genomu identifikovano 14 GLUT-a, a prvih 4 su odgovorna za ulazak glukoze u periferna tkiva osetljiva na insulin. GLUT 1 se nalazi u fetalnim tkivima a u odraslih na eritrocitima i endotelnim ćelijama krvno moždane barijere. GLUT 2 posreduje unos glukoze u jetru, beta-ćelije pankreasa i transport glukoze, fruktoze i galaktoze iz creva u portnu cirkulaciju. GLUT 3 se nalazi u neuronima i placenti. GLUT 4 je glavni transporter glukoze u skeletne i srčane mišiće kao i masno tkivo (74, 77,78).

U stanju insulinske rezistencije izostaje inhibitorni efekat insulina na smanjenje glukoneogeneze u jetri kao i stimulacijski efekat na iskorišćavanje glukoze u mišićima. Relativna hiperglikemija će biti kompenzovana lučenjem sve veće količine insulina, sa posledičnom hiperinsulinemijom i normoglikemijom. Kada nastupi iscrpljivanje i oštećenje beta-ćelije pankreasa javlja se postprandijalna hiperglikemija kao odraz nemogućnosti iskorišćavanja glukoze u mišićima i masnom tkivu nakon jela, kao i hiperglikemija našte kao posledica povećane glikoneogeneze u jetri (74).

U stanju insulinske rezistencije inhibiran je insulinom indukovani PI -3 kinazni put, kao i nishodna Akt i Foxo1 aktivacija. Nasuprot navedenom, MAP kinazni put koji posreduje mitogeni efekat insulina je intaktan, sa posledičnom proliferacijom glatkih mišićnih ćelija, aktivacijom endotelina 1, stvaranjem kolagena, stvaranjem faktora rasta i inflamatornih citokina čime se može objasniti endotelna disfunkcija, ubrzana ateroskleroza i hipertenzija u stanjima povećane insulinske rezistencije kao što su DM tip 2 i gojaznost (76, 79-81).

Masno tkivo kao endokrini organ

Masno tkivo je specijalizovano vezivno tkivo koje se ispoljava u dva oblika: belo (unilokularno) i mrko (multilokularno) masno tkivo. Uloga mrkog masnog tkiva je termogeneza. Belo masno tkivo ima 3 funkcije: 1. skladištenje viška energije u obliku triglicerida; 2. otpuštanje slobodnih masnih kiselina (SMK) kada energetska potrošnja premaši energetske unos; 3. sekrecija adipokina i citokina (82,83). Masno tkivo se uvećava na račun hipertrofije i hiperplazije. U odraslom dobu sa godinama opada sposobnost preadipocita da se transformišu u zrele adipocite (84). Za razliku od ranije

postojećeg mišljenja, danas se pouzdano zna da se adipogeneza odvija i u odraslih osoba (85). Nuklearni receptor PPAR je centralni regulator adipogeneze. Rekrutovanje novih malih adipocita povećava kapacitet za skladištenje lipida, i tako pored ostalog smanjuju insulinsku rezistenciju. U gojznosti ekspanzija masnog tkiva je na račun hipertrofije adipocita i manje njihove proliferacije (hiperplazije), u cilju skladištenja viška energije u obliku triglicerida. Masno tkivo se sastoji od različitih vrsta ćelija, preadipocita, adipocita, fibroblasta, makrofaga i stromalnih ćelija (86, 87). Masno tkivo sekretuje bioaktivne peptide poznate pod nazivom adipokini, uključujući peptide važne za glukoznu homeostazu, kao što su adiponektin, rezistin, apelin i visfatin; hormone bitne za energetska homeostazu kao što je leptin; hemokine kao što je MCP-1 (monocyte chemotactic protein) i IL-8; brojne proinflamatorne citokine kao što su IL-6, IL-1, angiotenzin II, TNF- α i antiinflamatorni citokin kao što je IL-10. Navedeno potvrđuje dobro poznati koncept da je masno tkivo endokrini organ sa ključnom ulogom u energetska i glukoznoj homeostazi. (88).

Sa napredovanjem gojznosti, uvećava se masno tkivo, naročito visceralno, a time se povećava i sekretorna aktivnost adipocita, makrofaga i stromalnih ćelija. Oslobođaju se adipokini i inflamatorni citokini, pokreću se unutaćelijski inflamatorni putevi, smanjuje se adipogeneza, nastaje disfunkcija adipocita, uključujući hipoksiju, apoptozu. Infiltracija makrofagima i sekrecija proinflamatornih citokina ima centralnu ulogu u nastanku hronične inflamacije u gojznosti. Citokini parakrino i putem sistemske cirkulacije smanjuju insulinsku senzitivnost u ciljnim tkivima kao što su adipociti, hepatociti i miociti i dovodi do disfunkcije β ćelija pankreasa. Složeni su molekularni mehanizmi koji su u osnovi, hroničnom inflamacijom, indukovane sistemske insulinske rezistencije u gojznih osoba. (86,88-91).

U stanju insulinske rezistencije izostaje inhibitorno delovanje insulina na hormon osetljivu lipazu, odgovornu za razgradnju triglicerida u SMK zbog čega se ubrzanom lipolizom oslobađa u cirkulaciju povećana količina SMK. Dodatnu ulogu ima i trigliceridna lipaza (ATGL) i zajedno su odgovorni za 95% hidrolize triglicerida i stvaranje SMK. Povišen nivo SMK i povišen nivo insulina u plazmi, u jetri stimuliše sintezu i deponovanje triglicerida, a višak se oslobađa iz jetre kao VLDL. Hipertrigliceridemija je tipično udružena sa smanjenjem koncentracije HDL-a. CETP

(holesterol-estar transferni protein) posreduje prelaz estara holesterola iz srži HDL-a u VLDL. Stvara se manji i trigliceridima bogat HDL, sada dobar supstrat za razgradnju od strane hepatske lipaze i pretvaranje u partikule koje se brzo eliminišu preko bubrega uz sniženje koncentracije HDL-a u krvi. Aktivnošću hepatske lipaze povećan je transfer triglicerida iz Tg bogatih masnih partikula u LDL, što dovodi do stvaranja proaterogenih malih gustih LDL čestica. Ovo objašnjava aterogenu trijadu u MetS gojaznih: povišeni Tg, snižen HDL i prisustvo malih gustih LDL čestica (69,74,91).

1.2.3. Terapija metaboličkog sindroma

Primarni cilj terapije metaboličkog sindroma je smanjenje rizika za KVB i DM tip 2. Osobama sa metaboličkim sindromom treba odrediti kratkoročni (destogodišnji) rizik za ateroskleroznu KVB, korišćenjem Framingamskog bodovnog sistema (93). Ukoliko je prisutna šećerna bolest potrebno je proceniti rizik prema UKPDS kalkulatoru (94). Framingamska procena kratkoročnog rizika deli bolesnike na 3 kategorije: nizak do umeren rizik (<10%), umereno visok-intermedijarni (10-20%) i visok rizik (>20%) za ateroskleroznu bolest. Osobe koje imaju KVB ili dijabetes su već u visokoj kategoriji rizika i nema potrebe da se on procenjuje. Primarni cilj terapije osoba sa metaboličkim sindromom kao celine je sledeći:

- a) kod pacijenata sa niskim do umerenim rizikom za ateroskleroznu bolest cilj je smanjiti dugoročni rizik. Odnosno, rano otkrivanje i promena životnog stila je garancija dobre dugoročne prognoze za KVB;
- b) kod pacijenata sa intermedijarnim rizikom za ateroskleroznu bolest cilj je smanjiti i kratkoročni i dugoročni rizik. Uz higijensko-dijetetski režim treba razmotriti i uvođenje farmakološke terapije;
- c) kod pacijenata sa visokim rizikom za ateroskleroznu bolest cilj je intenzivno redukovati kratkoročni rizik farmakološkom terapijom svake komponente metaboličkog sindroma, uz odgovarajući higijensko dijetetski režim života (92).

Osnova terapije metaboličkog sindroma jeste promena načina života. Prva linija terapije gojaznih pacijenata sa MetS je redukcija telesne težine jer redukuje sve metaboličke faktore rizika (41). Obuhvata, kako je prethodno navedeno, dijetetske mere, fizičku aktivnost, bihevioralan tretman, medikamentoznu i hiruršku terapiju gojaznosti (17,19).

Primarni cilj u terapiji gojaznosti pacijenata sa metaboličkim sindromom svih kategorija rizika za ateroskleroznu KVB je redukcija TT za 10% tokom 6-12 meseci. Sekundarni cilj je redukcija ITM na $<25\text{kg/m}^2$. Dnevni kalorijski deficit treba da bude 500-1000cal/dan. Antiaterogena dijeta sadži: <od 7% zasićenih masti, <od 1% trans masnih kiselina i <20mg holesterola na dan (41,92). Kod gojaznih pacijenata sa MetS uz redukciju TT različitim terapijskim režimima, a u zavisnosti od stepena težine hipertenzije, šećerne bolesti i hiperlipidemije, se uvodi i terapija antihipertenzivima, antihyperglukemicima i antihyperlipemicima (92).

1.3. Opstruktivni apneja sindrom

1.3.1. Istorijat i definicija

Čarls Dikens je u svom romanu "Pikvikov klub" još 1837. godine vrlo slikovito opisao lik po kome se danas naziva sindrom globalne respiratorne insuficijencije i dnevne somnolencije u gojaznosti (95). Značajan interes za efekte gojaznosti na disajnu funkciju počeo je tek 1956. godine, posle saopštenja Burwella i saradnika o globalnoj respiratornoj insuficijenciji gojaznih osoba koje nisu imale plućno oboljenje (96).

Temelji medicine spavanja su postavljeni u Evropi. "Sleep" apneja je prvi put jasno definisana 1965. godine, nezavisno od strane dve grupe autora: Gastaut, Tassinari i Duron u Francuskoj (97) i Jung i Kuhlo u Nemačkoj (98).

Prva i značajna otkrića u oblasti medicine spavanja u početku su bila ignorisana od strane Američkih naučnika, da bi 1975. godine bilo osnovano petočlano udruženje-Association of Sleep Disorders Centers, kao preteča današnje Američke akademije za medicinu spavanja-American Academy of Sleep Medicine (AASM), jednog od najmoćnijih udruženja u oblasti medicine spavanja. Sve do 1980-te godine jedina terapijska opcija za najteži oblik "Sleep" apneje je bila hronična traheostomija. Iste godine su uvedene 2 nove procedure. Prva je bila uvulopalatofaringoplastika, a druga tehnika uvedena od strane australijskog pulmologa Colin Sullivan-a je bila kontinuirani pozitivni pritisak kroz nos. Renesansa medicine spavanja nastaje od 1990-te godine kada niču novi centri koji se bave dijagnozom i terapijom poremećaja spavanja, sa istovremenim geometrijskim povećanjem broja časopisa i drugih publikacija o medicini spavanja (99).

Opstruktivni apneja sindrom ili opstruktivni „sleep apnea” sindrom (OSAS) karakterišu ponavljane epizode opstrukcije u gornjim disajnim putevima tokom sna, koje dovode do značajnog smanjenja (hipopneja) ili prestanka (apneja) protoka vazduha kroz disajne puteve. Ove epizode su praćene glasnim hrkanjem i hipoksemijom, i tipično se završavaju kratkotrajnim buđenjem što uzrokuje značajnu fragmentaciju sna i pospanost kod bolesnika (100). Definicija apneje kod odraslih podrazumeva potpun ili skoro potpun prekid protoka vazduha kroz disajne puteve ($\geq 90\%$) u periodu ≥ 10 sekundi. Definicija hipopneje se u skladu sa novim saznanjima menjala. AASM je 2007. godine objavila priručnik za bodovanje poremećaja tokom spavanja “Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events”. Revidiran vodič je objavljen 2012. godine. Prema pravilima revidiranog vodiča za bodovanje poremećaja tokom spavanja, hipopneja se može definisati na 2 načina: 1). najmanje 30% redukcije protoka vazduha tokom najmanje 10 sekundi ako je prisutna desaturacija kiseonika $\geq 3\%$ i 2). najmanje 30% redukcije protoka vazduha tokom najmanje 10 sekundi uz elektroencefalografski (EEG) veifikovano buđenje pacijenta (101).

Apneja i hipopneja se mogu klasifikovati u 3 različite kategorije: centralna, opstruktivna i kombinovana apneja, odnosno hipopneja. Centralna apneja/hipopneja je smanjenje ili prekid protoka vazduha zbog odsutnih pokreta disajne muskulature a kao posledica poremećaja respiratornog centra u CNS-u. Opstruktivna apneja/hipopneja je smanjenje ili prekid protoka vazduha kao posledica kolapsa gornjih disajnih puteva iako postoji respiratorni napor da se to prevlada. Kombinovana apneja/hipopneja je kombinacija prethodno navedenih poremećaja (97,102). Revidirani kriterijumi polisomnografske definicije opstruktivne hipopneje je da su ispunjeni uslovi za dijagnozu hipopneje plus prisustvo bar 1 od 3 kriterijuma tokom hipopneje 1). Hrkanje 2). smanjene inspiratornog nazalnog protoka vazduha 3). paradoksalni torakoabdominalni pokreti. Centralna hipopneja podrazumeva, uz ispunjene kriterijume za definiciju hipopneje, i odsustvo sva 3 prethodno navedena kriterijuma (101). Revidirani polisomnografski kriterijumi iz 2012. nisu menjali polisomnografsku definiciju opstruktivne i centralne apneje iz 2007. godine. Opstruktivna apneja je prekid protoka vazduha kroz disajne puteve ($\geq 90\%$) u periodu ≥ 10 sekundi, udruženo sa očuvanim ili povećanim inspiratornim naporom tokom apneje. Centralna apneja je apneja koja ispunjava dijagnozu apneje uz odsutan inspiratorni napor.

Kombinovana apneja je apneja koja ispunjava definiciju apneje, ali sa početnim odsustvom a zatim uspostavljanjem inspiratornog napora tokom perioda apneje (101,103).

U proceni težine OSAS, koristi se apneja-hipopneja indeks (AHI) i indeks poremećaja disanja (respiratory disturbance index (RDI)). RDI je zbir AHI i RERA indeksa. AHI je zbir apneja i hipopneja na sat dokumentovanog spavanja. RERA (respiratory effort-related arousals) je faza disanja u snu, trajanja najmanje 10 sekundi a karakterisana povećanim disajnim naporom ili smanjenim inspiratornim protokom koji uvek dovodi do buđenja pacijenta, a da nisu ispunjeni kriterijumi za apneju/hipopneju. RERA indeks je zbir RERA na sat dokumentovanog spavanja (101,104). Prema AASM dijagnoza OSAS je potvrđena ako je $RDI \geq 15$ na polisomnografiji u odsustvu udruženih simptoma OSAS ili ako je $RDI \geq 5$ a postoje dnevni simptomi OSAS ili anamnestički odnosno heteroanamnestički noćni simptomi OSAS (104). U proceni stepena težine OSAS koristi se i AHI i RDI. Ako je $AHI < 5$ ili $RDI < 5$, osoba nema OSAS.

Blagi OSAS se definiše kao AHI ili $RDI \geq 5$ i < 15 . uz blage simptome OSAS. Umereni OSAS se definiše kao AHI ili $RDI \geq 15$ i ≤ 30 uz srednje izražene simptome OSAS. Izraženi OSAS se definiše kao $AHI > 30$ uz izražene simptome OSAS. Težina OSAS se danas od strane mnogih autora procenjuje samo na osnovu AHI iz logičnih razloga. Prvo, gušenje, borba za vazduh, buđenje iz sna i fragmentirano spavanje su posledica apneje i hipopneje. Drugo, postoji linearna korelacija između visine AHI i kliničkih manifestacija (dnevne pospanosti, neurokognitivnih smetnji i kardiovaskularnih komplikacija) (101,102,104,105). Iako su kriterijumi za definisanje respiratornih događaja određeni konsenzusom od strane AASM., akreditovane „sleep“ laboratorije u svetu ne koriste iste kriterijume, zbog čega su zbunjuće različite interpretacije OSAS u zvaničnoj literaturi. Često autori originalnih radova definišu RDI kao broj apneja i hipopneja po satu sna. Primera radi, Američka državna agencija zdravstvenog i socijalnog osiguranja “The Centers for Medicare and Medicaid” definiše RDI kao broj apneja i hipopneja na sat ukupnog monitoringa neovisno o prisustvu/odsustvu spavanja (105).

Dijagnoza OSAS se postavlja na osnovu polisomnografije (PSG). 1994. je prvi put napravljen pregled vrsta polisomnografije za dijagnozu OSAS. Postoji 4 tipa

polisomnografije: kompletna (tzv. „full“) polisomnografija sa ≥ 7 kanala uz video nadzor pacijenta, kompletna polisomnografija sa ≥ 7 kanala bez video nadzora pacijenta, polisomnografija sa ograničenim brojem kanala 4-7 i poslednja koja ima samo 1-2 kanala, najčešće oksimetriju. Zlatni standard je prekončna kompletna PSG, koja se obavlja u specijalizovanim centrima, tzv. laboratorijama za „sleep“ medicinu. To je dijagnostička procedura kojom se istovremeno beleži i prati više fizioloških parametara tokom spavanja. Najčešće se koriste sledeći parametri: centralna i okcipitalna elektroencefalografija, obostrana elektrookulografija, elektromiografija brade, elektromiografija nogu, elektrokardiografija (EKG), protok vazduha kroz disajne puteve (airflow), pokreti grudnog koša i trbušnog zida, pulsna oksimetrija i zvučni zapis u cilju registrovanja hrkanja. Sobna kamera obezbeđuje kontinuirani video monitoring položaja pacijenta u krevetu tokom spavanja. Svaki od navedenih parametara se u vidu zasebnog kanala kontinuirano prikazuju na ekranu kompjutera i kasnije analiziraju procesom bodovanja PSG. Ručno očitavanje ne može da zameni kompjutersko. Finalni PSG izveštaj prikazuje se numerički i grafički (106). Prema preporukama AASM portabilni monitori se mogu koristiti kao alternativa za kompletnu polisomnografiju za pacijente u kojih očekujemo prisustvo srednje teškog ili teškog oblik-a OSAS (izrazito gojazni pacijenti), za nepokretne i teško bolesne, kao i za monitoring terapije OSAS (terapija koja nije neinvazivna mehanička ventilacija (NIMV)), uključujući i redukciju TT. U navedene svrhe mogu se primenjivati samo portabilni monitori tip 3, koji mogu da registruju bar protok vazduha, respiratorni napor i oksigenaciju krvi kiseonikom (107).

1.3.2. Patofiziologija OSAS

Gornji disajni putevi konceptualno se mogu predstaviti kao cev čiju čvrstinu obezbeđuju uglavnom mišići i meko tkivo, te je zato sklona kolapsu. Ravnotežu održavaju s jedne strane sile koje promovišu kolaps: inspiratni negativni pritisak i ekstraluminalni pozitivni pritisak, a sa druge strane sile koje se opiru kolapsu: kontrakcija faringealnog dilatatornog mišića-m.genioglosusa i povećan volumen pluća (108,109).

Većina pacijenata sa OSAS ima opstrukciju gornjih disajnih puteva na nivou mekog nepca, odnosno nazofarinksa i na nivou jezika, t.j. orofarinksa. Istraživanja pokazuju da su u osnovi patogeneze i anatomski i neuromuskularni faktori. Anatomski faktori (npr,

uvećane tonzile, voluminozan jezik i meko tkivo usne šupljine, deponovane masti u lateralnim faringealnim zidovima, veličina mekog nepca, abnormalna pozicija maksile i mandibule) smanjuju poprečni presek lumena gornjih disajnih puteva i/ili povećavaju ekstraluminalni pozitivni pritisak čija je rezultanta kolaps gornjih disajnih puteva (110,111).

Pokazano je da u zdravih ljudi faringealni dilatatorni mišići (najbolje proučen m. genioglossus) se fazično aktiviraju negativnim inspiratornim pritiskom, sprečavajući kolaps gornjih disajnih puteva. Tokom ekspiracije pozitivni pritisak u disajnim putevima ne dovodi do njihove ekscitacije i njihova aktivnost se smanjuje. Drugi mišići kao npr. m. tensor palatini imaju toničnu aktivnost, sa relativno konstantnim nivoom aktivnosti tokom respiracija i delom doprinose očuvanju lumena gornjih disajnih puteva (112). U pacijenata sa OSAS u cilju prevazilaženja anatomskih abnormalnosti koje sužavaju gornje disajne puteve i prevazilaženja kolapsa negativnim inspiratornim pritiskom, dilatatorni mišići faringusa imaju veću aktivnost tokom dana nego kod zdravih kontrola (108).

Neuromuskularna aktivnost, uključujući i refleksnu aktivnost, se smanjuje tokom spavanja, a naglašeno u pacijenata sa OSAS. Dilatatorni mišići faringusa pacijenata sa OSAS već imaju povećanu aktivnost tokom dana da bi prevazišli kolapsabilne sile, a tokom noći sa smanjenjem njihove aktivnosti i aktivnosti neuromuskularnih refleksa nastaje disproporcija u silama koje održavaju prohodnost disajnih puteva što dovodi do njihovog kolapsa (108,111,113,114).

Veruje se da je redukovan ventilatorni motorni signalni put za mišiće gornjih disajnih puteva kritični inicijalni događaj njihove opstrukcije. Njihov efekat je izraženiji kod osoba koje iz anatomskih razloga imaju predispoziciju za kolaps gornjih disajnih puteva. Nestabilnost disajnih centara u mozgu je dobro proučen uzročni faktor centralne „sleep” apneje, posebno u pacijenata sa ozbiljnom kongestivnom srčanom insuficijencijom (115,116).

Činjenice ukazuju da nestabilnost disajnih centara učestvuje u razvoju OSAS. Prvo, pokazano je da u odsustvu ventilatornog motornog signalnog puta nastaje opstrukcija gornjih disajnih puteva (117).

Drugo, smanjenje aktivnosti faringealnih dilatatornih mišića je udruženo sa periodičnim disanjem i hipokapnijom u osoba sa smanjenim protokom vazduha (118-121).

Treće, pokazano je da su muškarci prijemčiviji centralnoj apneji sa manjom osetljivošću na ugljen dioksid nego žene, što može objasniti polnu razliku u prevalenci OSAS (122,123).

1.3.3. Klinička prezentacija OSAS

Simptomi OSAS su često podmukli. Mogu biti prisutni godinama pre nego što ih pacijent postane svestan i zatraži lekarsku pomoć.

Noćni simptomi

- Hrkanje, koje je glasno i neprijatno za okolinu
- Posvedočeni prekid disanja, koji prekida hrkanje i završava se brektanjem
- Glasno gušenje i borba za vazduh, koje budi pacijenta iz sna
- Nemiran san, trzanje i prevrtanje u krevetu koje budi pacijenta

Dnevni simptomi

- Izostajanje osećaja svežine po buđenju
- Jutarne glavobolje, suva usta i grlo
- Preterana dnevna pospanost (Excessive daytime sleepiness (EDS)) za vreme relaksirajućih aktivnosti (čitanje, gledanje televizije). Vremenom se javlja i za vreme aktivnosti koje zahtevaju veću pažnju (školske aktivnosti, učenje, posao, vožnja). EDS se može objektivno proceniti primenom Epworth-ovog testa pospanosti (Epworth Sleepiness Scale (ESS)) (Prilog A). U upitniku za svako od 8 pitanja o pospanosti tokom uobičajenih dnevnih aktivnosti je ponuđena ocena od 0-3. Rezultati se sabiraju i ako je EDS skor >10, test EDS je pozitivan. Međutim pokazano je da EDS >12 bolje korelira sa rezultatima MSLT (Multiple Sleep Latency Test). MSLT test je još jedan dijagnostički test za procenu pospanosti i obično se koristi za dijagnozu narkolepsije. Njime se meri vreme od početka dnevnog dremanja do početka sna. To se zove sleep latencija i kraća je kod pospanih ljudi. ESS skor ne korelira dobro sa MSLT. Visok ESS skor ne znači i višu latenciju spavanja, ali znači veću verovatnoću usnivanja. ESS je koristan metod za praćenje uspešnosti terapije OSAS (124-126).

- Dnevni umor / zamorljivost /nedostatak energije. Većina pacijenata pre navodi da su umorni, anergični nego da su pospani. U jednoj studiji od 190 pacijenata sa OSAS, nedostatak energije je navodilo 62%, umor 57%, zamorljivost 61% a pospanost 47% pacijenata. Na pitanje koja tegoba im najviše smeta 40% pacijenata se opredelilo za nedostatak energije a 22% za pospanost (127).

- Smanjenje memorije, koncentracije i kognitivnih funkcija (128)

Fizikalni pregled

Pregledom se obično nalazi abdominalna gojaznost sa povećanim obimom vrata (OV) i hipertenzija.

- OV >43cm u muškaraca i veći od 37cm u žena je rizik za OSAS. OV je dobar prediktor OSAS.

- Malampati skor: koristio se u anesteziji za procenu prolaznosti gornjih disajnih puteva prilikom trahealne intubacije. Bodovanje se vrši na osnovu anatomske izgleda usne duplje pri otvorenim ustima sa protruzijom jezika. Klasa 1: jasno vidljive tonzile, uvula i meko nepce. Klasa 2: vidljivo tvrdo i meko nepce, gornje partije uvule i tonzila; Klasa 3: vidljivo meko, tvrdo nepce i baza uvule; Klasa 4: vidi se samo tvrdo nepce.

- Uvećane tonzile

- Retrognatija ili mikrognatija (128,129)

1.3.4. Epidemiologija i faktori rizika za OSAS

U navođenju prevalencije OSAS, svetska literatura, koja se bavi medicinom spavanja, najpre se poziva na rezultate studije Wisconsin Sleep Cohort Study iz 1993. godine. Prema podacima ove velike populacione studije 4% muškaraca i 2% žena srednjih godina (30-60 godina) ispunjavaju kriterijume za OSAS. Studije koje su usledile navode da je prevalencija veća naročito u visoko razvijenim zemljama, gde se procenjuje da je prevalencija OSAS u muškaraca narasla na prosečnih 20% i u žena na 10%, verovatno kao posledica povećanja prevalencije gojaznosti, bolje spoznaje bolesti i napretka tehnologije (130).

Glavni faktor rizika OSAS je gojaznost, centralnog tipa. Gubitak telesne težine dovodi do povećanja poprečnog preseka lumena gornjih disajnih puteva i smanjenja AHI (112, 131). Muškarci imaju 2-3 puta veći rizik za razvoj OSAS nego žene (132, 133). Kod dece

adenotonzilarna hipertrofija je razlog OSAS. Prevalencija OSAS raste sa godinama. OSAS je 2-3 puta češća u starijih od 65 godina u odnosu na osobe od 30-65 godina. Postoje rasne razlike u prevalenci OSAS. Amerikanci Afričkog porekla razvijaju OSAS u mlađim godinama nego belci (134).

Azijci zbog drugačije kraniofacijalne anatomije (retrognatija i pomeranje jezika unazad sa sužavanjem lumena farinksa) imaju češće OSAS (133). Genetika je u 30-35% slučajeva razlog OSAS. Nasledna OSAS se može objasniti u 40% slučajeva naslednom gojaznošću. Ostalih 60% se delom objašnjavaju naslednom kraniofacijalnom morfologijom mekog i koštanog tkiva. U nekoliko studija je polimorfizam epsilon-4-alela APOE gena dovođen u vezu sa OSAS, što druge studije to nisu pokazale. Od drugih faktora rizika za OSAS navode se endokrinološke bolesti i poremećaji (hipotireoidizam, struma, akromegalija menopauza, dijabetes), neuromuskularne bolesti, gastroezofagealni refluks, srčana insuficijencija i hipertenzija, moždani udar, nazalna opstrukcija, socijalne navike (pušenje, alkohol) kao i vrsta profesije. Opšte je poznato da profesionalni vozači imaju češće OSAS, udruženo sa povećanom incidencom saobraćajnih nesreća (112, 132).

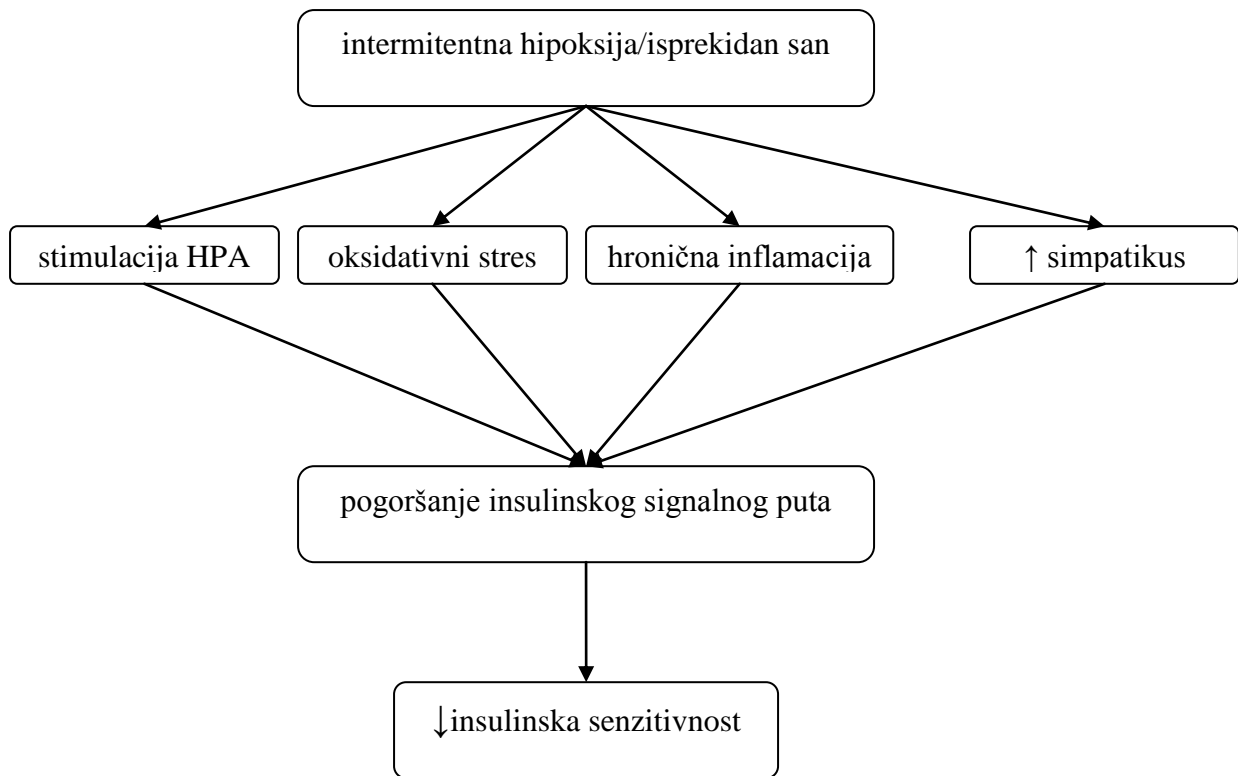
1.3.5. OSAS, gojaznost i metabolički sindrom

Gojaznost, a pre svega visceralna gojaznost je glavni faktor rizika za nastanak OSAS. Od troje pacijenata sa OSAS, dvoje je gojazno (135). Rezultati velikih svetskih epidemioloških studija pokazuju da 25% odraslih sa BMI između 25 i 28 kg/m² imaju bar blagi oblik OSAS (AHI \geq 5) (134). Prevalencija OSAS kod gojaznih osoba je preko 30%, a u morbidno gojaznih pacijenata je 50-98% (112).

Povezanost OSAS i gojaznosti je kompleksna. Centripetalna distribucija masti u gojaznih je od ključnog značaja za nastanak OSAS. Pokazano je da gojazne osobe sa OSAS imaju u predelu vrata za 42% više masti nego normalno uhranjene osobe (112,131,134). Nakupljanje masnog tkiva u lateralnom zidu farinksa, praćeno masnom infiltracijom i zadebljanjem mišića kao i njihovim mehaničkim oštećenjem, smanjuje kalibar gornjih disajnih puteva i povećava njihovu kolapsibilnost. Studije su pokazale da je OV bolji prediktor OSAS nego BMI. Abdominalno nakupljanje masti, smanjuje volumen pluća i uzdužno rastezanje gornjih disajnih puteva. Neki autori su pokazali da je OS bolji prediktor OSAS, nego OV ili BMI, ukazujuću na jaku vezu OSAS i visceralne gojaznosti,

odnosno insulinske rezistencije i MetS (135). Bilo je predloga da se zbog česte udruženosti MetS i OSAS, ova 2 entiteta objedine u tzv. "Sindrom Z"(136). Visceralna distribucija masti je glavna karakteristika MetS. Ne iznenađuje činjenica, da je prevalencija MetS u OSAS visoka, i u zavisnosti od studije kreće se između između 50% i 80%. Vgontzas i saradnici su još 2000-te pokazali da je glavna razlika između gojaznih pacijenta sa ili bez OSAS količina abdominalne visceralne masti, koja je viša u pacijenata sa OSAS, dok je količina subkutane masti slična u obe grupe pacijenata. Količina visceralne masti korelira sa stepenom težine OSAS, odnosno sa AHI i intermitentnom noćnom hipoksijom. Nezavisna udruženost OSAS i MetS nije tako jasno potvrđena u randomizovanim kontrolisanim studijama o efektima NIMV na metaboličke abnormalnosti. Objavljeno je da je OSAS nezavisno od gojaznosti udružena sa intolerancijom na glukozu i insulinskom rezistencijom. Intermitentna hipoksija i fragmentacija sna u pacijenata sa OSAS indukuje aktivaciju simpatikusa, hroničnu inflamaciju, aktivaciju hipotalamo hipofizno-adrenalne osovine i povećava oksidativni stres, koji dovode do disfunkcije insulinskog puta i insulinske rezistencije (Slika 2). Navedeno je pokazano kako na kulturi tkiva tako i na animalnom modelu (137).

Veza gojaznosti i OSAS je bidirekciona. Kao što je već rečeno, centripetalno nagomilavanje masnog tkiva u predelu vrata i trupa, sa aktivacijom hronične inflamacije i hormonskim promenama u gojaznosti dovode do suženja gornjih disajnih puteva, poremećaja neuromuskularne kontrole ventilacije i povećane kolapsibilnosti gornjih disajnih puteva i pogoršanja OSAS. S druge strane, isprekidan san u OSAS dovodi do smanjenja leptina i povećanja grelina, povećanja gladi i apetita i povećanja energetske unosa. Preterena dnevna pospanost u pacijenata sa OSAS smanjuje fizičku aktivnost. Krajnji rezultat je da pacijenti sa OSAS imaju smanjenu energetske potrošnju, a povećavan energetske unos, odnosno dalje povećanje TT. Tako se stvara začarani krug između OSAS i gojaznosti (135).



Slika 2. Šematski prikaz uticaja OSAS na insulinsku senzitivnost

(Bonsignore MR et al. Eur Respir Rev. 2013;22(129):353-64.)

HPA:hipotalamo-hipofizna adrenalana osovina

1.3.6. Terapija OSAS

Preporuke za terapiju OSAS zavise od težine bolesti.

1). Redukcija TT dijetom i ostalim ranije opisanim načinima terapije gojaznosti uz promenu životnih navika. Savetuje se svim pacijentima sa OSAS, a kao jedina terapija u pacijenata sa blagim oblikom OSAS, čiji jedini simptom je hrkanje.

Preporučuje se: izbegavanje alkohola, cigareta, napitaka sa kofeinom kao i sedativa bar 4h pre spavanja. Izbegavati spavanje na leđima najbolje na boku sa podignutim uzglavljem 15-20cm, u ustaljeno vreme ići na spavanje koje treba da traje 7-8h (130, 138). Značaj i korist gubitka TT u terapiji OSAS je bila prepoznata pre više od 30 godina. Većina studija se zasnivala na praćenju efekata redukcije TT na OSAS umereno gojaznih pacijenata primenom VLCD i LCD i na OSAS izrazito gojaznih pacijenata nakon barijatrijske hirurgije. Sve studije su pokazale jasnu povezanost stepena gubitka TT i

smanjenja stepena težine OSAS. Rezultati jednog broja studija kako randomizovanih tako i nerandomizovanih su prikazani u Tabeli 7 (135).

Tabela 7. Randomizovane (A) i važnije nerandomizovane (B) studije o efektima redukcije TT dijetom i barijatrijskom hirurgijom na OSAS gojaznih pacijenata

(Prerađeno prema: Tuomilehto H, et al. Sleep Med Rev. 2013;17(5):321-9.)

Metoda	Studija	Zemlja	Dizajn	N	meseci	Gubitak TT (% od početne)	smanjenje AHI (% od početnog)
Dijeta							
VLCD+lifestyle	Johansson et.al.2011.	Švedska	B	63	12	12 (9)	-17 (47)
VLCD+lifestyle	Tuomilehto et.al.2010.	Finska	A	82	24	7 (7)	-5 (46)
VLCD	Johansson et.al.2009.	Švedska	A	63	2	19 (17)	-25 (68)
VLCD+lifestyle	Foster et.al.2009.	SAD	A	254	12	11 (11)	-5 (22)
VLCD+lifestyle	Barnes et.al.2009.	Australija	B	12	12	8 (8)	-6 (26)
VLCD	Kansanen et.al.1998.	Finska	B	18	3	9 (8)	-12 (39) ¹
Dijeta	Nosedo et.al.1995.	Belgija	B	36	12	9 (8)	-16 (24)
VLCD	Suratt et.al.1992.	SAD	B	8	1	21 (14)	-28 (31)
Dijeta	Schwartz et.al.1991.	SAD	B	15	16	7 (17)	-51 (61)
Dijeta	Smith et.al.1985.	Australija	B	15	5	10 (9)	-26 (47)
BS							
BS	Lettieri et.al.2008.	SAD	B	24	12	54 (37)	-23 (49)
BS	Dixon et.al.2005.	Australija	B	25	18	45 (29)	-48 (78)
BS	Sugerman et.al.1992.	SAD	B	40	12	57 (33)	-38 (59) ²
BS	Charuzi et.al.1992.	Izrael	B	47	10	37 (27)	-53 (90) ²
BS	Peiser et.al.1984.	Izrael	B	15	4-8	44 (31)	-74 (89)
BS	Harman et.al.1982.	SAD	B	4	4-24	108 (47)	-77 (98)

¹ indeks desaturacije, (ODI), ² Apnea index, N-broj pacijenata, BS-bariatric surgery

2). NIMV (CPAP, BPAP, auto PAP)

CPAP (Continuous positive airway pressure) je aparat koji se sastoji iz maske povezane sa mehaničkim kompresorom koji stvara pozitivan pritisak u disajnim putevima, sprečavajući njihov kolaps. CPAP se koristi u terapiji OSAS pacijenata čiji je AHI>15, bez obzira na simptomatologiju. Za pacijente sa AHI između 5 i 14,9 CPAP je indikovano samo ako imaju EDS, hipertenziju i kardiovaskularnu bolest (138).

Trenutno su dostupni takozvani samoprilagodljivi PAP (auto positive airway pressure), gde se može prilagođavati vrednost pozitivnog pritiska u zavisnosti od doba noći, stadijuma spavanja i položaja tela (139).

U pacijenata koji ne mogu da tolerišu CPAP može se koristiti aparat sa 2 različite vrednosti pritiska, višim inspiratornim i nižim ekspiratornim pritiskom (bilevel positive

airway pressure (BPAP)). Podešava se tako da ekspiratorni pritisak eliminiše apneje a inspiratorni pritisak eliminiše hiponeje. Koristi se i u pacijenata sa barotraumatama i gde je potreban visok pritisak (>15cm vode) na CPAP-u.

Mana svih navedenih aparata je loša komplijansa (140).

3). Oralni aplikatori koji pomeraju jezik i mandibulu unapred

Preporuke za njihovu upotrebu su: 1) pacijenti sa blagim ili srednje izraženim OSAS kod kojih nije bilo rezultata sa CPAP ili ne žele da koriste CPAP. Oni ne mogu biti terapija teškog oblika OSAS (141).

4). Hirurška terapija gornjih disajnih puteva nije primarna terapija OSAS:

- uvulopalatofaringoplastika čija je efikasnost 40%
- kraniofacijalna rekonstrukcija podrazumeva geniohoidnu miotomiju i maksilomandibularnu osteotomiju
- traheostomija kod pacijenata sa teškim oblikom OSAS, koji ne mogu da tolerišu CPAP ili imaju cor pulmonale (142-144).

5). Medikamentna terapija kao pomoćno sredstvo za otklanjanje simptoma EDS koji postoje i pored primene CPAP. U tu svrhu se koristi lek koji se koristi i za hipersomnolencu u narkolepsiji a zove se Modafinil (Provigil). Budno stanje održava slično simpatomimetskim agensima, najverovatnije smanjujući GABA (gamma-aminobutyric acid) posredovanu neurotransmisiju. Ne zna se tačan mehanizam njegovog delovanja. Nema specifične terapije za OSAS (128).

1.4. Androgeni status u gojaznih muškaraca

1.4.1. Fiziologija testoterona u muškaraca

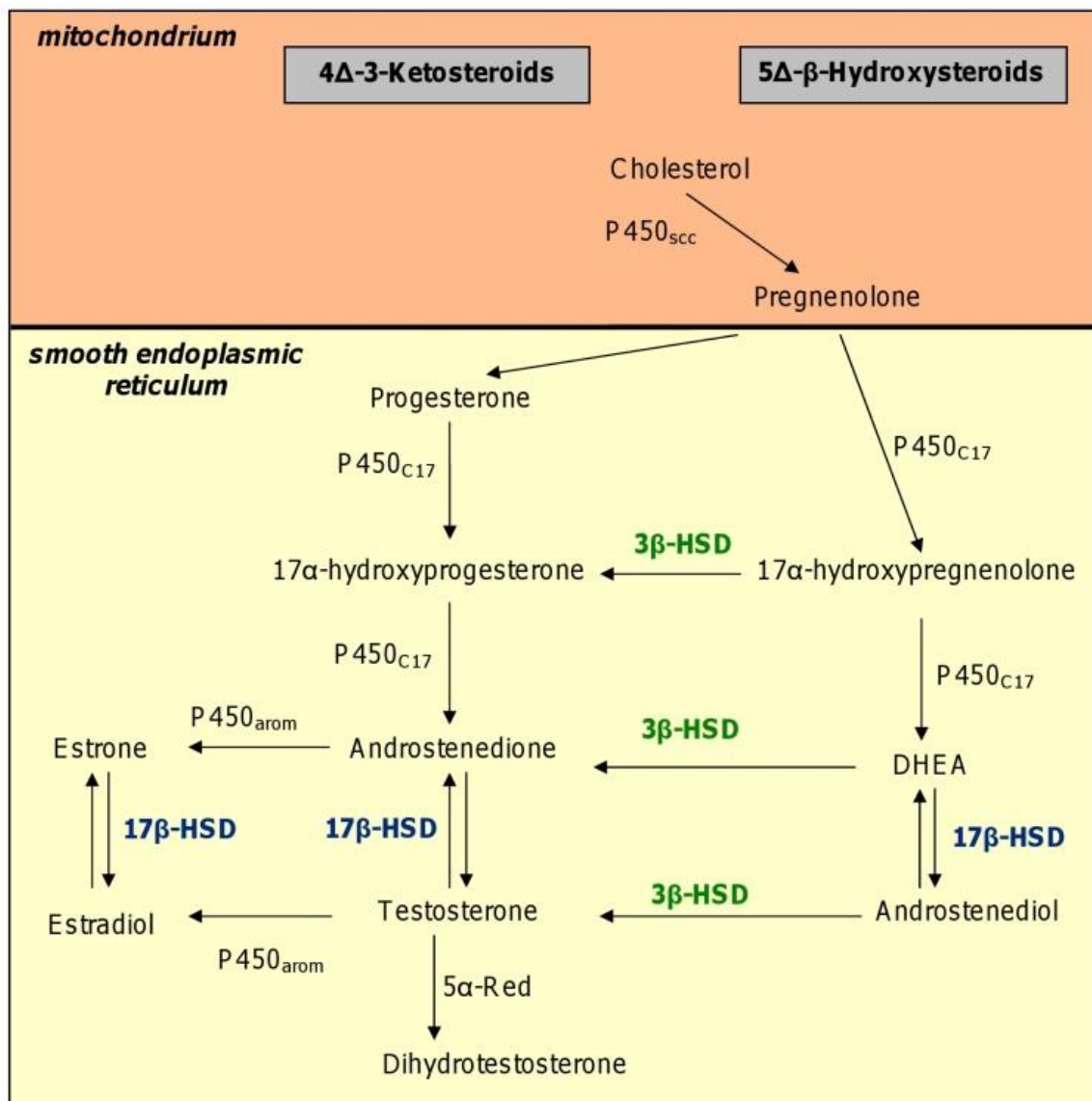
Sinteza testosterona

Testosteron je glavni androgen u muškaraca. U muškaraca 95% sinteze testosterona je u Leydigovim ćelijama testisa, koje se nalaze u intersticijumu testisa između seminifernih tubula. Intersticijum testisa čini 10-15% njegove zapremine, a najveći preostali deo zapremine testisa čine seminiferni tubuli gde se odvija spermatogeneza. U ljudi potpuni ciklus spermatogeneze traje 72h. Leydigove ćelije testisa

dnevno stvaraju 5-7mg testosterona. Preostalih 5% sinteze testosterona je u retikularnoj zoni nadbubrega (145,146,147).

Postoji cirkadijalni ritam sekrecije testosterona. Najviši nivo testosterona je nakon buđenja. Nagli pad je tokom 1-2h po buđenju sa postepenim padom tokom preostalog budnog perioda. Najniža koncentracija testosterona u krvi muškaraca je pred spavanje. Od jutra do večeri koncentracija testosteona se smanji i do 50%. Najviša koncentracija testosterona u muškaraca je neposredno pre buđenja. U literaturi se navode i sezonske varijacije koncentracije testosterona u krvi muškaraca. Najviša je u jesen, što se dovodi u vezu sa sezonskim varijacijama načina ishrane, kalorijskog unosa, posla i izloženosti svetlu (148).

Testosteron se stvara u Leydigovim ćelijama testisa iz holesterola, koji se lokalno sintetiše ili ulazi endocitozom u obliku LDL (147). Prvi korak u sintezi testosterona se odvija u mitohondrijama Leydigovih ćelija, gde se holesterol pretvara u pregnenolon, a pod dejstvom enzima P450_{scc}, poznat kao 20,22 dezmolaza pregnenolon se transportuje do endoplazmatskog retikuluma, gde se preko $\Delta 4$ ketosteroidnog ili $\Delta 5$ hidrosisteroidnog puta (češći put), prolaskom kroz nekoliko uzastopnih enzimskih procesa, stvara testosteron (Slika 3) (149). Sintetisan testosteron se oslobađa u cirkulaciju, ne deponuje se u testisima. Sekrecija testosterona je regulisana od strane luteinizujućeg hormona (LH) preko 2 mehanizma: protein kinaza-C-posredovano povećanje aktivnosti hidrolaze, a time i produkcije holesterola i cAMP posredovane stimulacije sinteze i aktivnosti enzima P450_{scc}. Folikulostimulišući hormon (FSH) deluje uglavnom na Sertolijeve ćelije i na spermatogenezu, a negativnom povratnom spregom je regulisan od strane inhibina, porekla Sertolijevih ćelija (145,147).



Slika 3. Šematski prikaz biosinteze testosterona u Leydigovim ćelijama testisa
 (- (2012). Hydroxysteroid Dehydrogenases – Localization, Function and Regulation in the Testis, Dehydrogenases, Prof. Rosa Angela Canuto (Ed.)

Transport testosterona

Testosteron je lipofilni steroidni hormon i putem pasivne difuzije prolazi ćelijsku membranu. U krvi 98% testosterona je vezano za transportne proteine a samo 2% je slobodnog testosterona (free testosterone (FT)). Aproximativno 60% testosterona u krvi

je vezano za globulin koji vezuje polne hormone (sex hormone binding globulin (SHBG)). SHBG je glavni transportni protein za testosteron i sintetise se u jetri, ali se stvara i lokalno u tkivima kao npr. u prostati i mlečnim ćelijama. 38% testosterona je slabo vezano za albumine. FT obzirom da nije vezan za transportne proteine je odmah dostupan za biološku aktivnost. Slično važi i za frakciju testosterona vezanu za albumine, gde obzirom da je njihova hemijska veza slaba, i ovaj testosteron je brzo dostupan ciljnim ćelijama. Suma slobodnog i za albumin vezanog testosterona je biorasploživ testosteron (bioavailable testosterone (BT)), zbir BT i za SHBG vezani testosteron je ukupni testosteron (T) (145,150). Poluživot FT je samo 10min, što ističe značaj testosterona vezanog za SHBG, kao način čuvanja testosterona u krvi (147). SHBG ima veći afinitet za testosteron nego za estradiol (E₂). Androgeni inhibiraju sintezu SHBG i zato muškarci imaju niži SHBG nego žene. U Tabeli 8 su navedena klinička stanja i bolesti koja utiču na koncentraciju SHBG, a time i na biorasploživost testosterona i koncentraciju ukupnog testosterona (145,147,150).

Tabela 8. Faktori koji utiču na koncentraciju SHBG

Povećava SHBG	Smanjuje SHBG
<ul style="list-style-type: none"> • starenje • hipertireoza • estrogeni • nedostatak androgena • nedostatak hormona rasta (GH) • ciroza i insuficijencija jetre • antiepileptici • tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> • GOJAZNOST • insulinska rezistencija • hipotireoza • androgeni • hiperprolaktinemija • GH, akromegalija • hiperkorticizam • Kortikosteroidi

Do skoro se mislilo da SHBG ima samo ulogu transporta testosterona. Sa otkrićem receptora za SHBG na ćelijskoj membrani, mada ograničenog broja tkiva, otvara se novo poglavlje u poimanju uloge SHBG. SHBG receptor je nazvan Megalin i pripada porodici LDL receptora (151).

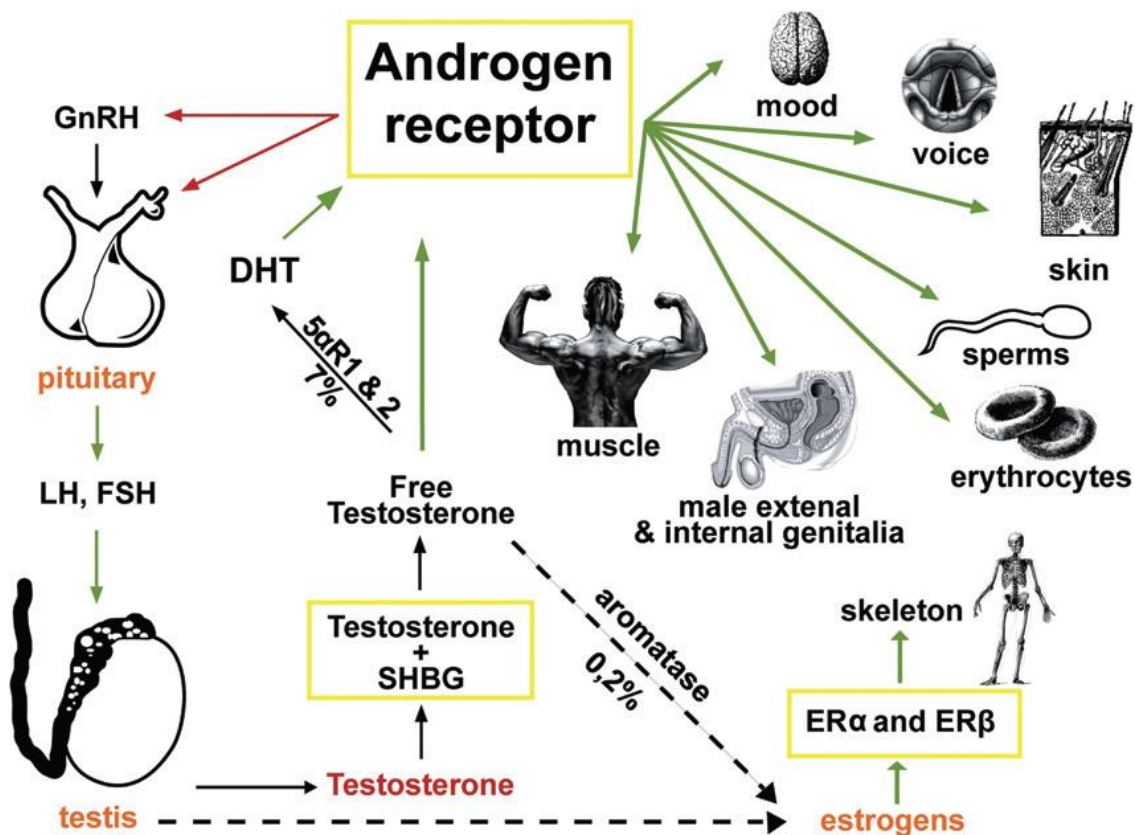
Metabolizam testosterona

Slobodni testosteron pasivno difuzijom ulazi u ciljne ćelije. Metaboliše se ili u aktivne ili neaktivne metabolite. Aktivni metaboliti su estradiol i dihidrotestosteron (DHT). Posredstvom enzima aromataze testosteron se konvertuje u 17β estradiol, a posredstvom 5α -reduktaze tip I i II u DHT. Oko $30\mu\text{g}$ estradiola se stvara u perifernim tkivima iz testosterona aktivnošću ekstratestikularne aromataze. Dnevno $10\mu\text{g}$ estradiola se stvara iz testosterona aromataznom aktivnošću Leydigovih ćelija. Aromataznom aktivnošću, estron nastaje iz androstenediona. Masno tkivo, kost i prostata imaju značajnu aromataznu aktivnost (145). U CNS-u aromataznu aktivnost imaju samo neuroni (152). 80% DHT nastaje perifernom konverzijom iz testosterona, a 20% se sekretuje direktno iz testisa. DHT i T se vezuju za isti, androgeni receptor. DHT je potentniji androgen od testosterona, ima 10x veći afinitet za androgeni receptor. U fiziološkim koncentracijama T i DHT se dopunjuju u svojim funkcijama u seksualnom razvoju, diferencijaciji i ulozi anabolika. Androgeni receptor pripada familiji steroidnih receptora. Gen za ovaj receptor se nalazi na dugom lancu X hromozoma (Xq11-12) i ima 8 egzona. Egzon poseduje polimorfne poliglutamil ponavljajuće sekvence (CAG) sa normalno 8-35 sekvenci. Broj sekvenci određuje intenzitet transkripcije receptora i jačinu androgene aktivnosti. Smatra se da >38 CAG sekvenci je udruženo sa blagom androgenom rezistencijom (145). Osim genomskih efekata, androgeni imaju i negenomski efekat, a koji ostvaruju preko receptora na ćelijskoj membrani. Ovaj efekat, kao što je uticaj na vaskularni tonus je brži od genomskog efekta i nastaje unutar 2-3 minuta. Najbrži genomski efekat je za 40 minuta. (147,150). Testosteron se razgrađuje u jetri oksidacijom, redukcijom i hidrosilacijom. Nakon konjugacije sa glukuronskom kiselinom ili sulfatima postaje hidrosolubilna i eliminiše se putem bubrega (145).

Biološka aktivnost testosterona

Biološka aktivnost testosterona i njegov značaj nisu isti za različite periode života muškarca. Tokom embrionalnog života je značajan za seksualnu diferencijaciju, tokom puberteta za maskulinizaciju, a tokom odraslog doba za održavanje muškog fenotipa, seksualnu funkciju i anaboličke efekte (145). Aktivnost T i DHT zavisi od vrste ciljnog

tkiva (Slika 4). Za rast brade i brkova je npr. odgovoran testosteron a za rast aksilarne i pubične maljavosti DHT. DHT čak šta više inhibira rast dlake na poglavini i dovodi do razvoja muškog tipa ćelavosti, a što zavisi od lokalne aktivnosti 5α -reduktaze i aromataze. Anabolički efekat na muskulaturu ostvaruje T, a ne DHT. Testosteron



Slika 4. Sekrecija i biološka aktivnost testosterona (Buvat et al. J Sex Med 2013;10:245–284.) Zelene strelice pokazuju stimulatornu, a crvene inhibitornu aktivnost

stimuliše eritropoezu direktnim dejstvom na koštanu srž i indirektno stimulišući renalnu i ekstrarenalnu sintezu eritropetina. U kostima je njegov značaj manji od njegovog aktivnog metabolita, estradiola. U odraslih muškaraca estradiol ima anabolički efekat na kost, štiti od osteoporoze, a kod dečaka kao i kod devojčica je odgovoran za zatvaranje epifiznih hrskavica tokom puberteta. Efekti testosterona na metabolizam masti i glukoze su u fokusu ispitivanja. Sve je više referenci koje navode poboljšanje insulinske senzitivnosti i tolerancije na glukozu pod dejstvom testosterona. U nekim studijama je pokazano da testosteron indukuje niži holesterol i viši HDL, a u drugim studijama to nije pokazano ili su dobijeni oprečni rezultati. Mehanizmi koji su odgovorni za efekte

testosterona na metabolizam lipida, još uvek nisu dovoljno rasvetljeni. Već je navedeno direktno vazodilatatorno dejstvo T na glatke mišiće krvnih sudova, čemu se pridružuje i vazodilatatorna aktivnost E₂ ali preko NO. Opšte poznata je neurokognitivna i psihotropna aktivnost T, kao što je seksualna želja i libido, vizuelno-prostorana orijentacija, kratkotrajna memorija i matematička logika, ali i agresivno ponašanje. U negativnoj je korelaciji koncentracija T sa sposobnošću tečnog govora. Kod hipoandrogenizma postoji i erektilna disfunkcija.. Biološki efekti testosterona su prikazani na tabeli 9 (145,147).

Tabela 9. Androgeni u ciljnim tkivima i njihova aktivnost (Jockenhovel F, Schubert M. Anatomy and physiology of the testis. In: Male hypogonadism. 2007;12-27.)

Ciljno tkivo	Efekat	Aktivni steroid
Wolff-ov kanal	Podstiče rast i razvoj	T
Spoljne genitalije	Maskulunizacija i rast	DHT
Urogenitalni sinus	Maskulunizacija i rast	DHT
Kosti	Zatvaranje epifize, anabolički uticaj	E ₂ i testosteroe
Larinks	Rast i produženje glasnih žica	T ili DHT
Koža	Stimuliše stvaranje sebuma Stimuliše rast dlaka na licu i telu Opadanje kose (androgena alopecija)	DHT DHT DHT
Bubrezi	Podstiče stvaranje eritroproteina	T/DHT
Jetra	Stvara enzime, uticaj na sintezu proteina	T ili DHT
Koštana srž	Podstiče eritropoezu	T/DHT
Muskulatura	Anabolički efekat	T
Testisi	Podstiče i održava spermatogenezu	DHT/ E ₂
Prostata	Podstiče rast i funkciju	DHT/ E ₂
Grudi	Sprečava rast	T ili DHT
Hipofiza	Inhibira sekreciju gonadotropina	T/ DHT
Hipotalamus	Inhibira sekreciju GnRH	DHT
Mozak	Psihotropni efekat uključujući i libido	T/DHT/ E ₂

Merenje koncentracije testosterona u krvi

Uzimanje uzoraka krvi za održavanje koncentracije testosterona mora biti rano ujutru po buđenju pacijenta, obzirom na opisan cirkadijalni ritam sekrecije testosterona. Uzimanje hrane ne utiče na koncentraciju testosterona, ali povećanje lipidnih frakcija u krvi smanjuje pouzdanost hormonskih analiza. Inicijalni skrining test je određivanje koncentracije ukupnog testosterona (145). Da bi se umanjili troškovi i smanjio radioaktivni otpad, u svetu umesto radioimunoseja (radioimmunoassay (RIA)) široko u upotrebi su automatski imunoesej analajzeri, koji koriste metodu fluoroscencije ili elektro-hemiluminiscencije. Pokazano je da su oni vrlo nepouzdati i neprecizni (153). Zlatni standard za merenje ukupnog testosterona je kombinovana tehnika Tečna hromatografija–Masena spektrometrija (Liquid chromatography–mass spectrometry LC/MS)), ali je skupa metoda i zahteva edukovano osoblje. Bioraspoloživi testosteron se meri metodom amonijum sulfatne precipitacije, što predstavlja tehnički izazov, i nema široku primenu u bolničkim laboratorijama. U situacijama kada očekujemo povećanu ili smanjenu koncentraciju SHBG kao što je u gojaznosti, a posebno u ekstremnoj gojaznosti treba izmeriti ili izračunati slobodan testosteron. Zlatni standard je ekvilibrijum dijaliza, pouzdana, skupa i malo kome dostupna metoda. Ovako izmeren FT je u dobroj korelaciji sa FT koji je izračunat na osnovu vrednosti T, SHBG i albumina, a korišćenjem kalkulatora na internet stranici The International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) (154-156).

1.4.2. Testosteron u gojaznih muškaraca

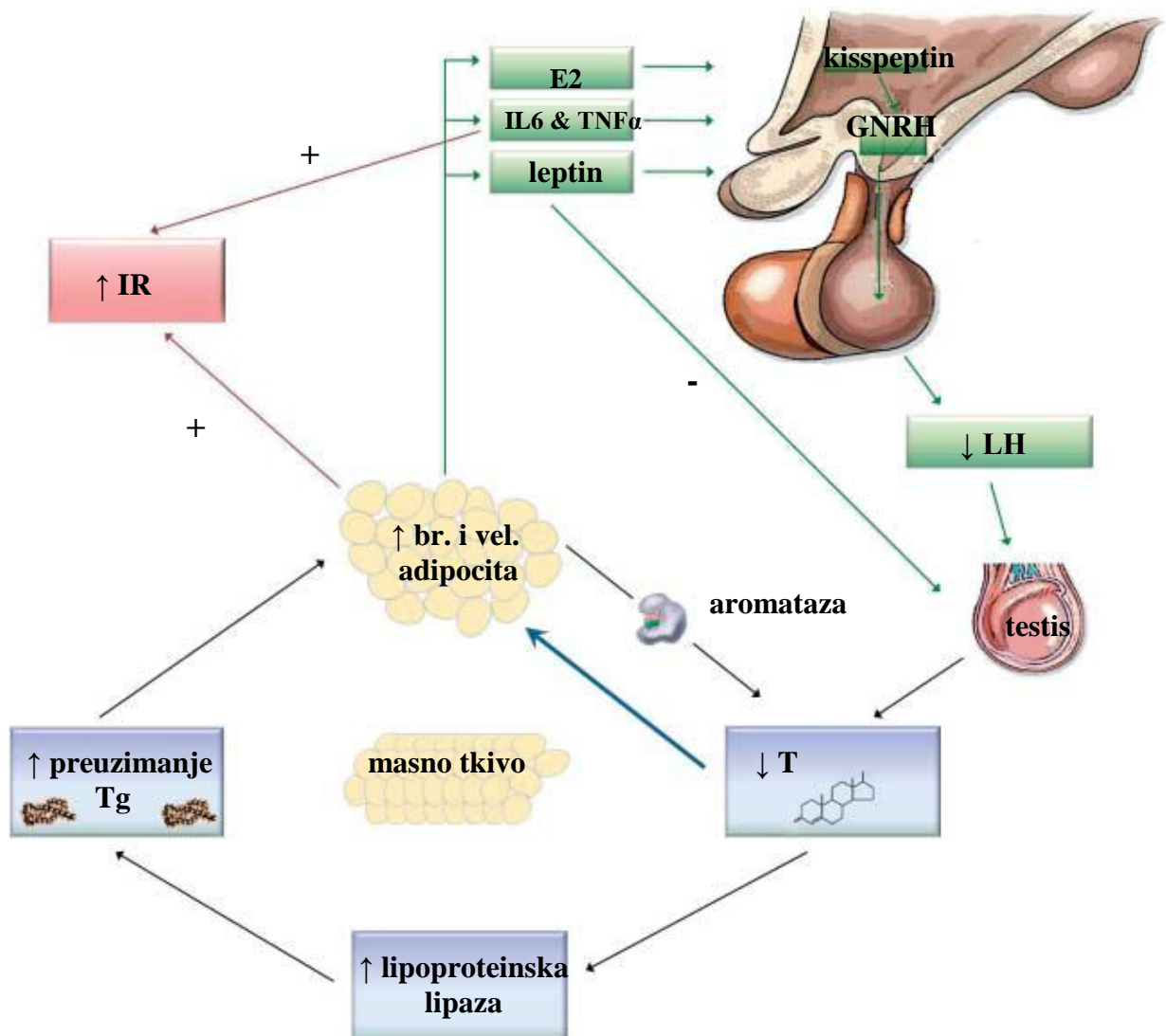
Prema najnovijim analizama studije Finucane i saradnika, ako se izuzme centralna Afrika i Južna Azija, postoji globalni trend porasta indeksa telesne mase muškaraca, posebno u Sjedinjenim Američkim Državama i Velikoj Britaniji. Procena je da se tokom jedne decenije BMI muškaraca povećava za 0.4 kg/m^2 (157,158). U razvijenim zemljama pik gojaznosti u muškoj populaciji je u 55. godini života, gde od trojice muskaraca dvojica imaju prekomernu telesnu težinu, a od četvorice jedan je gojazan. U zemljama u razvoju gojaznih muškaraca je najviše u 45 godini (159,160). Paralelno sa globalnim povećanjem prevalencije gojaznosti zapaža se i dokumentuje povećana prevalencija

infertiliteta muškaraca, u čijoj osnovi je snižena koncentracija testosterona (161). Novije studije sve više ukazuju da je u gojaznih muškaraca snižen ne samo ukupni, nego i FT, proporcionalno stepenu gojaznosti. Koncentracija ukupnog testosterona svakog četvrtog gojaznog muškarca, odnosno koncentracija FT svakog drugog gojaznog muškarca sa sniženom koncentracijom ukupnog testosterona je niža od vrednosti koje su referentne za normalno uhranjene muškarce (157). Smatra se da postoji biderikciona veza i između gojaznosti i testosterona. Gojaznost uvodi muškarce u hipoandrogenizam, a s druge strane naučna je činjenica da hipogonadni muškarci bilo koje etiologije imaju smanjenu mišićnu masu, povećanu masnu masu i abdominalnu gojaznost. Pacijenti sa karcinomom prostate, a na antiandrogenoj terapiji su In vivo model hipogonadizma nastalog u adultnoj dobi i svih njegovih zdravstvenih konsekvenci. Pokazano je da ovi pacijenti imaju smanjenu mišićnu masu, povećan procenat masti u telu, insulinsku rezistenciju koja nakon dužeg perioda antiandrogene terapije u više od 50% slučajeva preraste u MetS (162). Hipotezu o uslovno posledičnoj vezi gojaznosti i testosterona („The hypogonadal–obesity cycle hypothesis“) je postavio Cohen 1999. godine (163). Gojazni muškarci obično imaju karakterističan hormonski profil opisan kao „hiperestrogeni hipogonadotropni hipogonadizam“(164). Patogenetski mehanizmi ovog fenomena su složeni i još uvek nedovoljno poznati (158). Jedno od mogućih objašnjenja je da je povećana količina masnog tkiva gojaznih osoba, a samim tim povećana raspoloživost enzima aromataze, koji se primarno nalaze u masnom tkivu, razlog povećane konverzije testosterona u estrogene. Estrogeni preko negativne povratne sprege na nivou hipotalamusa i hipofize mogu dovesti do smanjene koncentracije gonadotropina (FSH i LH) i smanjene stimulacije lučenja testosterona. Često, koncentracija gonadotropina gojaznih osoba nije promenjena, jer paralelni uticaj negativnom povratnom spregom, povećane koncentracije estrogena i smanjene koncentracije testosterona, održava nepromenju sekreciju gonadotropina. Novije studije pokazuju ili nepromenjenju, ili smanjenu koncentraciju gonadotropina sa smanjenom amplitudom LH sekrecije naročito u izrazito gojaznih muškaraca (165). Aromataznom konverzijom testosterona u E₂, dalje se snižava koncentracija testosterona. Pad testosterona promoviše adipogenezu i hipertrofiju adipocita i povećava se gojaznost (163). Spoznaja masnog tkiva kao endokrinog organa je dovela do novih shvatanja njegovog uticaja na sekrciju testosterona

u muškaraca. Jones 2007. proširuje „The hypogonadal–obesity cycle hypothesis“ u „The hypogonadal–obesity-adipocytokine hypothesis“. Njom se objašnjava da ne samo E_2 , nego i inflamatorni citokini porekla adipocita $TNF\alpha$ i IL6 inhibiraju gonadotropin oslobađajući hormon (Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)) u gojaznih muškaraca, što smanjuje sekreciju LH i FSH iz hipofize uz odsutnu stimulaciju sekrecije testosterona u testisima. Leptin, hormon porekla adipocita u stanju normalne uhranjenosti takođe stimuliše oslobađanje LH, odnosno stimuliše hipotalamo hipofiznu gonadnu osovinu. GnRH neuroni međutim ili imaju malo ili nemaju leptinske receptore. Kisspeptin porekla neurona hipotalamusa obezbeđuje funkcionalnu vezu između leptina i GnRH. Potvrda navedenog je da GnRH neuroni imaju kisspeptin receptor, a da kisspeptin neuroni imaju leptinski receptor (162,163). Kisspeptin je otkriven 1996, a njegov receptor 4 godine kasnije poznat kao GPR54. Kisspeptin je prvo izolovan u placenti, zatim testisima, jajnicima, pankreasu i tankom crevu. U CNS-u kisspeptin i njegov receptor su eksprimovani u nukleusu arkuatusu (infundibulare). U novijim studijama je pokazano da kisspeptin zahteva prisustvo estradiola za stimulaciju GnRH (166). U gojaznosti u stanju hiperleptinemije postoji rezistencija na leptin na ciljnim ćelijama pa i na nivou kisspeptin neurona. Inhibicija oslobađanja kisspeptina dovodi do smanjenja aktivnosti hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine, odnosno hipogonadotropnog hipogonadizma (Slika 5). Leptin direktno inhibira sekreciju testosterona u Leydigovim ćelijama testisa (162,163). Receptori za adiponektin, rezistin, grelin i endokanabinoide se nalaze i imaju funkcionalan značaj u testisima životinja i ljudi, mada njihova uloga u interakciji gojaznosti, metaboličkog sindroma i testikularne funkcije je još uvek nejasna (157).

Poslednjih godina sve više naučne pažnje se posvećuje interakciji hipogonadizma, gojaznosti, metaboličkog sindroma (MetS), insulinske rezistencije i šećerne bolesti tip 2 u muškaraca. Dve velike meta analize, koje su objavili najpre Brand i saradnici 2010, a zatim Corona i saradnici 2011. godine su pokazale da je endogeni ukupni testosteron i FT niži u pacijenata sa MetS u odnosu na metabolički zdrave muškarce (163). U meta analizi Corone i saradnika je nađeno smanjenje testosterona u funkciji komponenti MetS, da su OS i Tg najznačajnije metaboličke determinante hipoandrogenizma (167). Epidemiološke studije pokazuju da do 40% muškaraca sa T2DM imaju smanjenu koncentraciju testosterona u plazmi. Sa druge strane nizak testosteron je udružen sa

povećanim procentom masti u telu, abdominalnom gojaznošću, insulinskom rezistencijom, dislipidemijom, hipertenzijom i KVB. Nekoliko longitudinalnih studija su nedvosmisleno ukazale da je nizak testosteron u muškaraca nezavisni prediktor budućeg razvoja insulinske rezistencije, MetS i T2DM. Uzročno posledična veza MetS i testosterona je nejasna. Pretpostavka je da u gojaznih osoba postoji dvosmerna veza između MetS i koncentracije testosterona (163,167,168).



Slika 5. Hipoteza hipogonadizam-gojaznost-adipocitokini

Prerađeno prema: Kelly DM, Jones TH. Journal of Endocrinology. 2013;217(3):R25-45.

Danas se sve više govori o opstruktivnom apneja sindromu kao jednom od razloga sniženog testosterona gojaznih muškaraca (161,164).

Pacijenti sa OSAS zbog ponavljanih epizoda opstrukcije gornjih disajnih puteva tokom sna imaju intermitentnu hipoksiju, ponavljana buđenja i isprekidan san (169). Istraživanja na animalnom modelu o efektima hipoksije (kontinuirane ili intermitentne) na polne hormone su nekonkluzivna jer u zavisnosti od studije pokazuju povećanje (170) smanjenje (171) i nepromenjenu koncentraciju testosterona (172).

Na animalnom modelu i na ljudima je pokazano da OSAS izaziva erektilnu disfunkciju i smanjuje libido. Na animalnom modelu je pokazano da intermitentna hipoksija u tkivu testisa posredstvom oksidativnog stresa smanjuje motilitet spermatozoida i fertilitet (173).

Ove godine je izašao rad, kao potvrda prethodnih istraživanja na animalnom modelu, a da deprivacija sna dovodi do značajnog smanjenja koncentracije testosterona u odnosu na kontrolnu grupu pacova muškog pola. (174). Tačan mehanizam uticaja deprivacije sna na koncentraciju testosterona nije još uvek potpuno rasvetljen. Stres nastao deprivacijom sna, aktivira hipotalamo-hipofizno adrenalnu osovinu i inhibira hipotalamo hipofizno-gonadnu osovinu. Na animalnom modelu je pokazano da je serotonin povišen tokom deprivacije sna i da je on mogući razlog sniženog testosterona. (175).

Luboshitzky i saradnici su pokazali da u muškaraca isprekidan san smanjuje amplitudu porasta koncentracije testosterona tokom noći (176). Isti autor je u drugom istraživanju pokazao da je u pacijenata sa OSAS srednja vrednost jutarnjeg testosterona i LH niža u odnosu na zdrave muškarce mlađih i srednjih godina (164, 177). U zdravih muškaraca koji nemaju OSAS, bez obzira na starost, dužina spavanja je u pozitivnoj korelaciji sa jutarnjom koncentracijom testosterona (178).

„Sleep“ apneja se može javiti u bilo kojoj fazi spavanja ali je često izražena za vreme REM faze (rapid eye movement) kao posledica smanjenog mišićnog tonusa gornjih disajnih puteva koji je uobičajena osobina REM faze spavanja. U poređenju sa NREM (nonrapid eye movement), opstruktivne apneje i hipopneje u REM fazi traju skoro 30 sekundi duže i udružene su sa većom desturacijom kiseonika. REM faze su najčešće u ranim jutarnjim satima, neposredno pre buđenja (179,180).

I koncentracija testosterona je najviša u ranim jutarnjim satima neposredno pre buđenja, kada je REM spavanje maksimalno. Pokazano je da prvi porast testosterona tokom sna upravo vezan za prvu pojavu REM faze spavanja (176). Studije su pokazale da u starijih ljudi niža koncentracija serumskog testosterona je udružena sa smanjenom efikasnošću spavanja, smanjenjem broja REM epizoda tokom sna i sa izmenjenom REM latencijom usnivanja (181). Ono što je još važnije na humanom modelu je dokazano da isprekidan san, kao glavna determinanta OSAS, remeti ritam sekrecije testosterona tokom sna sa značajnim smanjenjem njegovog porasta samo kod osoba koje nemaju REM spavanje (176).

Rezime dosadašnjih istraživanja je da je isprekidan san, a u manjem stepenu hipoksija za vreme faze desaturacije u toku sna, verovatni razlog centralno snižene produkcije testosterona u pacijenata sa OSAS (176,182-184).

1.4.3 Terapija hipoandrogenizma gojaznih muškaraca

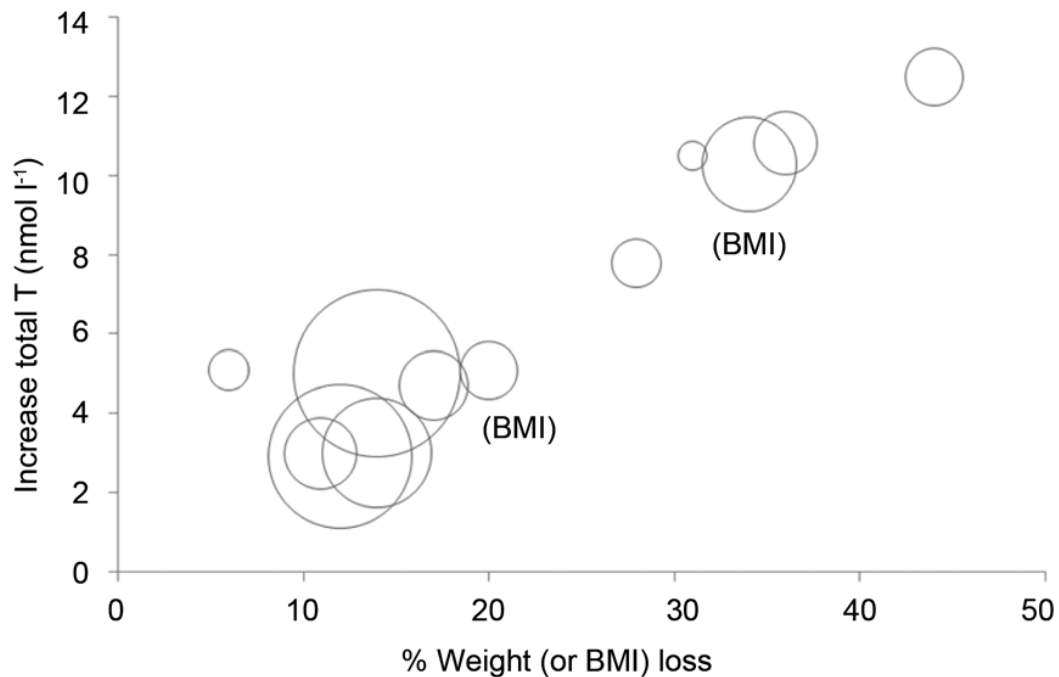
I) Redukcija TT

Terapija izbora hipoandrogenizma gojaznih muškaraca je redukcija telesne težine, odnosno terapija gojaznosti.

U longitudinalnoj EMAS (The European Male Ageing Study) studiji, objavljenoj 2013. godine, koja je uključila 2736 muškaraca starosti od 40-79 godina, se navodi da i manja redukcija TT (<15%) promenom stila života, tokom 4.4 godine je udružena sa značajnim povećanjem ukupnog testosterona (+2 nmol/ l), što može biti i posledica povećanja SHBG, pošto se nije menjala koncentracija FT. Međutim značajna redukcija TT>15% dovodi ne samo do značajnog povećanja ukupnog testosteroe (+5.75 nmol l/1), već i značajnog povećanja FT (+51.78 pmol l/1), a najverovatnije kao posledica aktivacije hipotalamo-hipofizne-gonadne osovine, evidentirano značajnim porastom LH (+2 U l/1). Ovi rezultati ukazuju da je potrebna značajna redukcija TT da bi se aktivirala hipotalamo-hipofizna-gonadna osovina i povećao, ne samo ukupni nego i FT (185) .

Veliki broj opservacionih studija i manji broj randomizovanih studija nedvosmisleno pokazuju da redukcija TT dijetom (Niskanen et al.2004. (186), Stanik et al. 1981. (187), Kaukua et al. 2003. (188), Khoo et al. 2010. (189), Vermeulen et al. 1996. (190),

Pritchard et al. 1999. (samo fizička aktivnost) (191)) ili hirurškim putem (Reis et al. 2010. (192), Hammoud et al. 2009. (193), Omana et al. 2009. (194), Pellitero et al. 2012. (195), Globerman et al. 2005. (196), Facchiano et al. 2013. (197)) je udružena sa povećanjem koncentracije testosterona, proporcionalano broju broju izgubljenih kilograma (Grafikon 1) (198).



Grafikon 1. Effekti redukcije TT (ili BMI) na koncentraciju T.

Svaki krug predstavlja 1 longitudinalnu studiju, a veličina kruga je proporcionalana veličini uzorka (Fui MN, et al. Asian J Androl. 2014;16(2):223-31.)

II) Lekovi-II linija Th

Sa godinama se smanjuje koncentracija testosterona u muškaraca. Hipogonadizam u muškaraca koji stare, definisan kao smanjena koncentracija testosterona udružena sa simptomima nedostatka testosterona je imao i ima različite nazive: muška menopauza, muški klimakterijum, andropauza, parcijalni deficit androgena sa starenjem (partial androgen deficiency in aging man (PADAM)) i hipogonadizam sa kasnim početkom (Late-onset hypogonadism (LOH)), gde je u literaturi, poslednji naziv najviše u upotrebi. Smanjen T u LOH može biti posledica primarne testikularne insuficijencije (nizak T,

visok LH) ili sekundaran kao posledica hipotalamo-hipofizne insuficijencije (nizak T, nizak ili neadekvatno normalan LH). Sekundarni hipogonadizam je značajno češći zbog rastuće epidemije gojaznosti i hroničnih bolesti (DM2, MetS, kardiovaskularne i hronične plućne bolesti) (199).

U poslednjih 10 godina vodeće androloške i endokrinološke asocijacije su publikovale različite vodiče (200-204) za dijagnozu i lečenje hipoandrogenizma odraslih muškaraca. Opšta je saglasnost da za vrednost testosterona iznad 12nmol/l nije potrebna supstituciona terapija, a kada je ponavljanim merenjima T između 8 i 12nmol/l i prisutni su simptomi hipogonadizma treba razmotriti uvođenje supstitucione terapije testosteronom (205).

EMAS je skoro definisao striktno kriterijume za dijagnozu LOH ispitivanjem populacije od 3369 muškaraca između 40 i 79 godina, vođeno iz 8 centara u Evropi. Dijagnoza LOH postoji ako istovremeno postoji niska koncentracija testosterona ($T < 11 \text{ nmol/l}$ i $FT < 220 \text{ pmol/l}$) i najmanje 3 simptoma seksualne disfunkcije (200). Prema ovim kriterijumima gojaznost i hronične bolesti su najčešći razlog niskog testosterona, mnogo više nego starenje muškaraca per se (206).

Terapija testosteronom u gojaznih pacijenata se može razmotriti kao suportivna terapija redukciji telesne težine i to u pacijenata sa simptomatskim hipogonadizmom. Prednost je što poboljšava hormonski milje, povećava mišićnu masu, a smanjuje masnu masu za 2.5 do 6 kg u gojaznih muškaraca. (198).

Sa druge strane terapija testosteronom pogoršava OSAS, a OSAS ima najmanje 2 od 3- oje gojaznih muškaraca (135,198). Revidirani vodič endokrinološkog društva (Endocrine Society) ublažava stav i navodi da OSAS i simptomi donjeg urinarnog trakta muškaraca (LUTS) nisu apsolutna kontraindikacija za terapiju testosteronom (207). Testosteron naročito ne treba davati pacijentima koji planiraju potomstvo, jer blokira spermatogenezu (198). Antiestrogeni kao što je klomifen, blokiraju estrogene receptore u hipotalamusu i negativnom povratnom spregom, povećavaju FSH, LH i T. Klomifen bi mogao da ima svoje mesto u terapiji hipoandrogenizma gojaznih muškaraca, ali je za sada malo studija o primeni klomifena u terapiji hipogonadotropnog hipogonadizma u muškaraca. Isti efekat bi imali i selektivni estrogen receptor modulatori (selective estrogen receptor modulators (SERMs)), ali je malo studija i publikacija o njihovoj primeni (205). Slično

važi i za druge oblike terapije u morbidno gojaznih pacijenata kao što su aromataza inhibitori. Aromataza inhibitori bi mogli da imaju svoje terapijsko mesto u lečenju hipoandrogenizma gojaznih jer povećavaju odnos koncentracije T i E2, ali mogu da dovedu i do smanjenja koštane gustine (198,205).

Gonadotropini i GnRH analozi se koriste kod pacijenata sa hipogonadotropnim hipogonadizmom za indukciju spermatogeneze. Malo se zna o njihovim efektima u hipogonadotropnom hipogonadizmu koji je posledica gojaznosti. U iste svrhe ali pulsatilnom primenom bi se mogao koristiti i Kiss 1 analog TAK 683. U toku je I faza studije za ovaj lek, čija kontinuirana primena bi sa druge strane imala mesto u lečenju Ca prostate (205).

Za sve navedene vidove medikamentozne terapije u svrhu lečenja hipoandrogenizma su potrebne velike randomizovane studije. Za sada, terapija izbora hipoandrogenizma gojaznih muškaraca je redukcija telesne težine (198,205,208).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati u uzorku izrazito gojaznih muškaraca povezanost koncentracije testosterona u serumu, MetS, insulinske rezistencije i OSAS
2. Ispitati uticaj redukcije telesne mase higijensko dijetetskim režimom u uzorku izrazito gojaznih muškaraca na koncentraciju testosterona u serumu, MetS, insulinsku rezistenciju i OSAS
3. Ispitati u uzorku izrazito gojaznih muškaraca koji su se podvrgli higijensko dijetetskom režimu povezanost promene koncentracije testosterona u serumu, promene MetS, insulinske rezistencije i OSAS

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitivana populacija pacijenata

U prospektivnu eksperimentalnu studiju je bilo uključeno 82 izrazito gojazna muškarca $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$, starosti između 20 i 60 godina.

Odabir gojaznih pacijenata se vršio prehospitalno u ambulantnim uslovima, na osnovu lične anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih ispitivanja kao i dobijenog informisanog pristanka. U studiju nisu uključeni pacijenti sa: endokrinim bolestima (hiperkorticism i hipotireoidizam), alkoholizmom ($>20 \text{ g/dnevno}$), bolestima jetre i bubrega, neuromuskularnim bolestima, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, manifestnim kardiološkim bolestima, malignitetima i psihijatrijskim oboljenjima.

Ispitanici su popunjavali upitnik sa generalijama i podacima o prethodnim bolestima, navikama (pušenje, unos alkohola), lekovima i pridruženim bolestima, koji je sastavni deo protokola (Prilog B)

3.2. Metodologija rada

Odabrani gojazni pacijenti su primljeni u Kliniku za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u Beogradu, KCS, u periodu od 2006. do 2015. godine u cilju ispitivanja i sprovođenja redukcione dijeta.

Studija je sprovedena po principima Helsinške deklaracije i odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univeziteta u Beogradu.

3.2.1. Protokol pre započinjanja dijeta

1. određivanje antropometrijskih parametara
2. merenje krvnog pritiska
3. uzimanje uzoraka krvi za biohemijske analize
4. uzimanje uzoraka krvi za hormonske analize
5. test oralnog opterećenja glukozom (OGTT)
6. određivanje preterane dnevne pospanosti (125) na osnovu ESS-a (Prilog A)
7. polisomnografija

3.2.1.1. Antropometrijski parametri i krvni pritisak

TT je merena ujutru, bez obuće, u laganoj odeći, korišćenjem medicinske vage sa tačnošću od 0,1kg. TV je merena bez obuće, korišćenjem stadiometra sa tačnošću od 0,1cm. Iz neposredno izmerenih vrednosti TT i TV, izračunat je BMI kao količnik TT izražen u kilogramima i kvadrata TV izražene u metrima (kg/m^2). OS, OK i OV izraženi u centimetrima su mereni neelastičnom trakom u stojećem položaju. OS je meren na kraju ekspirijuma na središnjoj liniji između najniže tačke rebarnog luka i najviše tačke bedrenog grebena karlične kosti. OK je meren u nivou velikog trohantera butne kosti. Na osnovu dobijenih vrednosti je izračunat WHR. OV je meren na nivou krikotiroidne opne. Sistolni (TAs) i dijastolni krvni pritisak (TAd), izraženi u milimetrima živinog stuba (mmHg), su mereni u sedećem položaju najmanje 30 minuta po završetku uzimanja anamneze i fizikalnog pregleda hospitalizovanog pacijenta. TAs i TAd su mereni živinim manometrom na desnoj ruci, uzimajući srednju vrednost tri merenja u razmaku od dva minuta.

3.2.1.2. Biohemijske i hormonske analize

Krv za biohemijske i hormonske analize je vađena ujutru, 12-14 časova nakon poslednjeg obroka. Iz uzoraka krvi mereni su: glikemija (Gly), albumin, HDL, Tg, insulin (Ins), FSH, LH, E2, T i SHBG. Biohemijske analize su rađene enzimskim metodama na analajzeru «Olympus» Au 400, a insulin, FSH, LH, E2, SHBG i T, metodom radioimunoeseja (RIA) (komplet CIS biointernational, France, za određivanje FSH, LH, E₂, T i SHBG; komplet insulin, PEG-INEP Zemun, Srbija, za određivanje insulina). FT je računat korišćenjem kalkulatora na internet stranici The International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) a na osnovu vrednosti T, SHBG i albumina (156).

OGTT je rađen ujutru, u bolničkim uslovima nakon 12-14h prekonocnog gladovanja. Posle uzetih baznih uzoraka krvi za glikemiju i insulinemiju, pacijentima je davano da popiju 75g glukoze rastvorene u 300ml vode. Uzorci krvi za određivanje glukoze i insulina su vađeni nakon 30, 60, 90 i 120 minuta.

HOMA (Homeostatic model assessment) indeks-om, koji je u dobroj kliničkoj korelaciji sa hiperinsulinemijskim euglikemijskim klampom, je indirektno računata insulinska

rezistencija po formuli, HOMA indeks= insulin našte (mU/l) × glikemija našte (mmol/l) / 22.5 (209).

OGIS (Oral glucose insulin sensitivity) metodom, je indirektno računata insulinska senzitivnost. Vrednosti glikemije u 0-tom, 90-tom. i 120-tom minutu, kao i insulina u 0-tom i 90-tom minutu tokom OGTT-a, su se koristile za izračunavanje OGIS indexa, prema složenoj web formuli opisanoj od strane Mary i saradnika (izraženo u ml/min/m²) (210). Ukupna površina ispod krive glikemija (AUCgly) i insulina (AUCins) tokom OGTT-a je računata prema pravilu trapezoida zasnovanom na Tai's matematičkom modelu (211)

3.2.1.3. Preterana dnevna pospanost

EDS se procenjivala primenom Epworth-ovog testa pospanosti (125). U upitniku za svako od 8 pitanja o pospanosti tokom uobičajenih dnevnih aktivnosti je ponuđena ocena od 0-3. Rezultati su se sabirali i ako je bio EDS skor>10, test EDS je bio pozitivan.

3.2.1.4. Polisomnografija

Svim ispitanicima je radjena polisomnografija na polisomnografu Stardust II Sleep Recorder, Alice 4 software (Philips Respironics, The Netherlands). Pacijenti sa NIMV nisu koristili aparat 2 noći pre i tokom snimanja. Plasiranjem plastične cevčice u obe nozdrve praćen je protok vazduha kroz disajne puteve a na osnovu pritiska protoka vazduha. Postavljanjem elastičnih senzornih pojaseva praćeni su pokreti grudnog koša. Fiksiranjem pulsno oksimetra za kažiprst jedne ruke je merena saturacija krvi kiseonikom (SpO₂). Tehničke mogućnosti aparata su omogućavale registrovanje položaja pacijenta u krevetu kao i prekid spavanja i ustajanje pacijenta iz kreveta. Finalni polisomnografski izveštaj je dobijen nakon očitavanja kompjuterskog zapisa. Određivan je AHI indeks, indeks desaturacije (Oxygen desaturation index (ODI)-broj epizoda desaturacije krvi kiseonikom ≥3%, tokom jednog sata spavanja), SpO₂avr (prosečna saturacija (zasićenje) krvi kiseonikom tokom spavanja izražena u procentima zasićenja krvi kiseonikom), SpO₂<85% (procenat vremena spavanja (%t), tokom koga je saturacija krvi kiseonikom manja od 85%), SpO₂<90% (procenat vremena spavanja (%t), tokom

koga je saturacija krvi kiseonikom manja od 90%), SpO2 low (najniža izmerena saturacija krvi kiseonikom, bez obzira na dužinu trajanja, a najmanjeg trajanja 2 sekunde, izražena u procentima zasićenja krvi kiseonikom).

3.2.2. Dijeta u hospitalnim uslovima

Ni kod jednog pacijenta dijeta nije započeta pre isključivanja svih kontraindikacija za redukciju dijetu i saglasnosti pacijenta. U hospitalnim uslovima je sprovedena VLCD tokom 3 nedelje.

Pacijenti mlađi od 50 godina su bili na VLCD od 400Kcal. Pacijenti stariji od 50 godina i dijabetičari su bili na VLCD od 800Kcal.

Tokom redukcije dijetu pacijenti su koristili mineralnu vodu u količini oko 3l dnevno i multivitaminski preparat. Alopurinol tablete, 2-3x 100mg su uvedene kod pacijenata kod kojih su vrednosti mokraćne kiseline bile veće od 600mmol/l (123).

3.2.3. Dijeta i fizička aktivnost u vanbolničkim uslovima

a) Dijeta

Svim pacijentima je savetovana balansirana restrikcija hrane, nisko kalorijskom dijetom. Kalorijska vrednost ove dijetu je bila 1200-1600kcal.

b) Promena načina života

Nije insistirano na strogom merenju unetih kalorija, koliko na promeni načina ishrane i uvođenju svakodnevne fizičke aktivnosti. Svaki pacijent je dobio savet i preporuke (Prilog C) o promeni načina života koje je sačinila Prof. Dr Milka Drezgić, na osnovu uvida u brojnu medicinsku publikaciju i višedecenijskog rada.

c) Fizička aktivnost

Savetovan je brzi hod svaki dan u trajanju od 30-90min/dan.

Pacijentima je u ambulantnim uslovima kontrolisana TT i sprovođenje savetovanog dijetetskog režima ishrane i fizičke aktivnosti.

Uslov za ponovno testiranje po istom protokolu je bila redukcija TT za najmanje 10% u odnosu na početnu, tokom 3-12 meseci (iz tehničkih razloga (prekid socijalnog osiguranja, odlazak u inostranstvo, radne obaveze) retestiranje je odloženo kod 3

pacijenta, sa ispunjenim preduslovom za procenat redukcije TT). Neki pacijenti su u navedenom periodu i 3 puta bili hospitalizovani, radi postizanja zadatog stepena redukcije TT, sa kontrolnim testiranjem u trećoj hospitalizaciji.

3.2.4. Protokol nakon redukcije TT za najmanje 10%:

1. određivanje antropometrijskih parametara
2. merenje krvnog pritiska
3. uzimanje uzoraka krvi za biohemijske analize
4. uzimanje uzoraka krvi za hormonske analize
5. test oralnog opterećenja glukozom
6. određivanje preterane dnevne pospanosti na osnovu ESS-a
7. polisomnografija

3.2.5. Statistička analiza

Koristeći metode deskriptivne statistike za opisivanje podataka, kontinuirana obeležja sa normalnom raspodelom su prikazana kao aritmetička sredina (SV) i standardna devijacija (SD), a obeležja koja nisu imala normalnu raspodelu prikazana su kao medijana i interkvartilni raspon (25-75 percentil). Kategorijska obeležja prikazana su kao apsolutna učestalost i procentualne vrednosti. Značajnost razlike između grupa kod kontinuiranih obeležja sa normalnom raspodelom testirana su pomoću Studentovog t testa, a kontinuirane varijable koje nisu imale normalnu raspodelu testirane su pomoću Mann-Whitney U test-a za 2 nezavisne grupe i Wilcoxon-ovog testa sume rangova. Za analiziranje povezanosti dihotomnih obeležja zavisnih uzoraka korišćen je Mc Nemar-ov test. Za testiranje značajnosti razlike između grupa kod atributivnih obeležja posmatranja korišćen je χ^2 test. Povezanost između obeležja je testirana korelacionim analizama korišćenjem Pearson-ovog koeficijenta linearne korelacije (kontinuirana obeležja sa normalnom raspodelom, logaritamski transformisana HOMA, Tg, glikemija i insulin našte, AUCgly, AUCins, kao i promena TT, promena TAs, promena ODI, promena SpO₂<90%, promena SpO₂<85%, logaritamski i preslikavanjem transformisana promena SpO₂avr i SpO₂low (koji ne pripadaju normalnoj raspodeli podataka) odnosno

Spearman-ovog koeficijenta ranga korelacije (kontinuirana obeležja koja nemaju normalnu raspodelu, ili kategorijska obeležja). Linearna regresija je korišćena za modelovanje odnosa nezavisnih i zavisnih varijabli. Promena vrednosti obeležja posmatranja sa redukcijom TT, je bila označena sa Δ i jednaka je razlici vrednosti obeležja posmatranja pre i vrednosti obeležja posmatranja nakon redukcije TT. Za odbacivanje nulte hipoteze izabran je nivo greške od 0.05. Rezultati su grafički prikazivani stubičastim, linijskim i pravougaonim (Boxplot) dijagramima, kao i dijagramima rasturanja. Sve analize su rađene u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu.

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike ispitivane populacije bolesnika

U istraživanje je bilo uključeno 82 izrazito gojazna muškarca, od kojih nešto manje od 2/3 je već ranije u kućnim uslovima bezuspešno pokušavalo da izgubi u TT. Više od 2/5 ispitanika je bilo gojazno od detinjstva (Tabela 10).

Tabela 10. Osnovne karakteristike ispitanika

		Broj ispitanika	Procenat Ispitanika
Pol	muški	82	100.0%
Dijeta- prethodni pokušaji	da	53	64.6%
Gojaznost od detinjstva	da	35	42.7%
DM tip 2	da	19	23.2%
Pusenje	da	35	42.7%
HTA	da	68	82.9%
NIMV	da	18	22.0%
Dijeta tokom hospitalizacije	400Kcal	51	62.20%
	800Kcal	31	37.80%

DM tip2 je imalo 19 pacijenata, 10 je bilo na metforminu, 3 na dijeti i 6 novootkrivenih, kojima osim dijete nije uvedena druga terapija za DM tip 2. Bilo je nešto manje pušača, a značajno više pacijenata je imalo HTA. Aparat za neinvazivnu mehaničku ventilaciju (NIMV) je koristilo 18 pacijenata. U skladu sa protokolom tokom hospitalizacije na 400Kcal je bilo 62.2%, a na 800Kcal je bilo 37.8% muškaraca (**Tabela 10**).

U Kliniku za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma su bili hospitalizovani muškarci, prosečne starosti 40.56 ± 11.61 godina, TT 143.73 ± 19.33 kg, BMI

45.33±6.17kg/m², radi spovođenja režima tronedeljne VLCD. Svi hospitalizovani muškarci su na prijemu imali OS≥94cm, odnosno najmanje 1 pozitivan parametar metaboličkog sindroma (Tabela 11 i 12)..

Tabela 11. Antropometrijski parametri i krvni pritisak

	SV±SD	Medijana	Percentil	Percentil	Min.	Max.
			25	75		
Godine	40.56±11.61	40.50	31.75	50.25	20.00	60.00
TT (kg)	143.73±19.33	144.00	129.50	157.00	104.00	193.50
BMI (kg/m ²)	45.33±6.17	45.55	40.30	49.95	35.10	60.14
OS (cm)	138.13±13.70	138.50	128.00	146.00	110.00	173.00
OK (cm)	134.13±14.00	130.00	124.00	145.00	109.00	164.00
WHR	1.03±0.08	1.03	0.98	1.09	0.84	1.30
OV (cm)	48.02±3.68	48.00	45.50	50.00	40.00	57.00
TAs (mmHg)	136.02±14.40	138.00	128.00	145.00	100.00	180.00
Tad (mmHg)	87.33±11.98	89.50	80.00	96.00	60.00	130.00

Rezultati urađenih biohemijskih i hormonskih analiza su prikazani u Tabeli 12. OGTT test nije urađen kod pacijenata sa prethodno dijagnostikovanom šećernom bolešću. (3 na dijete i 10 na metforminu). Od 6 novotkrivenih pacijenata sa DM tip 2 kojima je rađen OGTT dvojica su u OGTT-u imala vrednosti glikemije dijabetesnog tipa, a svi su imali HbA1C≥6.5%. Iz tehničkih razloga kod jednog pacijenta bez dijabetesa nije urađen OGTT, a kod drugog nisu urađene sve vrednosti insulina tokom OGTT-a. Iz navedenih razloga vrednost OGIS indeksa i AUCins (Tabela 12) su imala 66 pacijenta a AUCgly 67 pacijenata. U korelacionima analizama računata je HOMA pacijenata bez terapije metforminom (71 pacijent). Od 82 pacijenta 62 muškarca (75.61%) je imalo MetS. 33 ispitanika (40.24%) je imalo T<11nmol/l, a 10 pacijenata (12.20%) FT<220pmol/l.

Tabela 12. Biohemijske i hormonske analize

	SV±SD	Medijana	Percentil	Percentil	Min.	Max.
			25	75		
Gly (mmol/l)	5.27±1.67	4.80	4.40	5.70	3.10	13.30
HDL (mmol/l)	1.00±0.24	0.99	0.82	1.16	0.53	1.82
Tg (mmol/l)	2.30±1.69	1.99	1.43	2.62	0.61	12.62
MetS	3.38±1.07	3.00	3.00	4.00	1.00	5.00
Ins (mIU/l)	26.55±14.32	24.05	15.90	33.90	5.00	84.40
HOMA	6.54±5.12	5.42	3.42	7.88	1.16	33.01
AUCgly	36.77±11.54	33.50	30.10	39.90	20.6	93.70
AUCins	478.49±279.92	425.90	301.95	551.33	126.90	1575.01
OGIS (ml/min/m ²)	386.52±91.55	377.00	327.00	444.00	121.00	654.00
FSH (IU/l)	6.32±4.68	4.95	3.00	7.90	0.60	30.50
LH (IU/l)	3.67±1.95	3.30	2.30	5.10	0.30	8.70
E ₂ (pmol/l)	118.17±50.73	113.75	86.90	150.90	3.80	245.30
T (nmol/l)	13.38±5.65	12.35	8.90	17.20	2.50	28.80
SHBG (nmol/l)	20.37±13.35	18.45	12.00	26.40	3.70	101.00
Albumin (g/l)	43.71±2.72	43.00	42.00	45.00	34.00	50.00
FT (pmol/l)	348.79±146.88	314.50	233.00	447.00	80.00	687.00

Prekonoćna polisomnografija i ESS su urađeni svim pacijentima, a rezultati su prikazani u Tabeli 13. Od 82 pacijenta 4 (4.87%) je bilo bez OSAS (AHI<5), 14 (17.07%) je imalo OSAS blagog stepena ($5 \leq \text{AHI} < 15$), 15 (18.29%) je imalo OSAS srednje teškog oblika ($15 \leq \text{AHI} \leq 30$), a 49 pacijenata (59.76%) je imalo OSAS teškog stepena (AHI>30). Ukupno 95.13% pacijenata je imalo OSAS (AHI \geq 5), a 78.05% pacijenata je imalo AHI \geq 15. EDS skor je pozitivan u 43 pacijenta (52.4%).

Tabela 13. Polisomnografske analize i EDS

	SV±SD	Medijana	Percentil		Min.	Max.
			25	75		
EDS	10.66±6.96	10.00	4.00	16.00	0.00	24.00
AHI	43.99±28.96	43.15	16.00	68.90	2.30	111.70
SpO2 <85% (%t)	16.06±22.81	1.20	0.00	33.50	0.00	85.80
SpO2 <90% (%t)	29.47±32.40	11.55	0.80	60.00	0.00	95.70
SpO2avr (%)	89.32±7.55	93.00	85.00	95.00	65.00	97.00
ODI	43.43±32.27	41.55	12.20	70.70	0.70	109.50
SpO2 low (%)	68.18±19.06	71.50	56.00	83.00	19	92.00

4.1.1. Polni hormoni i osnovne karakteristike isitanika

U analiziranoj grupi izrazito gojaznih muškaraca polni hormoni se nisu razlikovali između dijabetičara i nedijabetičara, pušaća i nepušaća, između pacijenata koji su već koristili NIMV i onih koji to nisu, kao i između ispitanika koji nisu, odnosno jesu prethodno pokušavali da drže dijetu (Tabela 14).

Tabela 14. Polni hormoni i osnovne karakteristike isitanika

		Dijeta pre		DM tip2		Pušenje		NIMV	
		SV±SD	p	SV±SD	p	SV±SD	p	SV±SD	P
FSH	da	6.48±5.02	0.962	6.94±3.78	0.184	6.09±5.37	0.396	7.06±4.47	0.311
	ne	5.88±3.67		6.13±4.94		6.49±4.15		6.11±4.76	
LH	da	3.78±1.90	0.276	3.93±1.75	0.416	3.46±2.00	0.260	3.61±1.60	0.924
	ne	3.39±2.12		3.59±2.02		3.83±1.92		3.69±2.05	
E ₂	da	115.49±50.97	0.451	116.76±50.02	0.737	115.60±55.28	0.690	120.42±47.22	0.893
	ne	125.46±50.50		118.59±51.33		120.07±47.58		117.53±52.01	
T	da	13.62±5.35	0.338	14.57±7.42	0.538	13.32±5.60	0.793	12.75±4.04	0.831
	ne	12.75±6.50		13.03±5.02		13.43±5.75		13.56±6.04	
SHBG	da	20.88±14.36	0.726	26.27±22.24	0.274	18.49±10.06	0.309	20.71±10.30	0.549
	ne	19.01±10.27		18.60±8.69		21.78±15.31		20.28±14.16	
FT	da	353.27±144.09	0.649	350.05±172.67	0.882	358.34±130.13	0.459	322.33±97.93	0.678
	ne	336.59±157.04		348.41±139.74		341.68±159.21		356.23±157.77	

4.1.2. OSAS i osnovne karakteristike ispitanika

U analiziranoj grupi izrazito gojaznih muškaraca parametri OSAS se nisu razlikovali između dijabetičara i nedijabetičara, pušača i nepušača i između ispitanika koji nisu odnosno jesu prethodno pokušavali da drže dijetu. Pacijenti koji su pre ulaska u studiju koristili NIMV su imali i teži oblik OSAS, ali ne i EDS (koristili su NIMV). (Tabela 15).

Tabela 15. OSAS i osnovne karakteristike ispitanika

		Dijeta pre		DM tip2		Pušenje		NIMV	
		SV±SD	p	SV±SD	p	SV±SD	p	SV±SD	P
EDS	da	10.53±6.80	0.834	11.74±6.90	0.428	11.00±7.76	0.822	11.00±6.58	0.809
	ne	11.00±7.53		10.33±7.00		10.40±6.37		10.56±7.11	
AHI	da	40.91±27.60	0.113	47.73±24.31	0.376	42.32±30.06	0.677	56.63±17.64	0.027
	ne	52.39±31.53		42.86±30.31		45.23±28.38		40.44±30.60	
SpO2<85%	da	13.79±22.18	0.237	15.93±17.48	0.125	15.77±22.81	0.586	20.26±21.66	0.029
	ne	22.05±23.88		16.10±24.36		16.29±23.07		15.01±23.14	
SpO2<90%	da	25.70±31.65	0.294	31.51±26.78	0.275	24.60±29.87	0.206	45.65±31.79	0.002
	ne	39.75±32.92		28.85±34.08		33.09±34.02		24.92±31.32	
SpO2avr	da	89.98±7.45	0.155	89.95±4.12	0.434	90.63±6.01	0.257	86.67±6.20	0.005
	ne	87.50±7.70		89.13±8.33		88.34±8.45		90.06±7.77	
ODI	da	40.41±30.90	0.213	48.53±29.81	0.336	43.64±34.66	0.833	61.42±18.23	0.008
	ne	51.67±35.17		41.90±33.04		43.28±30.74		38.38±33.62	
SpO2 low	da	68.70±20.06	0.291	66.47±13.93	0.363	67.49±21.55	0.808	58.65±14.55	0.008
	ne	63.43±21.33		67.60±22.09		67.22±19.72		69.64±21.19	

4.2. Korelacija antropometrijskih parametara, MetS, insulinske rezistencije, OSAS i polnih hormona u izrazito gojaznih muškaraca

4.2.1. Korelacija antropometrijskih parametara, MetS i insulinske rezistencije

Stariji, izrazito gojazni muškarci imaju više vrednosti glikemije bazno, viši sistolni krvni pritisak i izraženiji MetS, kao i veću insulinsku rezistenciju odnosno manju insulinsku senzitivnost. Postoji pozitivna povezanost glikemije našte i BMI. Izrazito gojazni muškarci sa većim OS i OV imaju višu vrednost glikemije našte, veći krvni pritisak i izraženiji MetS, i suprotno. Abdominalna gojaznost je u pozitivnoj korelaciji sa površinom krive insulina u OGTT-u (Tabela 16). U korelacionim analizama računat je insulin i HOMA pacijenata bez terapije metforminom (71 pacijent).

Tabela 16. Korelacija antropometrijskih parametara, MetS i insulinske rezistencije

		Gly	TAs	TAd	HDL	Tg	MetS	Ins	AUCgly	AUCIns	HOMA	OGIS
Starost	r (rho*)	0.332	0.275	0.203	0.107	0.044	0.241*	0.213	0.170	0.175	0.263	-0.284
	p	0.002	0.013	0.067	0.340	0.692	0.029	0.075	0.173	0.163	0.027	0.022
TT	r (rho*)	0.177	0.210	0.156	-0.208	0.027	0.169*	-0.054	-0.067	-0.107	0.041	-0.096
	p	0.114	0.058	0.162	0.061	0.812	0.130	0.654	0.593	0.397	0.733	0.446
BMI	r (rho*)	0.238	0.191	0.187	-0.131	0.063	0.213*	-0.002	0.017	-0.065	0.101	-0.147
	p	0.032	0.085	0.092	0.239	0.572	0.055	0.985	0.895	0.606	0.404	0.244
OS	r (rho*)	0.306	0.326	0.276	-0.188	0.113	0.282*	0.091	0.037	0.007	0.199	-0.243
	p	0.006	0.003	0.012	0.091	0.310	0.010	0.450	0.765	0.953	0.096	0.051
OK	r (rho*)	0.204	0.153	0.062	-0.213	-0.005	0.090*	-0.064	-0.063	-0.173	0.049	-0.069
	p	0.067	0.169	0.583	0.055	0.963	0.419	0.596	0.613	0.168	0.684	0.586
WHR	r (rho*)	0.140	0.214	0.282	0.052	0.149	0.232*	0.209	0.152	0.254	0.202	-0.237
	p	0.213	0.053	0.010	0.644	0.180	0.036	0.080	0.223	0.041	0.091	0.057
OV	r (rho*)	0.271	0.513	0.395	-0.046	0.262	0.312*	0.111	0.096	0.066	0.179	-0.284
	p	0.014	<0.001<	<0.001<	0.680	0.017	0.004	0.358	0.445	0.603	0.136	0.022

4.2.2. Korelacija antropometrijskih parametara i OSAS

U uzorku izrazito gojaznih muškaraca postoji značajna korelacija između svih parametara OSAS, TT, BMI, OS, WHR i OV. Značajna pozitivna korelacija je između navedenih antropometrijskih parametara i AHI, ODI, SpO₂<90% i SpO₂<85%, a značajna negativna je sa SpO₂avr i SpO₂low. Postoji značajna korelacija između većine parametara OSAS, pozitivna za AHI, SpO₂<85%, ODI i negativna za SpO₂avr (pozitivna korelacije SpO₂<90% (p=0.055) i negativna SpO₂low (p=0.073), nisu značajne) i OK. Postoji visoko statistički značajna pozitivna korelacija između godina starosti izrazito gojaznih muškaraca i EDS kao i između godina starosti i AHI, ODI, SpO₂<90%, SpO₂<85%, a značajna negativna između godina starosti i SpO₂avr i SpO₂low (Tabela 17).

Tabela 17. Korelacija antropometrijskih parametara i OSAS

		Godine	TT	BMI	OS	OK	WHR	OV
EDS	rho	0.289	-0.016	-0.021	0.031	-0.060	0.065	0.239
	p	0.008	0.889	0.850	0.780	0.594	0.561	0.031
AHI	r	0.340	0.282	0.372	0.411	.224	0.229	0.502
	p	0.002	0.010	0.001	<0.001	0.043	0.038	<0.001
SpO2 <85%	rho	0.486	0.276	0.339	0.449	0.234	0.275	0.504
	p	<0.001	0.013	0.002	<0.001	0.037	0.013	<0.001
SpO2 <90%	rho	0.511	0.298	0.389	0.463	0.213	0.331	0.579
	p	<0.001	0.006	<0.001	<0.001	0.055	0.002	<0.001
SpO2avr	rho	-0.487	-0.361	-0.437	-0.498	-0.262	-0.311	-0.601
	p	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.017	0.004	<0.001
ODI	rho	0.409	0.295	0.380	0.442	0.220	0.289	0.512
	p	<0.001	0.007	<0.001	<0.001	0.047	0.009	<0.001
SpO2 low	rho	-0.453	-0.289	-0.349	-0.449	-0.201	-0.321	-0.546
	p	<0.001	0.009	0.001	<0.001	0.073	0.004	<0.001

4.2.3 Korelacija parametara MetS, insulinske rezistencije i OSAS

U uzorku izrazito gojaznih muškaraca postoji značajna korelacija glikemije sa svim parametrima OSAS. I sistolni i dijastolni krvni pritisak koreliraju značajno sa svim OSAS

Tabela 18. Korelacija parametara MetS, insulinske rezistencije i OSAS

		Gly	TAs	TAd	HDL	Tg	MetS	Ins	AUCgly	AUCins	HOMA	OGIS
EDS	rho	0.318	0.122	0.139	0.091	0.172	0.116	0.063	0.302	0.073	0.182	-0.270
	p	0.004	0.273	0.212	0.418	0.122	0.301	0.601	0.014	0.565	0.128	0.029
AHI	r (rho*)	0.247	0.278	0.258	-0.033	0.195	0.261*	0.144	0.110	0.110	0.193	-0.266
	p	0.026	0.011	0.019	0.766	0.079	0.018	0.230	0.378	0.384	0.107	0.032
SpO2 <85%	rho	0.294	0.364	0.317	-0.008	0.139	0.254	0.172	0.142	0.070	0.241	-0.225
	p	0.009	0.001	0.004	0.945	0.219	0.023	0.154	0.258	0.584	0.045	0.073
SpO2 <90%	rho	0.224	0.435	0.326	0.026	0.118	0.222	0.201	0.151	0.174	0.250	-0.294
	p	0.044	<0.001	0.003	0.817	0.289	0.045	0.092	0.225	0.166	0.036	0.017
SpO2avr	rho	-0.224	-0.388	-0.348	0.027	-0.111	-0.242	-0.172	-0.195	-0.169	-0.221	0.318
	p	0.044	<0.001	0.001	0.808	0.321	0.028	0.151	0.117	0.179	0.063	0.010
ODI	rho	0.300	0.377	0.344	-0.050	0.212	0.309	0.109	0.199	0.100	0.191	-0.310
	p	0.006	<0.001	0.002	0.658	0.056	0.005	0.365	0.110	0.428	0.111	0.012
SpO2 low	rho	-0.224	-0.452	-0.347	-0.071	-0.120	-0.198	-0.191	-0.127	-0.133	-0.244	0.294
	p	0.047	<0.001	0.002	0.530	0.291	0.079	0.117	0.315	0.300	0.043	0.020

parametrima, a MetS skoro sa svim parametrima OSAS, osim sa SpO2 low gde je izostala značajnost negativne korelacije. Postoji značajna korelacija nekih parametara OSAS sa HOMA indeksom, (pozitivna za SpO2<85%, SpO2<90% i negativna za SpO2low) kao i gotovo svih parametara OSAS sa OGIS ineksom (izostala je jedino značajnost negativne korelacije sa SpO2<85%). Postoji pozitivna korelacija glikemije našte i AUCgly sa EDS, a negativna korelacija OGIS i EDS (Tabela 18).

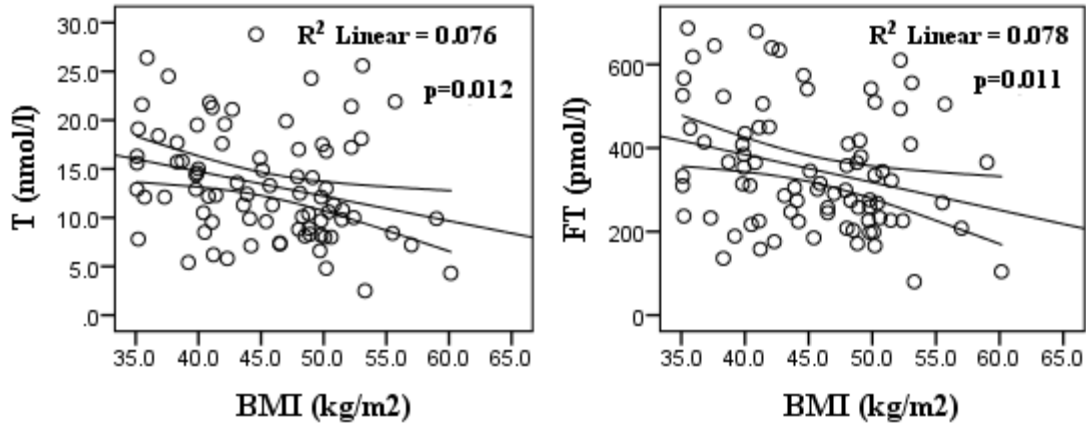
Tabela 19. Korelacija parametara MetS, insulinske rezistencije i OSAS korigovana za BMI i godine

		Gly	TAs	TAd	HDL	Tg	MetS	Ins	AUCgly	AUCins	HOMA	OGIS
EDS	r	0.175	0.091	0.109	-0.010	0.127	0.074	0.171	0.033	0.120	-0.231	0.175
	p	0.122	0.422	0.334	0.932	0.263	0.512	0.176	0.798	0.325	0.069	0.122
AHI	r	0.059	0.141	0.144	-0.024	0.182	0.117	0.087	0.055	0.088	0.080	-0.142
	p	0.607	0.211	0.202	0.830	0.107	0.301	0.478	0.665	0.492	0.511	0.267
SpO2<85%	r	0.001	0.216	0.272	-0.042	0.081	0.036	0.111	0.039	0.030	0.096	-0.096
	p	0.995	0.058	0.016	0.717	0.478	0.754	0.367	0.764	0.816	0.435	0.460
SpO2<90%	r	-0.071	0.322	0.268	0.018	0.093	0.006	0.135	0.015	0.116	0.091	-0.112
	p	0.536	0.004	0.016	0.877	0.414	0.960	0.269	0.906	0.364	0.455	0.382
SpO2avr	r	0.141	-0.145	-0.237	0.045	-0.058	0.004	-0.099	-0.051	-0.113	-0.052	0.105
	p	0.215	0.201	0.034	0.693	0.612	0.970	0.418	0.691	0.377	0.672	0.412
ODI	r	0.060	0.193	0.231	-0.066	0.181	0.144	0.097	0.035	0.078	0.093	-0.129
	p	0.602	0.087	0.039	0.558	0.107	0.202	0.427	0.783	0.542	0.446	0.313
SpO2 low	r	0.113	-0.290	-0.268	-0.066	-0.078	-0.009	-0.144	0.029	-0.072	-0.105	0.075
	p	0.328	0.010	0.018	0.569	0.500	0.934	0.245	0.820	0.581	0.397	0.564

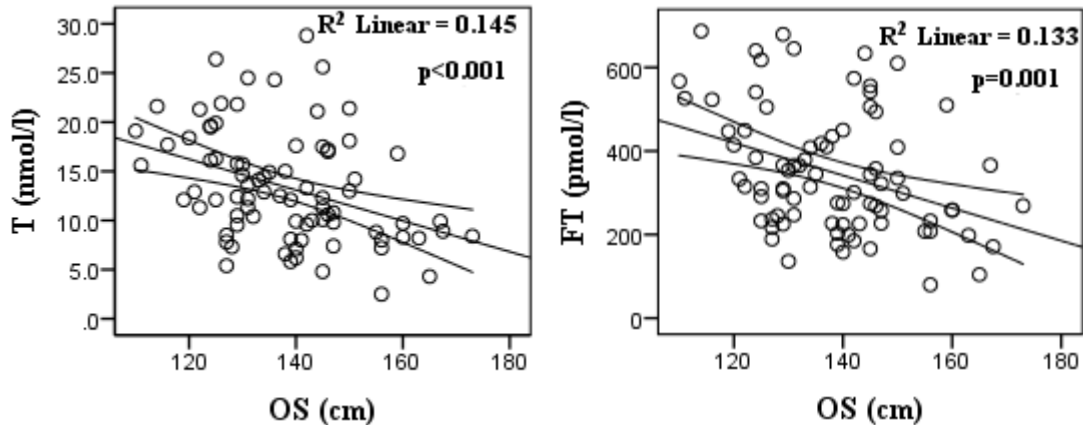
Po uklanjanju uticaja BMI i godina starosti, ostaje značajna korelacija većine parametara OSAS i dijastolnog krvnog pritiska (pozitivna korelacija sa SpO2<85%, SpO2<90% i ODI, a negativna sa SpO2avr i SpO2low), kao i pozitivna korelacija SpO2<90% i negativna korelacija SpO2low sa vrednošću sistolnog krvnog pritiska (Tabela 19). Gubi se značajnost korelacije glikemije, MetS, HOMA i OGIS sa parametrima OSAS po uklanjanju uticaja godina i BMI. Navedeno ukazuje da BMI i godine starosti imaju značajan uticaj na povezanost OSAS i MetS, odnosno OSAS i insulinske rezistencije kod izrazito gojaznih muškaraca, a da nema uticaja na korelaciju navedenih parametara desaturacije kiseonika i dijastolnog, odnosno sistolnog krvnog pritiska. (Tabela 19).

4.2.4. Korelacija antropometrijskih parametara i polnih hormona

Postoji značajna negativna korelacija između koncentracije kako ukupnog tako i slobodnog testosterona sa BMI (Grafikon 2), a naročito sa OS izrazito gojaznih muškaraca (Grafikon 3). Izrazito gojazni muškarci sa većim WHR, odnosno abdominalnom gojaznošću imaju niži FT (Tabela 20).

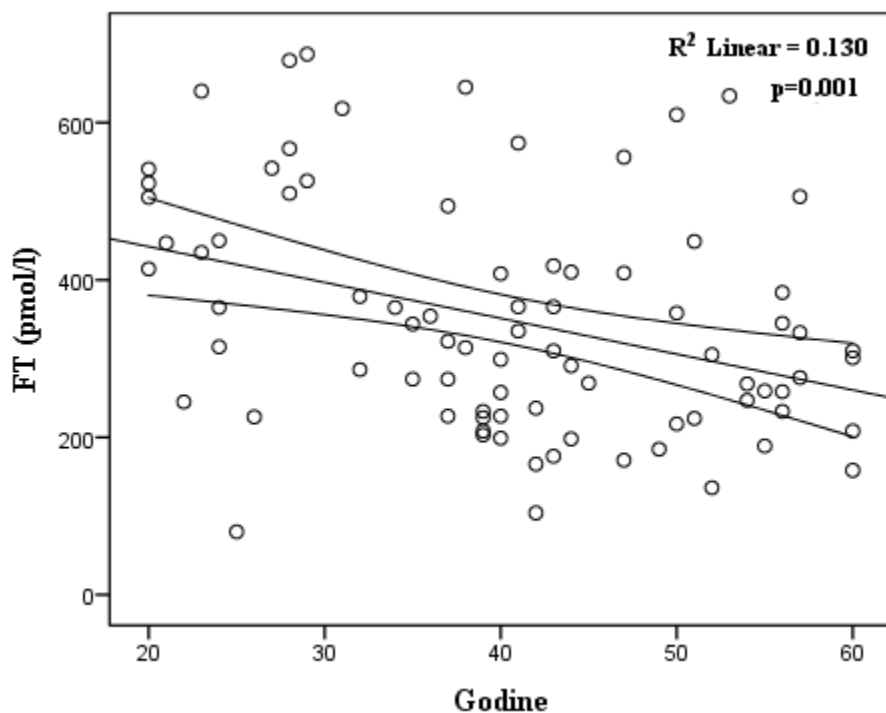


Grafikon 2. Korelacija T i FT sa BMI izrazito gojaznih muškaraca



Grafikon 3. Korelacija T i FT sa OS izrazito gojaznih muškaraca

Nema značajne korelacije testosterona i godina u izrazito gojaznih muškaraca (Tabela 20). Sa godinama je značajno viši FSH i SHBG u naših pacijenata ($p < 0.01$). Postoji značajna povezanost TT, BMI i OK pozitivnog smera sa koncentracijom estradiola u gojaznih muškaraca ($p < 0.01$)(Tabela 20).



Grafikon 4. Korelacija FT sa godinama izrazito gojaznih muškaraca

Sa godinama se značajno smanjuje koncentracija FT u izrazito gojaznih muškaraca ($p < 0.01$) (Grafikon 4).

Tabela 20. Korelacija antropometrijskih parametara i polnih hormona

		Starost	TT	BMI	OS	OK	WHR	OV
FSH	rho	0.333	-0.150	-0.120	-0.098	-0.059	-0.003	0.139
	p	0.002	0.180	0.281	0.382	0.596	0.977	0.211
LH	rho	0.149	-0.042	-0.072	-0.089	-0.014	-0.045	0.091
	p	0.180	0.708	0.522	0.428	0.900	0.689	0.419
E ₂	rho	-0.165	0.303	0.351	0.186	0.285	-0.191	0.161
	p	0.138	0.006	0.001	0.094	0.009	0.086	0.184
T	r	-0.167	-0.184	-0.276	-0.380	-0.221	-0.207	-0.149
	p	0.133	0.098	0.012	<0.001	0.046	0.062	0.105
SHBG	rho	0.341	0.007	-0.037	-0.026	-0.043	0.109	0.063
	p	0.002	0.949	0.741	0.820	0.701	0.329	0.577
FT	r	-0.360	-0.149	-0.279	-0.364	-0.175	-0.254	-0.198
	p	0.001	0.182	0.011	0.001	0.117	0.021	0.075

4.2.5 Korelacija parametara MetS, insulinske rezistencije i polnih hormona

Ispitivanjem povezanosti koncentracije polnih hormona i parametara MetS, insulinske rezistencije, odnosno senzitivnosti, nađena je negativna korelacija između koncentracije T kao i FT sa vrednostima glikemije našte i izmerenom vrednošću dijastolnog krvnog pritiska. Postoji negativna korelacija koncentracije ukupnog testosterona sa koncentracijom serumskog triglicerida i MetS kao celinom (Tabela 21).

Tabela 21. Korelacija parametara MetS, insulinske rezistencije i polnih hormona

		Gly	TAs	TAd	HDL	Tg	MetS	Ins	AUCgly	AUCins	HOMA	OGIS
FSH	rho	0.113	0.114	0.072	0.075	-0.057	0.010	0.025	-0.127	0.053	0.054	0.010
	p	0.317	0.306	0.522	0.501	0.613	0.927	0.838	0.311	0.674	0.655	0.938
LH	rho	0.018	-0.090	-0.078	0.011	-0.080	-0.047	0.053	-0.225	0.042	0.076	-.0055
	p	0.871	0.420	0.486	0.920	0.474	0.676	0.660	0.070	0.742	0.531	0.661
E ₂	rho	-0.038	-0.064	-0.109	0.035	-0.217	-0.161*	-0.091	-0.177	-0.046	-0.105	-0.016
	p	0.737	0.566	0.328	0.754	0.051	0.149	0.448	0.155	0.718	0.383	0.898
T	r (rho*)	-0.259	-0.150	-0.298	0.089	-0.246	-0.247*	-0.097	-0.196	-0.084	-0.154	0.097
	p	0.019	0.179	0.007	0.428	-0.026	0.025	0.421	0.115	0.507	0.201	0.421
SHBG	rho	-0.048	0.047	-0.078	0.174	-0.125	-0.107	-0.107	0.005	-0.038	-0.089	0.072
	p	0.669	0.672	0.488	0.118	0.263	0.337	0.373	0.968	0.761	0.459	0.566
FT	r (rho*)	-0.260	-0.147	-0.272	0.035	-0.194	-0.164*	-0.093	-0.184	-0.085	-0.147	0.160
	p	0.019	0.188	0.014	0.754	0.080	0.141	0.441	0.140	0.498	0.220	0.203

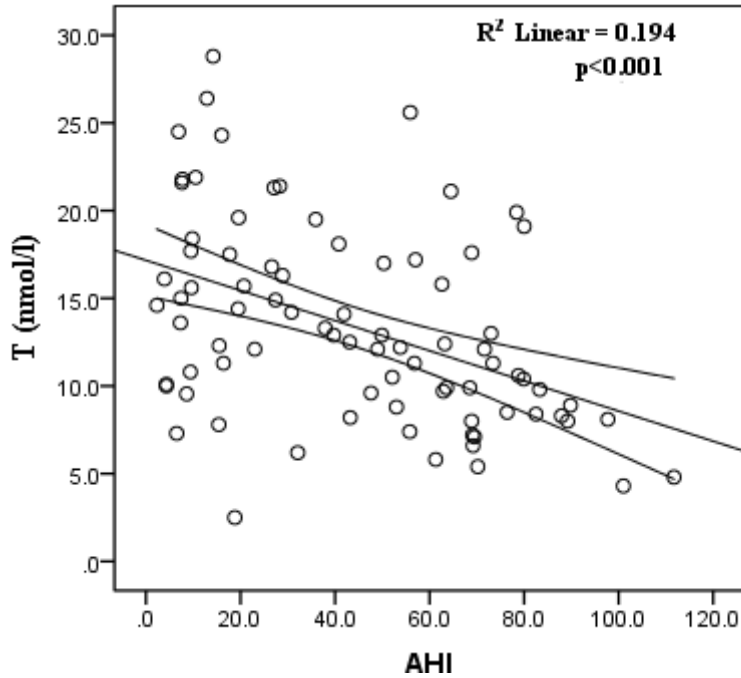
Značajnost korelacije ukupnog i slobodnog testostereona sa glikemijom našte, kao i korelacija MetS kao celine i T, odnosno dijastolnog krvnog pritiska i slobodnog testostereona se gubi po ukklanjanju uticaja godina i BMI (Tabela 22). Navedeno ukazuje da ako se isključi uticaj BMI i godina i dalje postoji značajna negativna korelacija ukupnog testosterona sa vrednošću dijastolnog krvnog pritiska i nivoom triglicerida u krvi izrazito izrazito gojaznih muškaraca.

Tabela 22. Korelacija parametara MetS, insulinske rezistencije i polnih hormona korigovana za BMI i godine

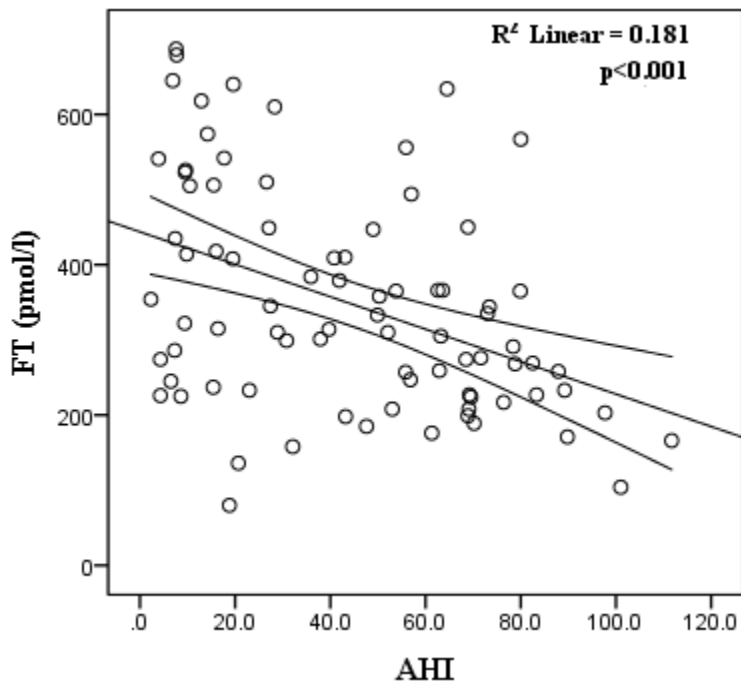
korekcija: BMI i godine		Gly	TAs	TAd	Tg	MetS
T	r	-0.161	-0.058	-0.234	-0.235	-0.117
	p	0.157	0.609	0.037	0.036	0.299
FT	r	-0.093	0.005	-0.172	-0.181	-0.051
	p	0.416	0.965	0.127	0.108	0.655

4.2.6. Korelacija OSAS i polnih hormona

Visoko statistički je značajna negativna korelacija AHI i testosterona ($p < 0.001$), kako ukupnog (Grafikon 5) tako i slobodnog u izrazito gojaznih muškaraca (Grafikon 6).



Grafikon 5. Korelacija T sa AHI u izrazito gojaznih muškaraca



Grafikon 6. Korelacija FT sa AHI u izrazito gojaznih muškaraca

Postoji značajna negativna korelacija između SpO2<85%, SpO2<90%, ODI i koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona ($p<0.01$). Izračunata je značajna pozitivna korelacija SpO2avr, SpO2low i koncentracije ukupnog i slobodnog testostero (p<0.01). Postoji negativna korelacija između EDS i koncentracije slobodnog testosterona ($p<0.05$) (Tabela 23). Postoji povezanost koncentracije estradiola i nekih parametara OSAS ($p<0.05$), odnosno što je manji procenat vremena tokom spavanja sa saturacijom krvi kiseonikom manjom od 90% i veća srednja saturacija krvi kiseonikom tokom spavanja to je niža koncentracija estradiola u izrazito gojaznih muškaraca.

Tabela 23. Korelacija OSAS i polnih hormona

		EDS	AHI	SpO2 <85%	SpO2 <90%	SpO2avr	ODI	SpO2 low
FSH	rho	0.122	0.068	0.167	0.245	-0.188	0.121	-0.173
	p	0.274	0.541	0.138	0.026	0.090	0.277	0.125
LH	rho	0.022	-0.074	-0.079	-0.036	0.096	-0.070	0.079
	p	0.846	0.511	0.485	0.745	0.389	0.534	0.487
E ₂	rho	-0.115	0.180	0.160	0.264	-0.291	0.177	-0.209
	p	0.306	0.105	0.156	0.017	0.008	0.111	0.063
T	rho(r*)	-0.161	-0.440*	-0.439	-0.368	0.449	-0.485	0.361
	p	0.148	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.001
SHBG	rho	0.075	-0.174	-0.087	0.040	0.017	-0.114	0.004
	p	0.500	0.119	0.444	0.720	0.880	0.308	0.974
FT	rho(r*)	-0.251	-0.426*	-0.442	-0.430	0.485	-0.465	0.407
	p	0.023	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

4.2.7. Prediktori koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca

Da bi smo odgovorili na pitanje koji parametar ili grupa parametara (antropometrijske mere, MetS, insulinska rezistencija i OSAS) utiče na koncentraciju ukupnog i slobodnog testosterona izrazito gojaznih muškaraca koristili smo modele multiple regresione analize. Prvo smo ispitali korelaciju T i FT sa ostalim parametrima kao interkorelacije između prediktora u celom uzorku izrazito gojaznih muškaraca (82 pacijenta). Za Pearson-ovu analizu korelacije koristili smo logaritamski transformisane HOMA, insulin

našte, AUCgly i AUCins u cilju postizanja normalne distribucije njihovih vrednosti. (Tabela 24).

Tabela 24. Korelacije i interkorelacije T i FT sa antropometrijskim parametrima, parametrima MetS, insulinske rezistencija i OSAS

	T	FT	Godine	TT	BMI	OS	MetS	AUCgly	AUCins	OGIS	AHI	ODI	HOMA
T	1	.846**	-.167	-.184	-.276*	-.380**	-.207	-.196	-.084	.207	-.440**	-.468**	-.228*
FT	.846**	1	-.360**	-.149	-.279*	-.364**	-.191	-.184	-.085	.160	-.426**	-.462**	-.240*
God.	-.167	-.360**	1	-.034	.009	.264*	.237*	.170	.175	-.284*	.340**	.387**	.316**
TT	-.184	-.149	-.034	1	.833**	.852**	.195	-.067	-.107	-.096	.282*	.310**	.011
BMI	-.276*	-.279*	.009	.833**	1	.774**	.230*	.017	-.065	-.0147	.372**	.402**	.065
OS	-.380**	-.364**	.264*	.852**	.774**	1	.283*	.037	.007	-.243	.411**	.457**	.173
MS	-.207	-.191	.237*	.195	.230*	.283*	1	.531**	.298*	-.575**	.260*	.296**	.526**
AUCgly	-.196	-.184	.170	-.067	.017	.037	.531**	1	.250*	-.620**	.110	.100	.310*
AUCins	-.084	-.085	.175	-.107	-.065	.007	.298*	.250*	1	-.671**	.110	.105	.636**
OGIS	.207	.160	-.284*	-.096	-.147	-.243	-.575**	-.620**	-.671**	1	-.266*	-.269*	-.646**
AHI	-.440**	-.426**	.340**	.282*	.372**	.411**	.260*	.110	.110	-.266*	1	.947**	.229*
ODI	-.468**	-.462**	.387**	.310**	.402**	.457**	.296**	.100	.105	-.269*	.947**	1	.247*
HOMA	-.228*	-.240*	.316**	.011	.065	.173	.526**	.310*	.636**	-.646**	.229*	.247*	1

Pearson korelacija, **.Značajna korelacija, $p < 0.01$, * Značajna korelacija, $p < 0.05$.

Kao što se vidi iz Tabele 24 koncentracija ukupnog testosterona i slobodnog testosterona u korelaciji sa antropometrijskim parametrima najbolje korelira sa OS, manje sa BMI, a najmanje sa TT. Obzirom da su ova 3 antropometrijska parametra kolinearna (svaki u velikom stepenu korelira sa svakim), onda smo za analizu uzeli samo jedan, odnosno OS kao prediktor sa najvećim koeficijentom korelacije. U model su ušli starost, OS, MetS (nije statistički značajan ali smo ga za početak uneli zbog cilja ispitivanja), HOMA, AHI i ODI. Međutim, problem poslednja dva je što su takođe kolinearni. Iz tog razloga ulazi samo AHI jer je on sveukupni pokazatelj OSAS.

4.2.7.1. Prediktori koncentracije ukupnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca

Odgovor na pitanje koliko dobro skup promenljivih: godine, MetS, HOMA, AHI i OS može da objasni koncentraciju ukupnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca daje Model 1 standardne višestruke regresije, prikazan u Tabeli 25.

Tabela 25. Linerni regresioni Model 1-zavisna varijabla T i prediktori: godine, MetS, HOMA, AHI i OS

Model 1 Testosteron zavisna varijabla	Nestandardizovani		Standardizovani	P
	koeficijent		koeficijent	
	B	Std. Error	Beta	
Prediktori	30.451	5.985		<0.001
Godine	0.023	0.054	0.048	0.666
MetS	0.007	0.632	0.001	0.992
HOMA	-2.478	2.327	-0.128	0.290
AHI	-0.065	0.022	-0.331	0.005
OS	-0.097	0.046	-0.235	0.039

U ovom slučaju $R^2=0.256$, a izraženo u procentima znači da naš skup prediktora: godine, MetS, HOMA, AHI i OS objašnjava 25.6% varijanse koncentracije ukupnog testosterona. Iz tabele se vidi da su AHI i OS statistički značajni prediktori, dok ostali nisu značajni. Standardizovani beta koeficijent u ovom modelu pokazuje da MetS i starost imaju zanemarljiv uticaj, a HOMA tek primetan.

Tabela 26. Linerni regresioni Model 2 i 3-zavisna varijabla T i prediktori AHI i OS

Testosteron zavisna varijabla		Nestandardizovani		Standardizovani	P	
		koeficijent		koeficijent		
		B	Std. Error	Beta		
Model 2	$R^2=0.194$	Prediktori	17.166	1.030	<0.001	
		AHI	-0.086	0.020	-0.440	<0.001
Model 3	$R^2=0.242$	Prediktori	29.987	5.835	<0.001	
		AHI	-0.067	0.021	-0.342	0.002
		OS	-0.099	0.044	-0.240	0.029

Da bi smo odgovorili na pitanje koja promjenljiva u modelu je najbolji prediktor koncentracije ukupnog testosterona u grupi izrazito gojaznih muškaraca, primenjena je postepena (stepwise) višestruka regresija (Tabela 26). Kao što se vidi iz priloženog kada su sve varijable zajedno u modelu objašnjeni varijabilitet (R^2) je 25,6%, a kada se isključe sve osim AHI i OS onda je 24,2%. To nam jasno govori da su ove dve dovoljne i jedine bitne kao prediktori koncentracije ukupnog testosterona.

Multipla regresiona analiza je ponovljena istim postupkom za pacijente koji su bili bez terapije metforminom. U modelu 1 (71 muškarac), objašnjeni varijabilitet skupa prediktora (R^2) za ukupni testosteron je bio 24,6%, a kada se isključe svi osim AHI i OS je 24,2%, a kada ostane samo AHI je 19,4%, isto kao i za prethodno analiziranu grupu od 82 izrazito gojazna muškarca.

4.2.7.2. Prediktori koncentracije slobodnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca

Koliko dobro skup promjenljivih: godine, MetS, HOMA, AHI i OS može da objasni koncentraciju slobodnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca daje Model 4 standardne višestruke regresije, prikazan u Tabeli 27.

Tabela 27. Linerni regresioni Model 4-zavisna varijabla FT i prediktori: godine, MetS, HOMA, AHI i OS

Model 4 Slobodni testosteron zavisna varijabla	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	P
	B	Std. Error	Beta	
Prediktori	819.419	153.911		<0.001
Godine	-2.455	1.376	-0.194	0.078
MetS	4.460	16.246	0.033	0.784
HOMA	-50.951	59.800	-0.101	0.397
AHI	-1.341	0.570	-0.264	0.021
OS	-2.104	1.184	-0.196	0.080

$R^2=0.272$

Na koncentraciju slobodnog testosterona je uticaj MetS i dalje zanemarljiv, ali je uticaj starosti nešto veći, a jedino je statistički značajan AHI.

Da bismo odgovorili na pitanje koja promenljiva u modelu je najbolji prediktor koncentracije slobodnog testosterona u grupi izrazito gojaznih muškaraca, primenjena je postepena (stepwise) višestruka regresija (Tabela 28).

Tabela 28. Linerni regresioni Model 5 i 6-zavisna varijabla FT i prediktori AHI i godine

Slobodni testosteron zavisna varijabla		Nestandardizovani		Standardizovani	P	
		koeficijent		koeficijent		
		B	Std. Error	Beta		
Model 5	R²=0.181	Prediktori	443.751	26.972	<0.001	
		AHI	-2.159	0.513	-0.426	<0.001
Model 6	R²=0.234	Prediktori	550.146	52.806	<0.001	
		AHI	-1.739	0.531	-0.343	0.002
		Godine	-3.079	1.326	-0.243	0.023

Kao što se vidi iz priloženog kada su sve varijable zajedno u modelu objašnjeni varijabilitet (R²) je 27,2%, a kada se isključe sve osim AHI i godina onda je 23,4%. To nam jasno govori da su AHI i godine dovoljne i jedine bitne kao prediktori koncentracije slobodnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca.

Obzirom da je OS blizu konvencionalnog nivoa značajnosti od 0,05, urađen je i model sa AHI, OS i godine (Tabela 29).

Tabela 29. Linerni regresioni Model 7-zavisna varijabla FT i prediktori AHI, godine i OS

Model 7		Nestandardizovani		Standardizovani	P
Slobodni testosteron		koeficijent		koeficijent	
zavisna varijabla		B	Std. Error	Beta	
	Prediktori	809.945	152.152		<0.001
R²=0.265	Godine	-2.731	1.321	-0.216	0.042
	AHI	-1.379	0.560	-0.272	0.016
	OS	-2.098	1.154	-0.196	0.073

Očigledno je da objašnjeni varijabilitet 26.5% (nije mnogo veći od varijabiliteta 23.4% koliko je za AHI i godine). Urađen je i model gde je samo AHI i OS (Tabela 30).

Tabela 30. Linerni regresioni Model 8-zavisna varijabla FT i prediktori AHI i OS

Model 8		Nestandardizovani		Standardizovani	P
Slobodni testosteron		koeficijent		koeficijent	
zavisna varijabla		B	Std. Error	Beta	
	Prediktori	760.337	153.334		<0.001
R²=0.224	AHI	-1.684	0.551	-0.332	0.003
	OS	-2.443	1.166	-0.228	0.039

Iz modela se vidi da je OS značajan prediktor. Ipak, veći je objašnjeni varijabilitet sa starošću, mada je to neznatno više.

Na osnovu svega navedenog, osnovni prediktori varijabiliteta koncentracije testosterona su OS, AHI i starost, pri čemu je kod ukupnog testosterona dominantan OS i AHI a kod slobodnog, starost i AHI. Praktično, AHI je nezavistan prediktor koncentracije i ukupnog i slobodnog testosterona.

Multipla regresiona analiza je ponovljena istim postupkom za pacijente koji su bili bez terapije metforminom. U modelu 4 (71 muškarac), objašnjeni varijabilitet skupa

prediktora (R^2) za slobodni testosteron je bio 26,5% (bez značajne razlike u odnosu na celu grupu), a u ostalim modelima (model 5,6,7,8) isti je varijabilitet, odnosno ista je predikcija koncentracije slobodnog testosterona. Obzirom da se multiplim regresionim analizama dobija identičan zaključak sa malim razlikama između ove 2 grupe ispitanika, odlučili smo se da predstavimo model sa većom grupom odnosno celom grupom izuzetno gojaznih muškaraca jer je metoda validnija sa većim uzorkom, a zaključak je isti.

Pošto su osnovni prediktori varijabiliteta koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona OS, AHI i starost, postavlja se pitanje da li AHI ostaje dominantan prediktor koncentracije testosterona i kada se ukloni uticaj gojaznosti i godina. Pozitivan odgovor na ovo pitanje je potvrđen primenom hijerarhijske višestruke regresije. Pokazali smo da se značajnost povezanosti ne samo AHI nego i svih parametara OSAS, održava i nakon korekcije za BMI i godine (Tabela 31).

Tabela 31. Linearni regresioni model predikcije koncentracije testosterona svakog parametra OSAS korigovani za BMI i godine

OSAS parametri korigovani za BMI i godine	Testosteron		Slobodni	
	testosterone		Standardizovani	
	Standardizovani koeficijent beta	p	Standardizovani koeficijent beta	P
AHI	-0,378	0,002	-0,271	0,019
SpO2<85%	-0,412	0,001	-0,280	0,015
SpO2<90%	-0,269	0,037	-0,240	0,048
SpO2avr	0,294	0,017	0,300	0,010
ODI	-0,426	0,001	-0,310	0,009
SpO2low	0,273	0,028	0,261	0,025

Svaki od OSAS parametara, korigovan za BMI i godine je bio uključen u poseban model hijerarhijske višestruke regresije u cilju predikcije kako ukupnog tako i slobodnog testosterona. Pokazano je da nezavisno od godina i BMI AHI, SpO2<85%, SpO2<90% i

ODI negativno koreliraju sa koncentracijom ukupnog i slobodnog testosterona. SpO2low i SpO2avr su u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom ukupnog i slobodnog testosterona izrazito gojaznih muškaraca.

4.3. Uticaj redukcije TT na antropometrijske parametre, MetS, insulinsku rezistenciju, OSAS i androgeni status

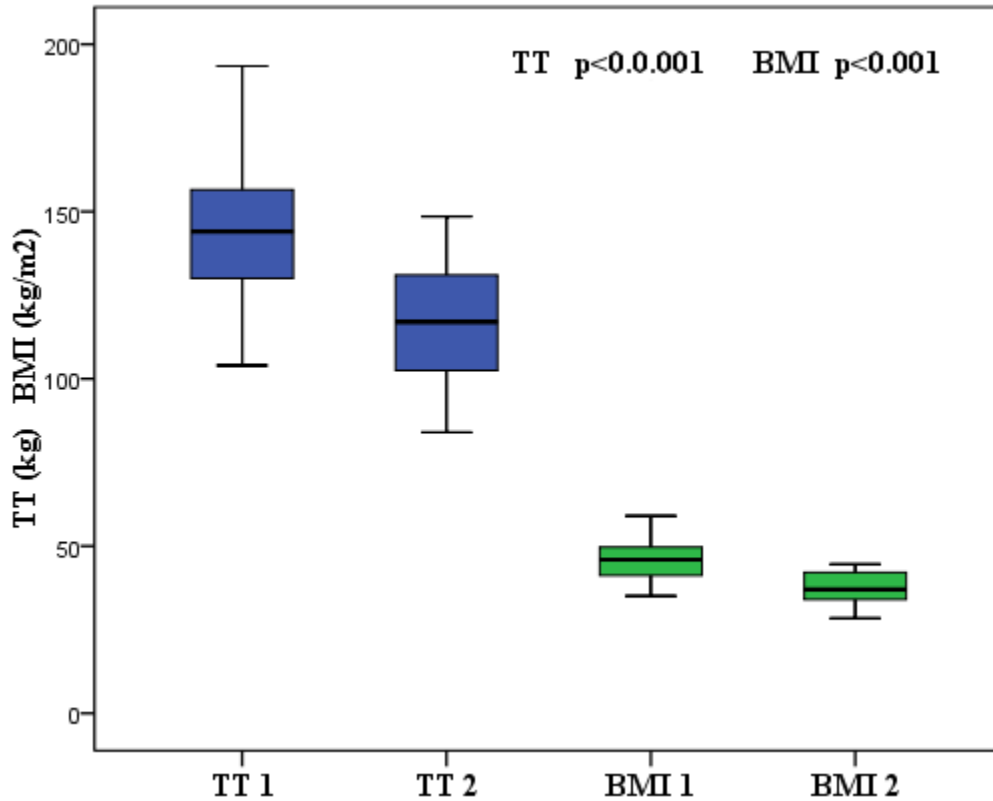
4.3.1. Podnošljivost redukcione dijeta

Svi pacijenti uključeni u istraživanje tokom tronedeljne VLCD nisu imali značajne neželjene efekte. Sporadično su navodili umor, vrtoglavicu, muku, glad i zatvor. U kućnim uslovima na režimu LCD, promeni načina ishrane uz uvođenje svakodnevne fizičke aktivnosti pacijenti su bili bez tegoba. Niko nije zbog neželjenih efekata isključen iz protokola. Ni kod jednog pacijenta nije registrovana elektrokardiografska promena.

Od 82 pacijenta, 53 pacijenta, starosti 43.74 ± 11.20 godina, TT 143.32 ± 19.33 kg, BMI 45.75 ± 5.38 kg/m², su nastavila sa redukcijom telesne težine i u vanbolničkim uslovima, i time ispunili uslov za ponovnu hospitalizaciju, retestiranje i nastavak lečenja. Procenat pacijenata koji su se pravilno (komplijansa) i dovoljno dugo (perzistencija) pridržavali savetovanog režima ishrane i fizičke aktivnosti je 64.6%.

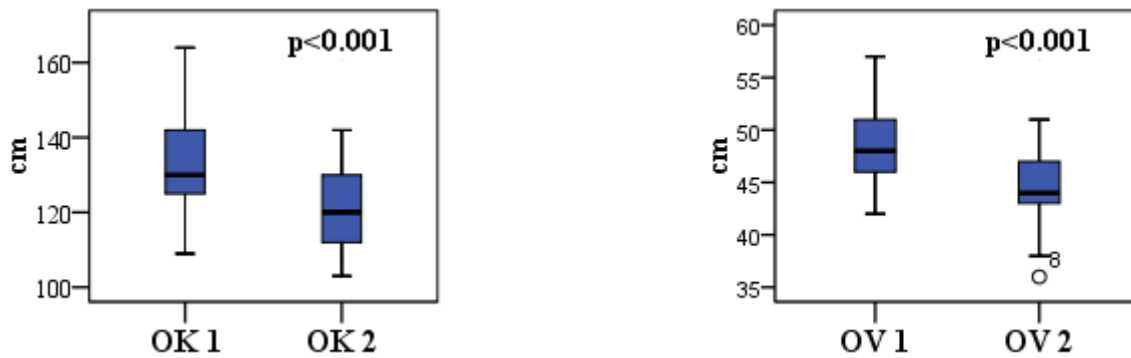
4.3.2. Promene antropometrijskih parametara po redukciji TT

Tokom redukcione dijeta u bolničkim, a zatim i u vanbolničkim uslovima smanjena je telesna težina (TT) pacijenata u proseku za 24.5kg, t.j. 18%, tokom 5 meseci (3-12 meseci). Iz tehničkih razloga (prekid socijalnog osiguranja, odlazak u inostranstvo, radne obaveze) retestiranje je odloženo kod 3 pacijenta, sa ispunjenim preduslovom za procenat redukcije TT > 10%. Telesna masa je smanjena sa 143.32 ± 19.33 kg na 117.55 ± 16.79 kg, a indeks telesne mase je smanjen sa 45.75 ± 5.38 kg/m² na 37.58 ± 4.58 kg/m², što je visoko statistički značajno ($p < 0.001$) (Grafikon 7, Tabela 32).



Grafikon 7. Telesna masa i indeks telesne mase pre (1) i posle (2) redukcione dijete

Redukcijom TT u ispitivanih izrazito gojaznih muškaraca smanjen OK sa 133.47 ± 12.81 cm na 120.94 ± 10.98 cm i OV sa 48.72 ± 3.61 cm na 44.59 ± 3.09 cm, je visoko statistički značajno ($p < 0.001$) (Grafikon 8, Tabela 32).



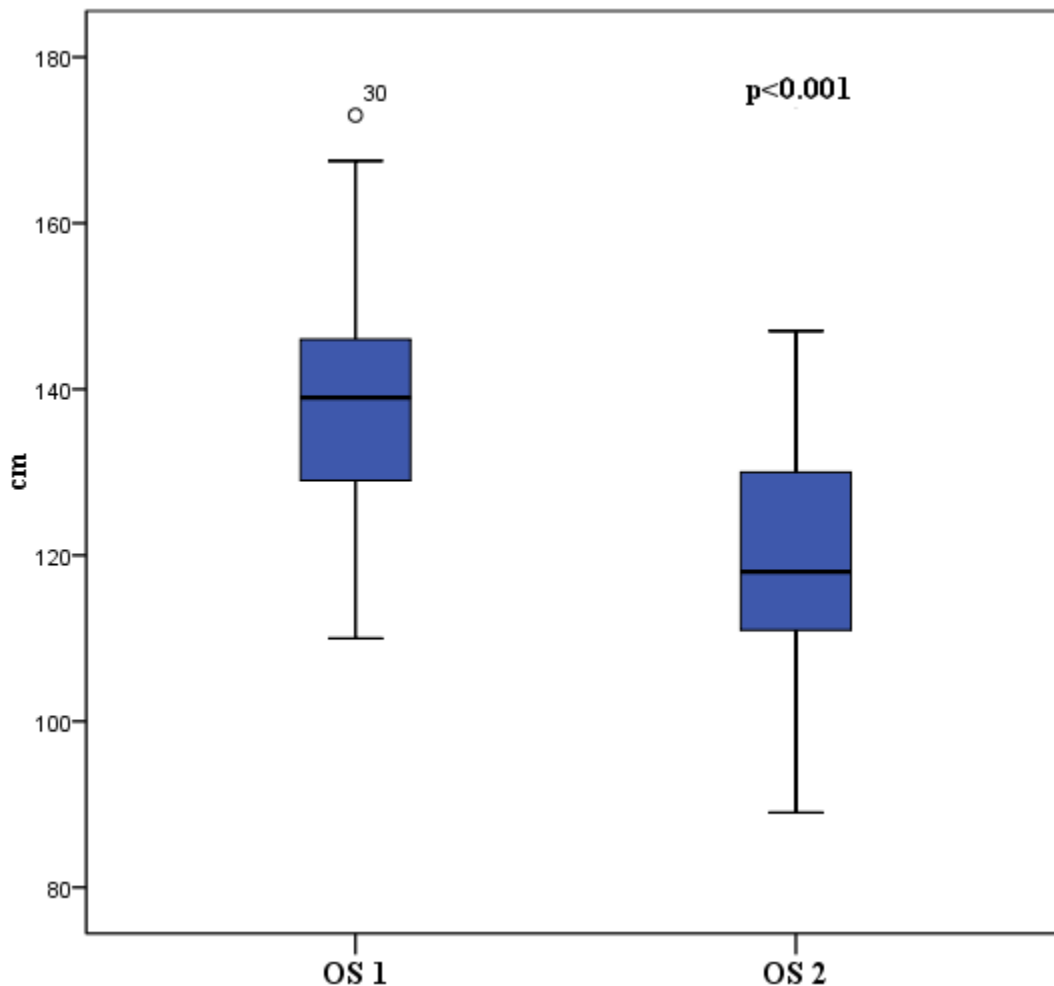
Grafikon 8. Obim kuka i obim vrata pre (1) i posle (2) redukcije TT

Tabela 32. Promene antropometrijskih parametara po redukciji TT

	SV±SD	Medijana	Percentil 25	Percentil 75	Min.	Max.	P
TT 1	143.32±19.33	144.00	130.00	156.50	104.00	193.50	<0.001
TT 2	117.55±16.79	117.00	102.50	131.00	84.00	148.50	
BMI 1	45.75±5.38	45.90	41.20	49.70	35.10	59.00	<0.001
BMI 2	37.58±4.58	37.00	34.00	42.08	28.40	44.60	
OS 1	139.22±13.39	139.00	129.00	146.00	110.00	173.00	<0.001
OS 2	120.45±12.94	118.00	111.00	130.00	89.00	147.00	
OK 1	133.47±12.81	130.00	125.00	142.00	109.00	164.00	<0.001
OK 2	120.94±10.98	120.00	112.00	130.00	103.00	142.00	
WHR 1	1.05±0.08	1.04	0.99	1.09	0.84	1.30	<0.001
WHR 2	1.00±0.08	1.00	0.96	1.04	0.79	1.23	
OV 1	48.72±3.61	48.00	46.00	51.00	42.00	57.00	<0.001
OV 2	44.59±3.09	44.00	43.00	47.00	36.00	51.00	

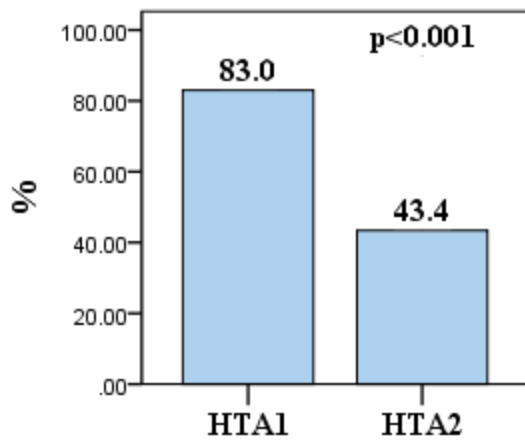
4.3.3. Promene parametara MetS i insulinske rezistencije po redukciji TT

Redukcijom TT u ispitivanih izrazito gojaznih muškaraca smanjen je obim struka (OS) sa 139.22±13.39cm na 120.45±12.94cm, odnosno u proseku 18cm, što je visoko statistički značajno ($p<0.001$) (Grafikon 9, Tabela 32).

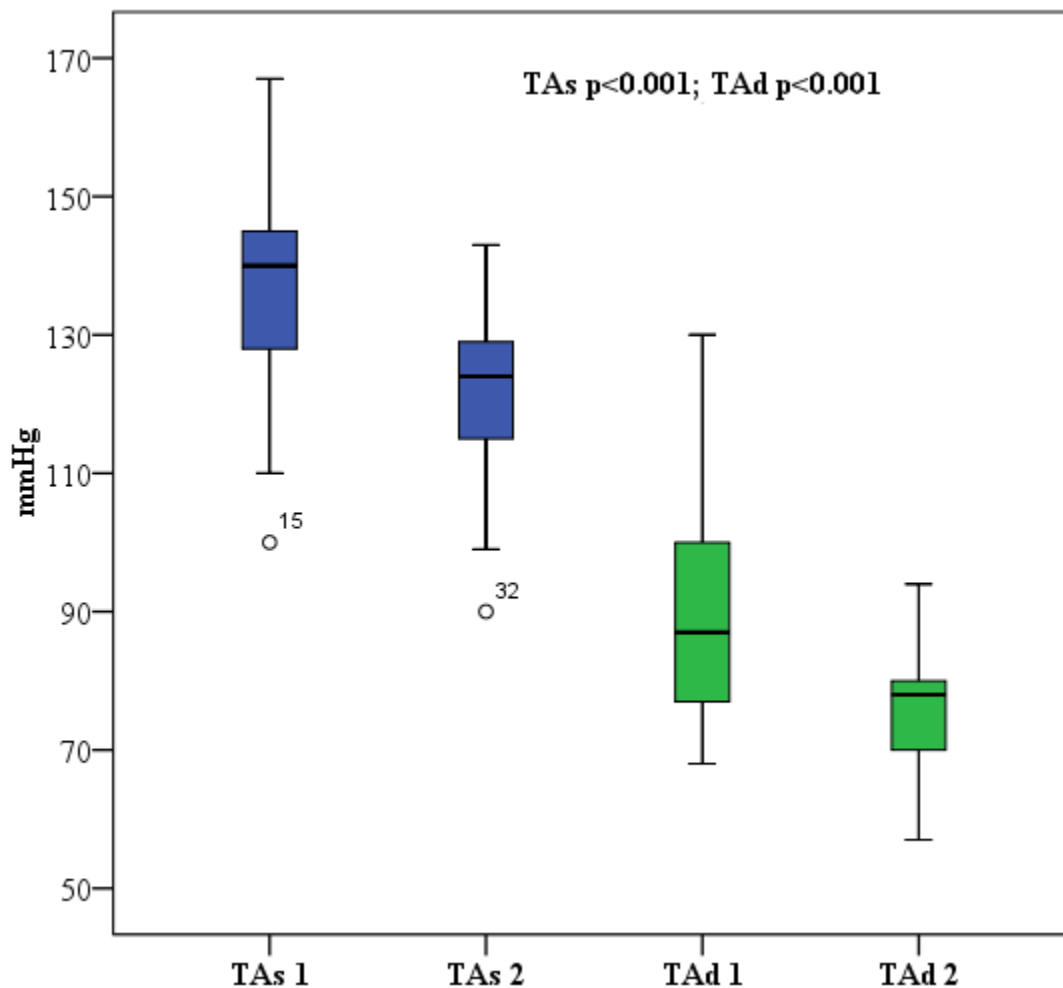


Grafikon 9. Obim struka pre (1) i posle (2) redukcije TT

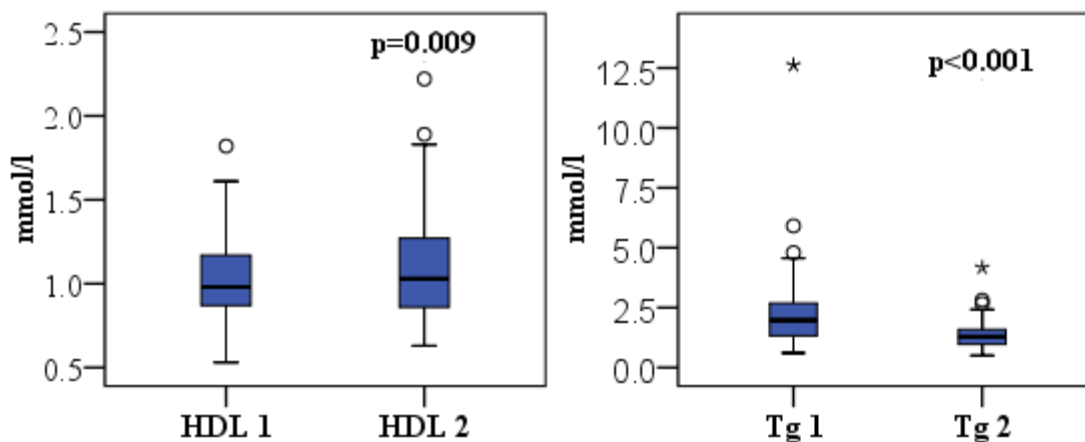
Po redukciji TT za 18%, značajan procenat pacijenata, nešto manje od 40% (39.6%) je izgubilo dijagnozu povišenog krvnog pritiska. Procenat pacijenata koji je imao hipertenziju pre redukcione dijete je bio 83.0%, a posle 43.4% ($p < 0.001$, Grafikon 10). Redukcijom telesne težine smanjen je sistolni (TAs) krvni pritisak sa $137.15 \pm 15.4 \text{ mmHg}$ na $121.96 \pm 10.78 \text{ mmHg}$ i dijastolni (TAd) krvni pritisak sa $87.72 \pm 13.16 \text{ mmHg}$ na $75.62 \pm 8.48 \text{ mmHg}$, što je visoko statistički značajno ($p < 0.001$) (Grafikon 11, Tabela 33).



Grafikon 10. Broj pacijenata izražen u procentima koji su imali hipertenziju pre (1) i posle (2) redukcije TT



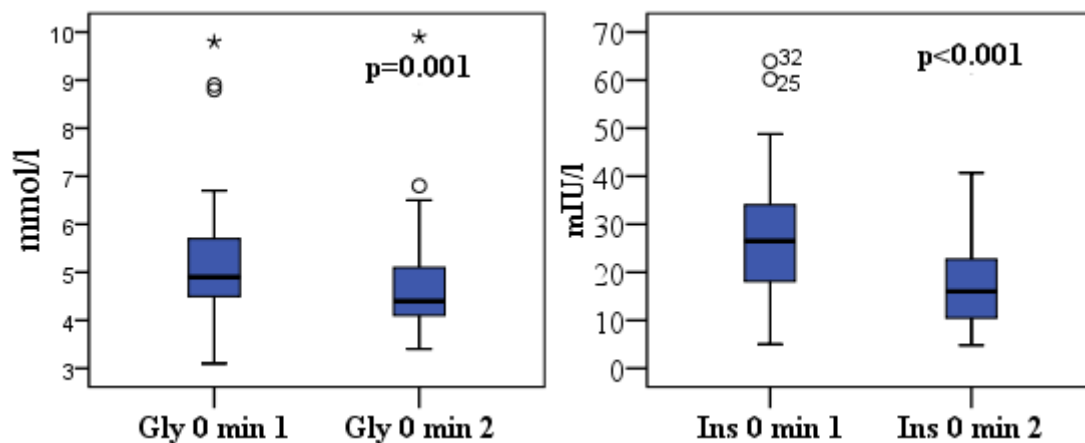
Grafikon 11. Sistolni i dijastolni krvni pritisak pre (1) i posle (2) redukcije TT



Grafikon 12. Vrednost HDL i Tg pre (1) i posle (2) redukcije TT

Vrednost HDL holesterola u serumu ispitanika pre redukcione dijeta je bila 1.01 ± 0.26 mmol/l, a nakon redukcije telesne težine 1.09 ± 0.33 mmol/l, što je statistički značajno povećanje vrednosti HDL-a ($p < 0.01$) (Grafikon 12, Tabela 33).

Vrednost Tg u serumu ispitanika pre redukcione dijeta je bila 2.3 ± 1.79 mmol/l, a nakon dijeta 1.39 ± 0.64 mmol/l, što je statistički značajno smanjenje vrednosti Tg-a ($p < 0.001$) (Grafikon 12, Tabela 33).



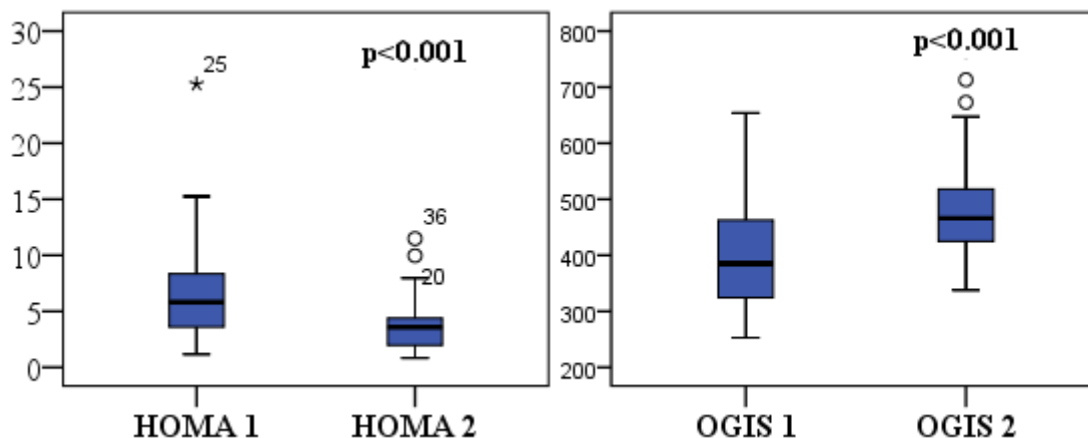
Grafikon 13. Vrednost glikemije i insulina pre (1) i posle (2) redukcije TT

Vrednost glikemije našte u serumu ispitanika pre redukcione dijete je bila 5.31 ± 1.56 mmol/l, a nakon redukcije TT 4.70 ± 1.05 mmol/l, što se statistički značajno razlikuje ($p < 0.01$) (Grafikon 13 Tabela 33).

Vrednost insulina našte u serumu ispitanika pre redukcione dijete (Ins0min 1) je bila 28.08 ± 14.59 mIU/l, a nakon redukcije težine (Ins0min 2) 17.53 ± 8.78 mIU/l, što se statistički visoko značajno razlikuje ($p < 0.001$) (Grafikon 13, Tabela 33).

Vrednost HOMA indeksa kod ispitanika pre redukcione dijete je bila 7.03 ± 5.51 , a nakon redukcije težine 3.75 ± 2.28 , što se statistički visoko značajno razlikuje ($p < 0.001$) (Grafikon 14, Tabela 33).

Vrednost OGIS indeksa kod ispitanika pre redukcione dijete je bila 392.26 ± 89.14 , a nakon redukcije težine 473.56 ± 81.92 , što se statistički visoko značajno razlikuje ($p < 0.001$) (Grafikon 14, Tabela 33).

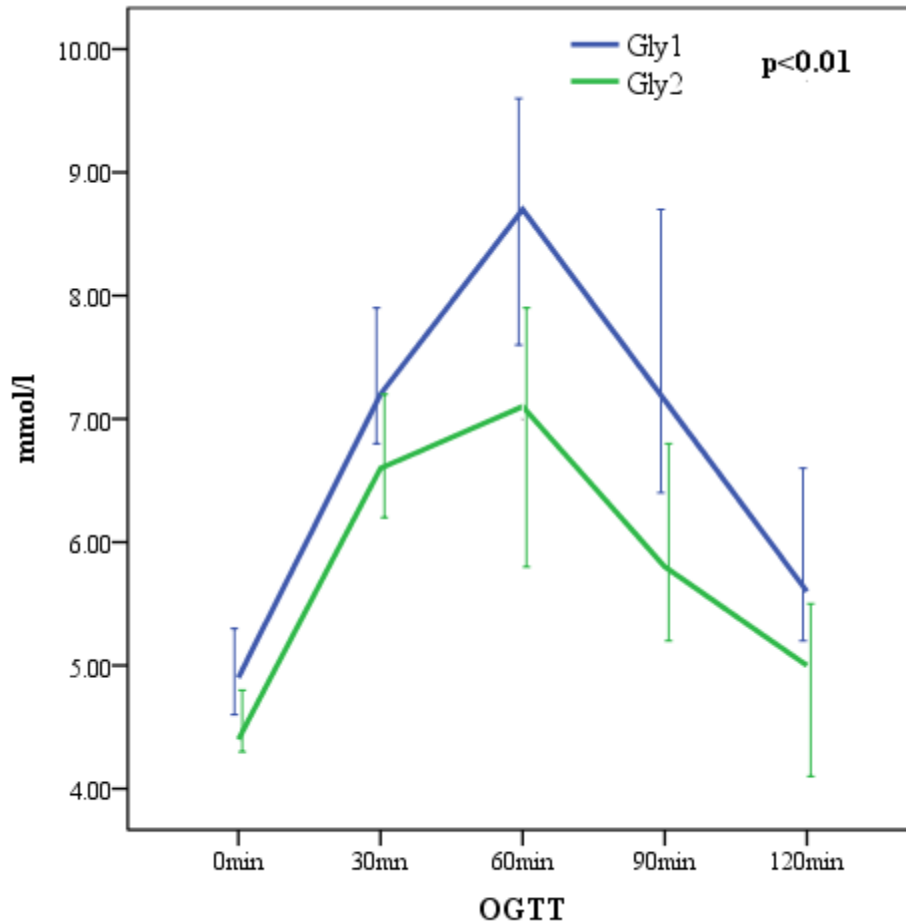


Grafikon 14. Vrednost HOMA i OGIS pre (1) i posle (2) redukcije TT

Od 53 pacijenta koji su nastavili učešće u studiji, 15 je imalo DMtip2, 10 je bilo sve vreme na metforminu, a 5 samo na dijeti. Pacijentima na metforminu nije rađen OGTT, te se za njih (osim bolje glikoregulacije) ne možemo izjasniti u smislu prisustva/odsustva svih dijagnostičkih kriterijuma za šećernu bolest. Preostalih 5 pacijenata savetovanim režimom ishrane i fizičke aktivnosti je izgubilo sve dijagnostičke kriterijume za šećernu bolest, a 2 od 5 je imalo IFG. Od 38 pacijenata bez šećerne bolesti koji su nastavili učešće u studiji 4 pacijenta je imalo IFG, a 12 IGT pre dijete, a po redukciji TT nijedan pacijent nije imao IFG, a samo 2 pacijenta su imala IGT.

Tabela 33. Promene parametara MetS i insulinske rezistencije po redukciji TT

	SV±SD	Medijana	Percentil 25	Percentil 75	Min.	Max.	P
TAs 1	137.15±15.40	140.00	128.00	145.00	100.00	180.00	<0.001
TAs 2	121.96±10.78	124.00	115.00	129.00	90.00	143.00	
TAd 1	87.72±13.16	87.00	77.00	100.00	68.00	130.00	<0.001
TAd 2	75.62±8.48	78.00	70.00	80.00	57.00	94.00	
HDL 1	1.01±0.26	0.98	0.87	1.17	0.53	1.82	0.009
HDL 2	1.09±0.33	1.03	0.86	1.27	0.63	2.22	
Tg 1	2.30±1.79	1.97	1.33	2.68	0.61	12.62	<0.001
Tg 2	1.39±0.64	1.28	0.97	1.59	0.50	4.17	
OS 1	139.22±13.39	139.00	129.00	146.00	110.00	173.00	<0.001
OS 2	120.45±12.94	118.00	111.00	130.00	89.00	147.00	
MetS 1	3.38±1.16	3.00	2.00	4.00	1.00	5.00	<0.001
MetS 2	2.28±1.21	2.00	1.00	3.00	1.00	5.00	
Gly 1	5.31±1.56	4.90	4.50	5.70	3.10	12.00	0.001
Gly 2	4.70±1.05	4.40	4.10	5.10	3.40	9.90	
Ins 1	28.08±14.59	26.50	18.10	34.00	5.00	84.40	<0.001
Ins 2	17.53±8.78	16.00	10.50	22.70	4.80	40.70	
HOMA 1	7.03±5.51	5.82	3.61	8.34	1.16	33.01	<0.001
HOMA 2	3.75±2.28	3.58	1.96	4.39	0.83	11.48	
OGIS 1	392.26±89.14	385.00	322.00	465.00	253.00	654.00	<0.001
OGIS 2	473.56±81.92	466.00	424.00	518.00	338.00	713.00	
AUCgly 1	34.41±6.93	32.90	30.00	39.20	20.60	52.80	<0.001
AUCgly 2	29.11±5.38	29.10	24.80	33.00	19.80	41.00	
AUCins 1	469.58±267.83	433.40	126.90	1364.50	284.20	567.30	<0.001
AUCins 2	286.01±127.00	265.6400	96.30	689.00	190.90	362.53	



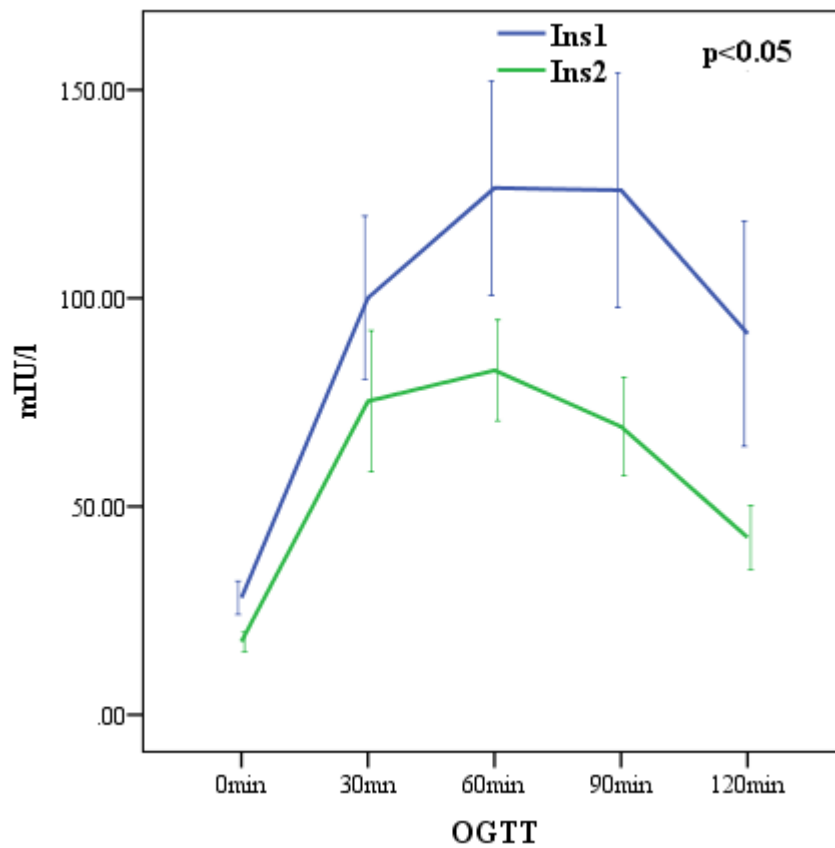
Grafikon 15. Vrednosti glikemije u OGTT-u, pre (1) i posle (2) redukcije TT

Sve vrednosti glikemije tokom OGTT-a su se statistički visoko značajno smanjile po redukciji TT ($p < 0.01$), prikazano na grafikonu 15 i u Tabeli 34, što je imalo za rezultat značajno smanjenje površine ispod krive glikemije tokom OGTT-a, ($p < 0.001$) prikazano u Tabeli 33.

Sve vrednosti insulina tokom OGTT-a su se statistički značajno smanjile po redukciji TT ($p < 0.05$), prikazano na grafikonu 16 i u Tabeli 35 što je imalo za rezultat visoko statistički značajno ($p < 0.001$) smanjenje površine ispod krive insulinemije tokom OGTT-a prikazano u Tabeli 33.

Tabela 34. Glikemije u OGTT-u, pre i posle redukcije TT

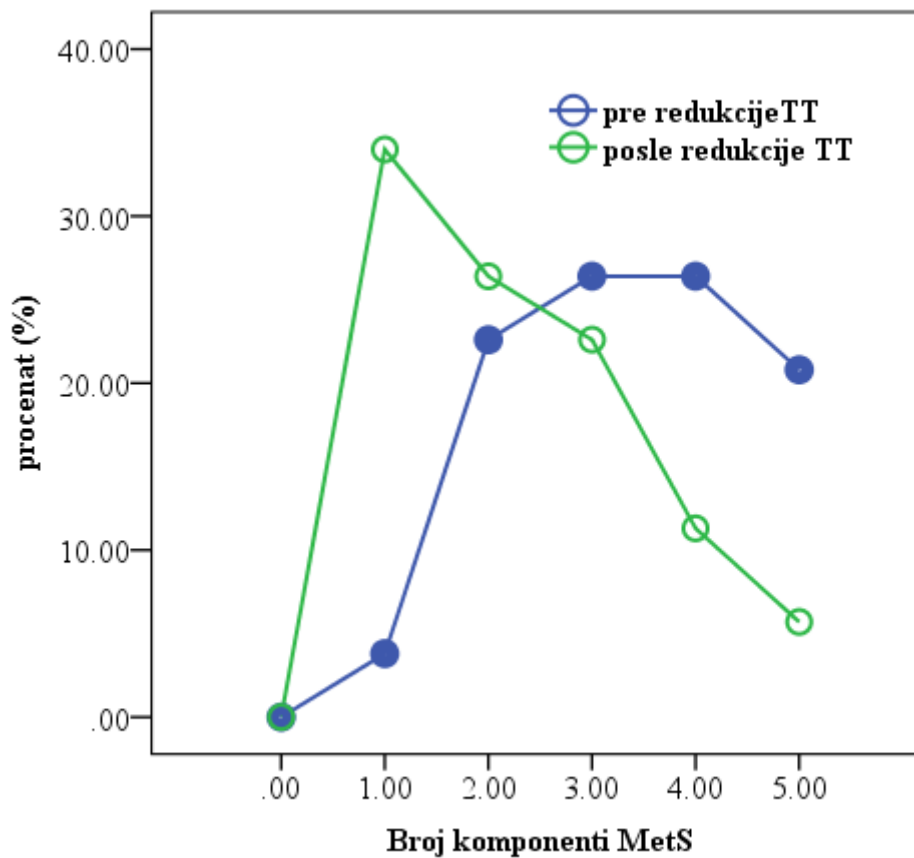
	SV	SD	Medija	Perc 25	Perc 75	Min	Max	p
Gly 0 min 1	5.31	1.56	4.90	4.50	5.70	3.10	12.00	0.001
Gly 0 min 2	4.70	1.05	4.40	4.10	5.10	3.40	9.90	
Gly 30 min 1	7.61	1.82	7.20	6.60	8.25	4.00	14.30	0.007
Gly 30 min 2	6.74	1.11	6.60	5.80	7.40	4.50	10.00	
Gly 60 min 1	8.67	2.28	8.70	7.40	9.85	4.30	13.90	<0.001
Gly 60 min 2	7.00	1.83	7.10	5.60	8.20	3.80	11.30	
Gly 90 min 1	7.52	2.03	7.15	5.85	8.95	3.60	12.60	<0.001
Gly 90 min 2	6.08	1.63	5.80	4.60	7.30	3.20	9.30	
Gly 120min1	6.13	1.80	5.60	4.80	7.20	3.40	12.20	0.001
Gly120min 2	4.99	1.35	5.00	4.10	6.00	2.90	8.30	



Grafikon 16. Vrednosti insulina u OGTT-u, pre (1) i posle (2) redukcije TT

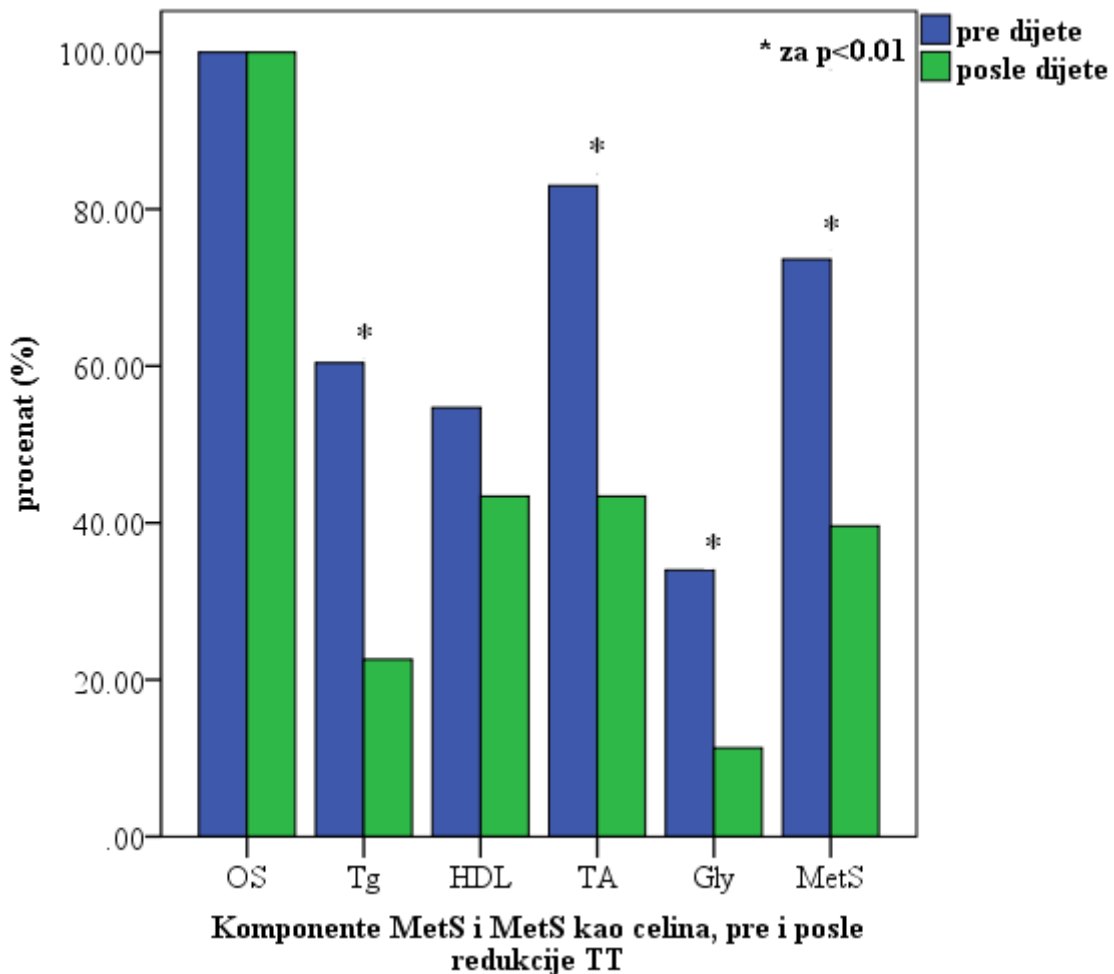
Tabela 35. Insulini u OGTT-u, pre i posle redukcije TT

	SV	SD	Medijana	Perc 25	Perc 75	Min	Max	p
Ins 0 min 1	28.08	14.59	26.50	18.10	34.00	5.00	84.40	<0.001
Ins 0 min 2	17.53	8.78	16.00	10.50	22.70	4.80	40.70	
Ins 30 min 1	100.10	61.11	94.80	53.20	135.40	17.20	283.80	0.024
Ins 30 min 2	75.26	55.50	52.95	40.20	95.80	15.50	300.00	
Ins 60 min 1	126.43	80.14	98.60	69.40	166.30	24.80	340.00	0.009
Ins 60 min 2	82.68	39.61	71.99	53.00	108.90	19.80	177.00	
Ins 90 min 1	125.93	87.59	85.90	63.60	190.40	20.60	381.40	<0.001
Ins 90 min 2	69.18	38.70	64.10	43.70	98.50	14.20	170.20	
Ins 120 min 1	91.46	85.23	66.10	36.10	106.40	6.50	446.50	<0.001
Ins 120 min 2	42.58	25.26	37.90	18.90	61.20	8.20	112.30	



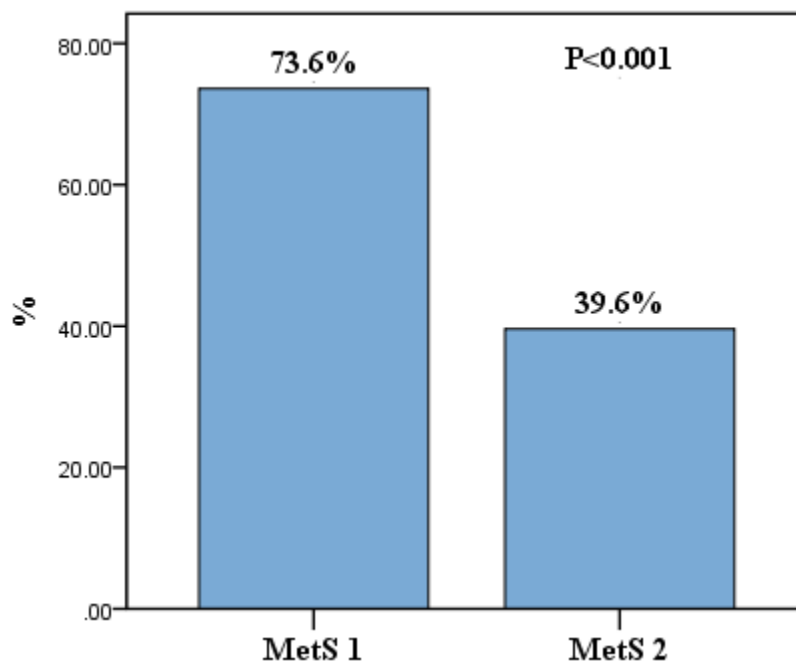
Grafikon 17. Broj pacijenata izražen u procentima, a prema broju pozitivnih komponenti MetS (od 0-5) pre i posle redukcije TT (referenca 49)

Pre i nakon dijete svi pacijenti su imali pozitivnu bar 1 komponentu MetS. Nakon redukcije TT povećao se broj pacijenata izražen u procentima koji su imali pozitivan 1 (sa 3.8% na 34.0%) ili 2 faktora MetS (sa 22.6% na 26.4%) što je rezultat smanjenja broja pacijenata izraženo u procentima koji imaju pozitivna 3 (sa 26.4% na 22.6%), 4 (sa 26.4% na 11.3%) ili 5 parametara MetS (sa 20.8% na 5.7%). (Grafikon 17)



Grafikon 18. Promene prisustva komponenti MetS i MetS kao celine (referenca 49) pre i posle redukcije TT

Na grafikonu 18 je prikazano koliko pacijenata izraženo u procentima su imali $OS \geq 94\text{cm}$, vrednost $Tg \geq 1.7\text{mmol}$, $HDL < 1.0\text{mmol}$, $TA \geq 130/85\text{mmHg}$ i glikemije $\geq 5.6\text{mmol/l}$, za svaki parametar ponaosob i za MetS kao celinu, pre i posle redukcije TT. Svi pacijenti su ostali sa abdominalnom gojaznošću nakon redukcije TT. Broj pacijenata koji su imali nisku vrednost HDL-a se smanjio za 11.3%, što statistički nije značajno, ali se statistički značajno ($p < 0.01$) smanjio broj pacijenata koji su imali povišene vrednosti triglicerida (za 37.8%), glikemije (za 22.7%) i krvnog pritiska (za 39.6%). Smanjila se učestalost MetS za 34% ($p < 0.001$), prikazano i na grafikonu 19.



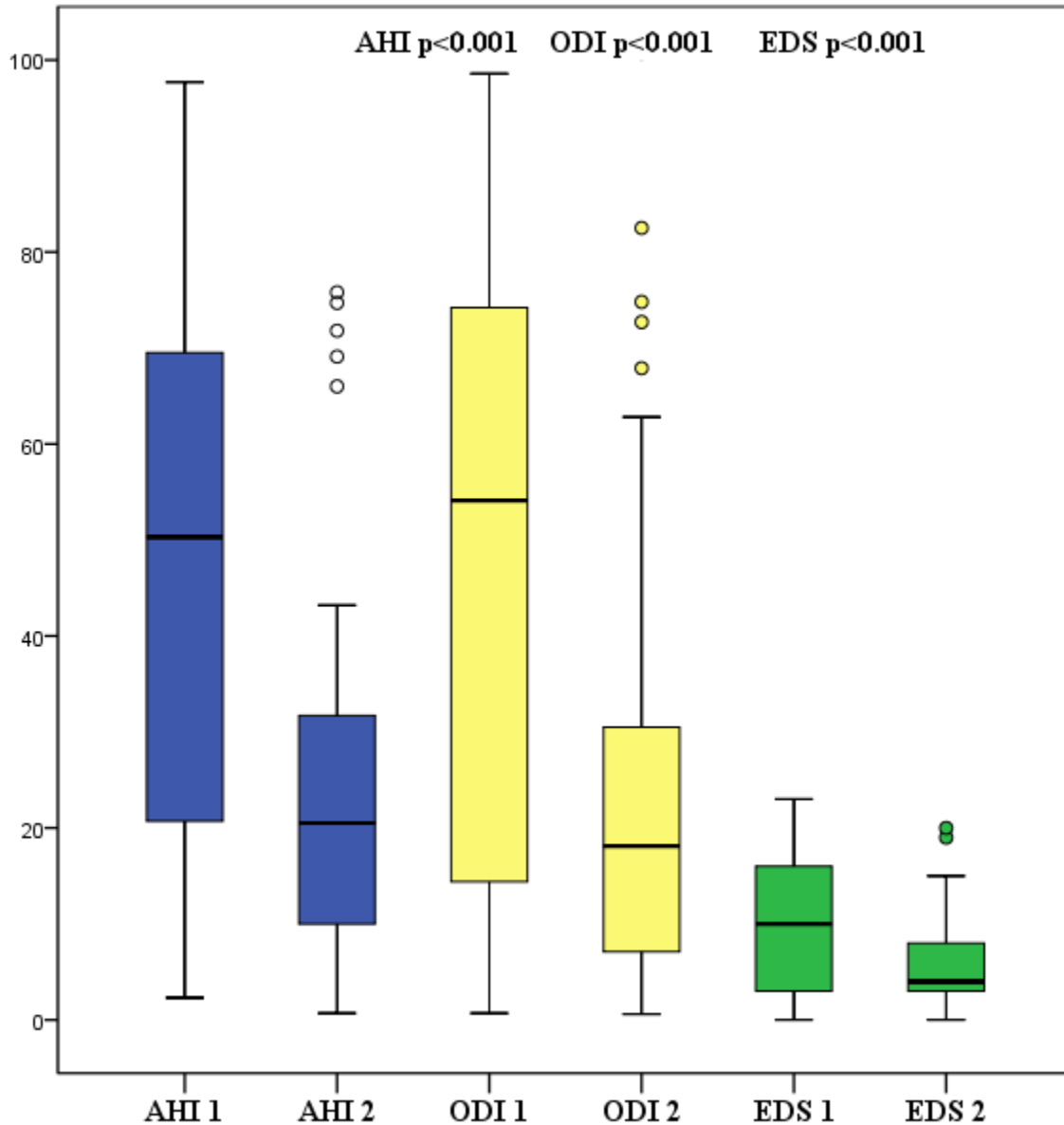
Grafikon 19. Broj pacijenata izražen u procentima koji ispunjavaju uslove za dijagnozu metaboličkog sindroma pre (1) i posle (2) redukcije TT

Broj pacijenata izražen u procentima koji imaju 3 ili više pozitivnih parametara metaboličkog sindroma pre redukcione dijetе je 73.6%, a nakon redukcije TT je 39.6%.

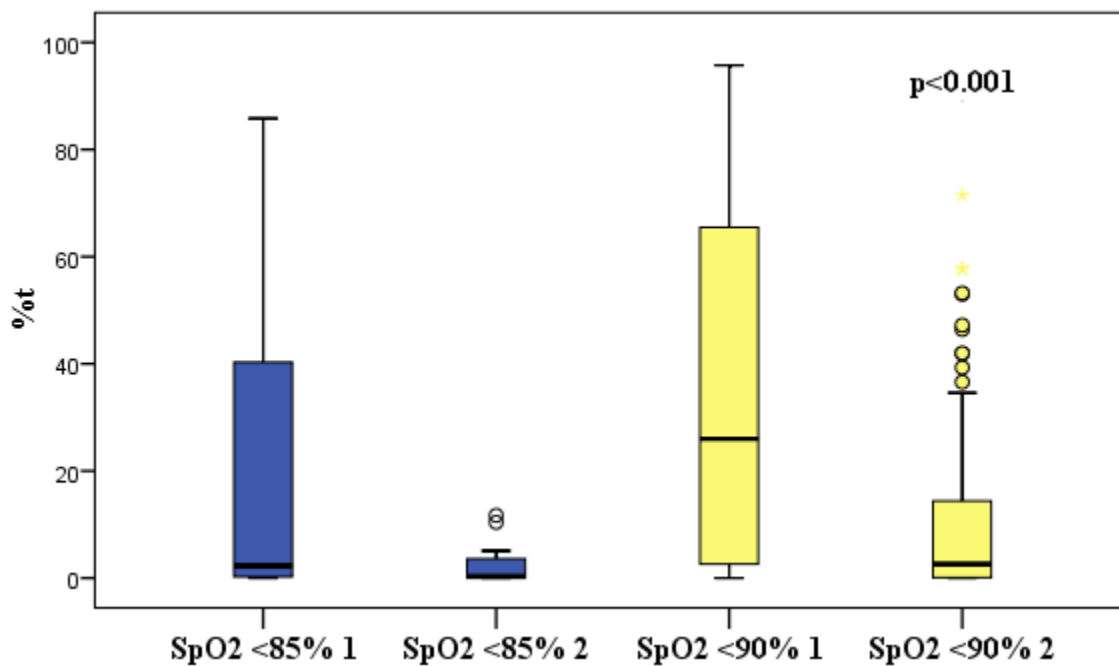
Pri smanjenju TT za 24.5kg, t.j. 18%, tokom 5 meseci, smanjuje se učestalost metaboličkog sindroma u ekstremno gojaznih pacijenata za 34% ($p < 0.001$)(Grafikon 19).

4.3.4. Promene parametara OSAS po redukciji TT

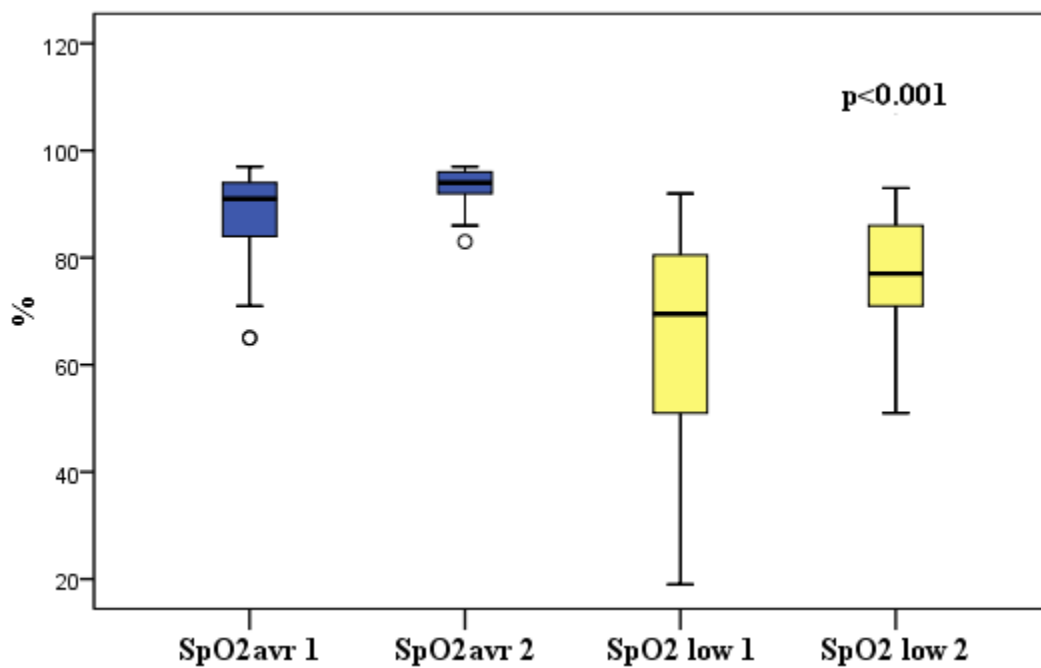
Po redukciji TT došlo je do značajnog poboljšanja svih parametara OSAS i EDS. Statistički visoko značajno su se smanjili EDS, AHI, ODI, SpO2<85% i SpO2<90% ($p<0.001$). Statistički visoko značajno su se povećali SpO2avr i SpO2low ($p<0.001$). Rezultati su numerički prikazani u Tabeli 36, a grafički na grafikonima 20, 21 i 22.



Grafikon 20. Vrednost AHI, ODI i EDS pre (1) i posle (2) redukcije TT



Grafikon 21. Vrednost SpO2<85% i SpO2<90% pre (1) i nakon (2) redukcije TT

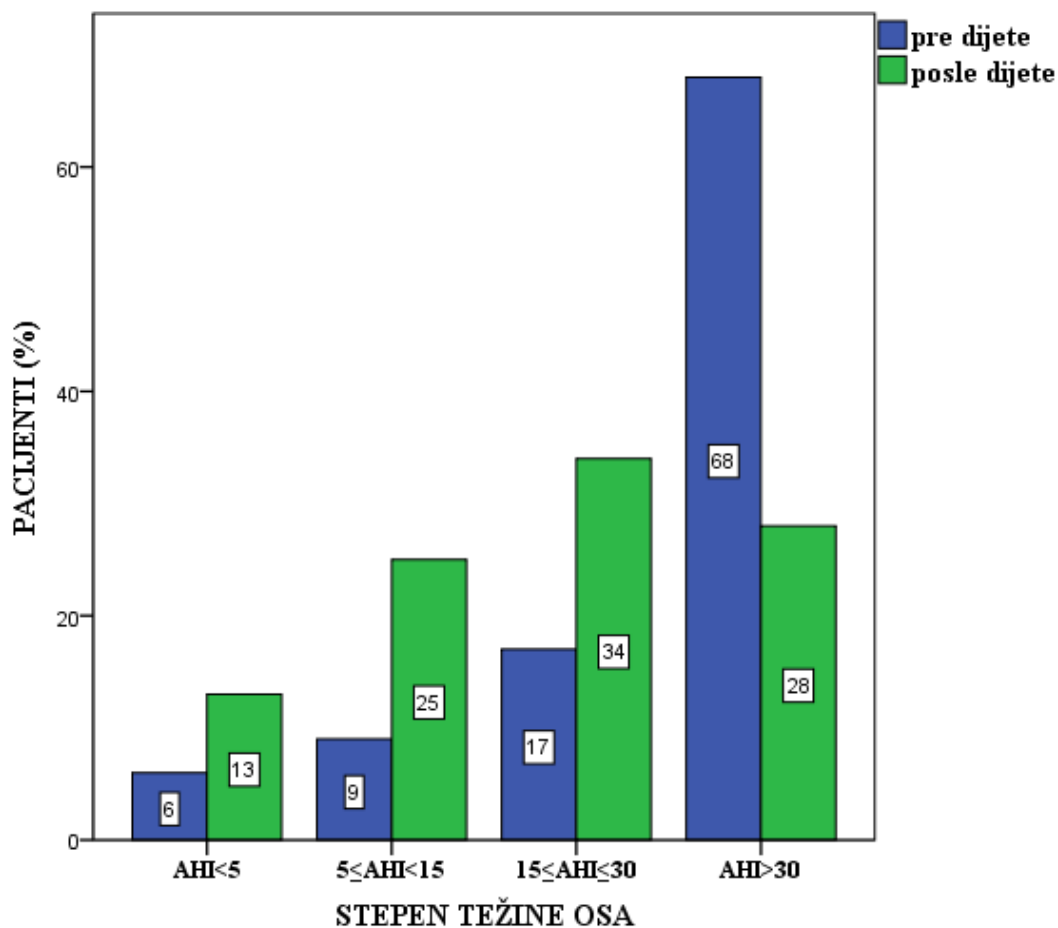


Grafikon 22. Vrednost SpO2avr i SpO2low pre (1) i nakon (2) redukcije TT

Tabela 36. Promena parametara OSAS po redukciji TT

	SV±SD	Medijana	Percentil 25	Percentil 75	Min.	Max.	P
EDS 1	10.23±6.79	10.00	3.00	16.00	0.0	23	<0.001
EDS 2	6.11±4.9	4.00	3.00	8.50	0.0	20	
AHI 1	47.70±27.36	50.30	20.15	69.85	2.3	97.7	<0.001
AHI 2	23.96±19.45	20.50	9.20	31.80	0.7	75.8	
SpO2<85% 1	18.62±23.76	2.30	0.20	40.40	0.0	85.8	<0.001
SpO2<85% 2	5.12±10.64	0.30	0.00	3.70	0.0	54.7	
SpO2<90% 1	35.61±32.59	26.00	2.55	66.25	0.0	95.7	<0.001
SpO2<90% 2	13.47±20.13	2.60	0.10	14.60	0.0	71.5	
SpO2avr 1	88.26±7.34	91.00	84.00	94.00	65.0	97.0	<0.001
SpO2avr 2	93.10±3.21	94.00	92.00	96.00	83.0	97.0	
ODI 1	48.46±30.68	54.10	14.35	74.45	0.7	98.6	<0.001
ODI 2	23.08±20.36	18.10	7.10	32.50	0.6	82.5	
SpO2 low 1	65.10±18.85	69.50	51.00	80.75	19.0	92.0	<0.001
SpO2 low 2	75.96±11.24	77.00	71.00	86.00	51.0	93.0	

Pre redukcije TT 94% pacijenata je imalo OSAS, t.j. $AHI \geq 5$, a po redukciji TT 87% pacijenata, odnosno 6% pacijenata nije imalo OSAS pre i 13% pacijenata nema OSAS nakon redukcije TT. Procenat pacijenata koji je imao $5 \leq AHI < 15$ je bio 9%, a po redukciji TT 25%. Procenat pacijenata koji je imao $15 \leq AHI \leq 30$ je bio 17% pre, a 34% posle redukcije TT. Najteži oblik OSAS, sa $AHI > 30$ je imalo 68% pacijenata pre redukcije TT, a 28% pacijenata nakon redukcije TT. Redukcijom TT za 18% smanjuje se stepen težine OSAS, a u 7% izrazito gojaznih muškaraca nestaje dijagnoza OSAS (Grafikon 23).

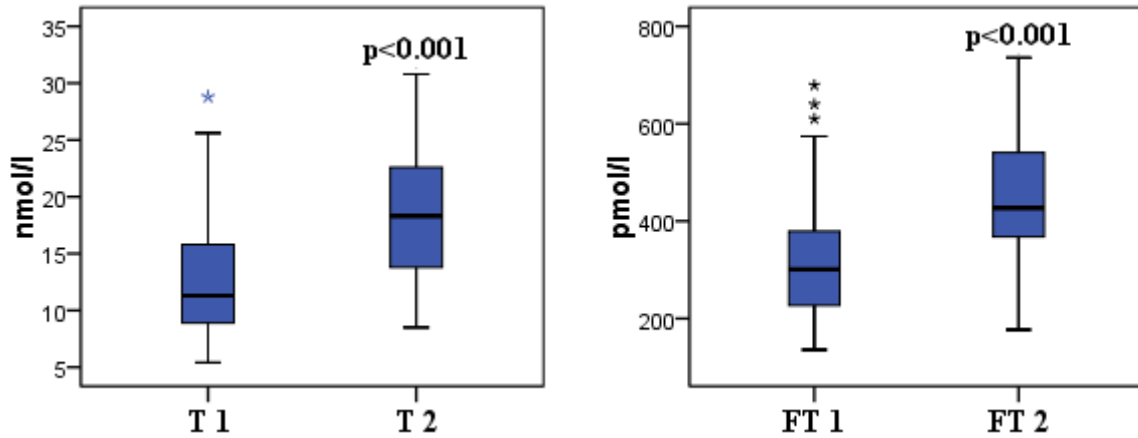


Grafikon 23. Procentualna preraspodela broja pacijenata prema stepenu težine OSAS pre i posle redukcije TT

4.3.5. Promene koncentracije polnih hormona po redukciji TT

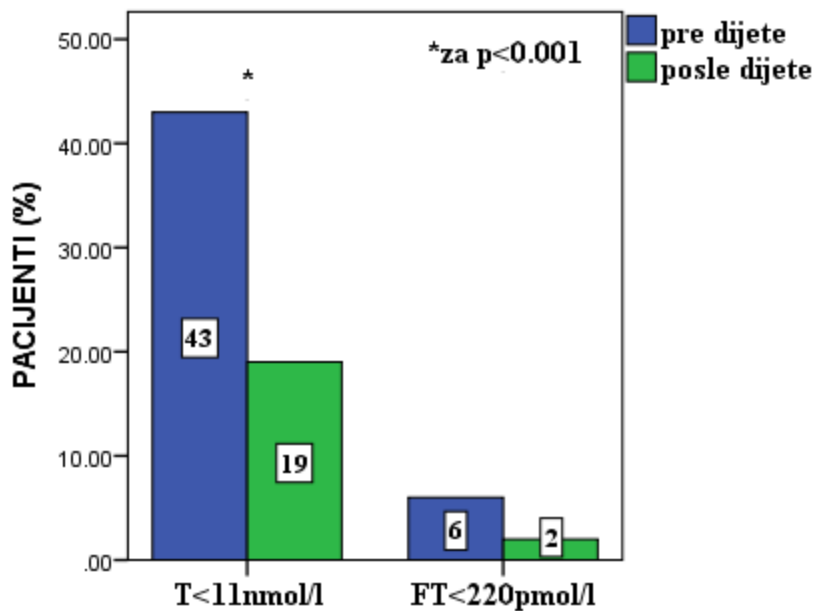
Vrednost koncentracije testosterona u serumu ispitanika pre redukcione dijete (T1) je bila $12.88 \pm 5.23 \text{ nmol/l}$, a nakon redukcije telesne težine (T2) je bila $18.10 \pm 5.36 \text{ nmol/l}$, što se statistički visoko značajno razlikuje ($p < 0.001$) (Grafikon 24, Tabela 37). Vrednost

koncentracije slobodnog testosterona u serumu ispitanika pre redukcione dijete (FT1) je bila $332.08 \pm 135.35 \text{ pmol/l}$, a nakon redukcije telesne težine (FT2) je bila $439.83 \pm 125.74 \text{ pmol/l}$, što se statistički visoko značajno razlikuje ($p < 0.001$) (Grafikon 24, Tabela 37).



Grafikon 24. Vrednost ukupnog i slobodnog testosterona pre (1) i nakon (2) redukcije TT

Procenat pacijenata sa koncentracijom serumskog testosterona $< 11 \text{ mmol/l}$ je bio 43% pre, a 19% nakon redukcije TT ($p < 0.001$). Koncentraciju FT $< 220 \text{ pmol/l}$ je imalo 6% naših izrazito gojaznih muškaraca pre, a 2% nakon redukcije TT za 18% ($p = 0.5$) (Grafikon 25).

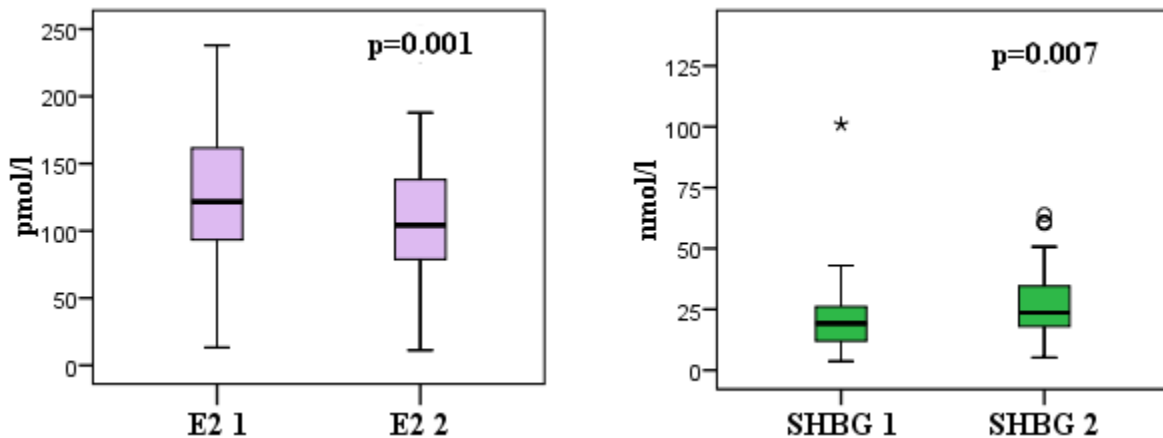


Grafikon 25. Procenat pacijenata sa T < 11 nmol/l i FT < 220 pmol/l pre i nakon redukcije TT

Tabela 37. Promene koncentracije polnih hormona po redukciji TT

	SV±SD	Medijana	Percentil 25	Percentil 75	Min.	Max.	P
FSH 1	6.96±5.07	5.50	3.90	8.30	1.50	30.50	0.256
FSH 2	7.82±7.36	5.40	3.70	8.60	1.30	39.30	
LH 1	3.93±1.98	3.30	2.60	4.60	1.10	8.70	0.153
LH 2	4.39±2.35	4.00	2.80	5.00	0.63	13.00	
E₂ 1	128.02±48.93	121.70	93.30	161.50	13.30	238.00	0.001
E₂ 2	107.09±45.30	104.20	78.90	138.00	11.30	247.30	
T 1	12.88±5.23	11.30	8.90	15.80	5.40	28.80	<0.001
T 2	18.10±5.36	18.30	13.80	22.60	8.50	30.80	
SHBG 1	21.01±14.86	19.20	12.00	26.10	3.70	101.00	0.007
SHBG 2	28.62±19.82	23.60	18.00	34.50	5.20	125.60	
FT 1	332.08±135.35	301.00	227.00	379.00	136.00	679.00	<0.001
FT 2	439.83±125.74	427.00	368.00	541.00	177.00	736.00	

Značajno se smanjila koncentracija estradiola u krvi naših ispitanika po redukciji TT, sa 128.02±48.93pmol/l na 107.09±45.30pmol/l ($p < 0.01$, Grafikon 26, Tabela 37). Značajno se povećala koncentracija SHBG u krvi ispitivanih gojaznih muškaraca po redukciji TT, sa 21.01±14.86nmol/l na 28.62±19.82nmol/l ($p < 0.01$, Grafikon 26, Tabela 37). Porast koncentracije FSH sa 6.96±5.07IU/l na 7.82±7.36IU/l, kao i porast koncentracije LH sa 3.93±1.98IU/l na 4.39±2.35IU/l statistički nije bio značajan ($p > 0.05$) (Tabela 37).



Grafikon 26. Vrednost E₂ i SHBG pre (1) i nakon (2) redukcije TT

4.4. Korelacija promene polnih hormona, promene MetS, promene insulinske rezistencije i promene OSAS u izrazito gojaznih muškaraca

4.4.1 Korelacija promene antropometrijskih parametara i promene MetS

Promena, odnosno smanjenje TT, BMI i OS, je značajno povezano sa promenom, odnosno smanjenjem i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Sa smanjenjem TT i WHR značajno se smanjuje i težina MetS. Korelacija promene BMI i promene AUCins je na granici značajnosti. (Tabela 38).

Tabela 38. Korelacija promene antropometrijskih parametara i promene MetS

		Δ Gly	Δ TAs	Δ TAd	Δ HDL	Δ Tg	Δ MetS	Δ Ins	Δ AUCgly	Δ AUCins	Δ HOMA	Δ OGIS
Δ TT	rho	0.121	0.402	0.368	0.101	0.100	0.299	-0.009	0.255	0.257	0.051	-0.238
	p	0.388	0.003	0.007	0.474	0.477	0.030	0.948	0.117	0.119	0.719	0.150
Δ BMI	rho	0.105	0.320	0.339	0.070	0.037	0.222	-0.008	0.233	0.321	0.057	-0.293
	p	0.453	0.020	0.013	0.620	0.795	0.110	0.953	0.153	0.050	0.685	0.074
Δ OS	rho	-0.083	0.334	0.353	-0.112	0.110	0.259	0.039	0.055	0.245	0.000	-0.173
	p	0.556	0.014	0.010	0.425	0.433	0.061	0.783	0.738	0.139	0.999	0.299
Δ WHR	rho	0.006	0.194	0.339	-0.172	0.111	0.337	0.003	0.218	0.227	-0.038	-0.168
	p	0.966	0.163	0.013	0.217	0.430	0.014	0.980	0.182	0.171	0.788	0.314

4.4.2. Korelacija promene antropometrijskih parametara i promene OSAS

Postoji pozitivna korelacija između promene AHI i promene BMI. Promena, odnosno smanjenje antropometrijskih parametara BMI, TT i OV, značajno je povezana sa promenom, odnosno smanjenjem ODI. Što je veće smanjenje OS i OK, to je veće povećanje prosečne saturacija krvi kiseonikom tokom sna. Što je veće smanjenje OS, to je veće povećanje SpO2low (Tabela 39).

Tabela 39. Korelacija promene antropometrijskih parametara i promene OSAS

		Δ TT	Δ BMI	Δ OS	Δ OK	Δ WHR	Δ OV
Δ EDS	rho	0.120	0.142	-0.003	-0.081	0.250	0.120
	p	0.393	0.311	0.982	0.566	0.071	0.393
Δ AHI	r	0.269	0.346	0.189	0.083	0.184	0.269
	p	0.052	0.011	0.175	0.553	0.187	0.052
Δ SpO ₂ <85%	rho	0.088	0.162	0.211	0.224	0.130	0.088
	p	0.539	0.256	0.137	0.115	0.362	0.539
Δ SpO ₂ <90%	rho	0.158	0.232	0.227	0.246	0.202	0.158
	p	0.260	0.094	0.103	0.076	0.147	0.260
Δ SpO ₂ avr	rho	-0.192	-0.263	-0.301	-0.345	-0.146	-0.192
	p	0.169	0.057	0.028	0.011	0.298	0.169
Δ ODI	rho	0.276	0.355	0.252	0.135	0.152	0.276
	p	0.046	0.009	0.068	0.334	0.277	0.046
Δ SpO ₂ low	rho	-0.200	-0.262	-0.298	-0.257	-0.156	-0.200
	p	0.156	0.060	0.032	0.065	0.268	0.156

4.4.3. Korelacija promene parametara MetS, promene insulinske rezistencije i promene OSAS

Sa promenom parametara saturacije krvi kiseonikom tokom sna najviše korelira krvni pritisak a zatim promena AUCins tokom OGTT-a. Ponaosob koreliraju i promene nekih parametara saturacije krvi kiseonikom tokom sna sa promenom AUCgly, MetS, HOMA i OGIS (Tabela 40).

Primenom parcijalne korelacije, po uklanjanju uticaja promene BMI i godina sve navedene korelacije postaju statistički neznačajne ($p > 0.05$), osim korelacije promene dijastolnog krvnog pritiska i promene SpO₂avr (transformisan logaritamski i preslikavanjem), gde je $r = -0.303$, a $p = 0.029$. Navedeno ukazuje da ako se isključi uticaj promene BMI i godina i dalje postoji značajna korelacija između povećanja SpO₂avr i smanjenja dijastolnog krvnog pritiska nakon redukcije TT.

Tabela 40. Korelacija promene parametara MetS, promene insulinske rezistencije i promene OSAS

		Δ Gly	Δ TAs	Δ TAd	Δ HDL	Δ Tg	Δ MetS	Δ Ins	Δ AUCgly	Δ AUCins	Δ HOMA	Δ OGIS
Δ EDS	rho	0.105	0.188	0.114	-0.191	0.016	-0.042	0.184	0.102	0.166	0.197	-0.316
	p	0.452	0.178	0.416	0.171	0.909	0.764	0.188	0.536	0.319	0.157	0.053
Δ AHI	rho	0.056	0.130	0.071	-0.007	0.126	0.246	0.180	0.180	0.222	0.229	-0.086
	p	0.690	0.354	0.616	0.958	0.370	0.075	0.197	0.272	0.181	0.100	0.608
Δ SpO2 <85%	rho	0.013	0.212	0.292	0.025	0.208	0.208	0.275	0.270	0.213	0.278	-0.217
	p	0.927	0.136	0.037	0.863	0.143	0.142	0.050	0.101	0.205	0.048	0.198
Δ SpO2 <90%	rho	-0.036	0.295	0.320	0.001	0.225	0.226	0.209	0.362	0.382	0.199	-0.323
	p	0.798	0.032	0.020	0.992	0.106	0.103	0.134	0.024	0.018	0.152	0.048
Δ SpO2avr	rho	0.102	-0.299	-0.372	0.054	-0.191	-0.226	-0.138	-0.289	-0.351	-0.101	0.233
	p	0.470	0.029	0.006	0.702	0.170	0.104	0.325	0.074	0.031	0.473	0.159
Δ ODI	rho	0.068	0.253	0.265	0.049	0.250	0.280	0.184	0.202	0.292	0.234	-0.267
	p	0.629	0.067	0.055	0.725	0.071	0.042	0.188	0.217	0.075	0.092	0.105
Δ SpO2 low	rho	0.003	-0.307	-0.380	-0.015	-0.244	-0.201	-0.163	-0.243	-0.358	-0.161	0.276
	p	0.981	0.027	0.005	0.915	0.081	0.154	0.249	0.142	0.030	0.253	0.098

4.4.4. Korelacija promene antropometrijskih parametara i promene polnih hormona

Postoji korelacija izmedju veličine smanjenja TT i veličine povećanja koncentracije ukupnog ali ne i slobodnog testosterona (Tabela 41). Nema značajne korelacije promene OV i promene OK sa promenom polnih hormona muškaraca (rezultati nisu tabelarno prikazani).

Tabela 41. Korelacija promene antropometrijskih parametara i promene polnih hormona

		Δ TT	Δ BMI	Δ OS	Δ WHR
Δ FSH	rho	-0.112	-0.033	-0.177	-0.158
	p	0.425	0.814	0.204	0.257
Δ LH	rho	0.057	0.039	0.009	-0.019
	p	0.686	0.782	0.950	0.891
Δ E ₂	r	-0.010	-0.019	0.007	0.110
	p	0.945	0.895	0.960	0.433
Δ T	r	-0.303	-0.237	-0.245	-0.194
	p	0.027	0.087	0.078	0.163
Δ SHBG	rho	0.014	0.002	-0.078	-0.114
	p	0.920	0.987	0.581	0.415
Δ FT	r	-0.221	-0.183	-0.210	-0.217
	p	0.112	0.189	0.131	0.118

4.4.5 Korelacija promene parametara MetS, promene insulinske rezistencije i promene polnih hormona

Nema značajne korelacije između promene koncentracije polnih hormona i promene parametara MetS, promene MetS kao celine, promene insulinske rezistencije i promene insulinske senzitivnosti sa redukcijom TT (Tabela 42), što praktično znači da su njihove promene određene promenom TT bez dodatnog međusobnog uticaja.

Tabela 42. Korelacija promene parametara MetS, promene insulinske rezistencije i promene polnih hormona

		Δ Gly	Δ TAs	Δ TAd	Δ HDL	Δ Tg	Δ MetS	Δ Ins	Δ AUCgly	Δ AUCins	Δ HOMA	Δ OGIS
Δ FSH	rho	0.134	-0.213	-0.038	-0.130	-0.092	-0.038	0.012	0.142	0.141	0.058	-0.077
	p	0.338	0.126	0.785	0.355	0.513	0.789	0.930	0.387	0.398	0.680	0.646
Δ LH	rho	-0.131	-0.003	-0.148	-0.079	-0.297	-0.086	-0.124	0.023	-0.109	-0.128	0.067
	p	0.348	0.985	0.290	0.574	0.031	0.541	0.375	0.889	0.514	0.360	0.691
Δ E ₂	rho	-0.045	-0.095	-0.231	-0.187	-0.135	0.039	-0.085	-0.305	-0.143	-0.086	0.255
	P	0.748	0.500	0.096	0.180	0.335	0.782	0.547	0.059	0.390	0.541	0.209
Δ T	rho	0.156	-0.265	-0.204	0.204	0.097	-0.124	0.166	-0.224	-0.019	0.238	0.059
	p	0.263	0.055	0.143	0.144	0.491	0.376	0.236	0.171	0.911	0.086	0.724
Δ SHBG	rho	0.002	-0.014	-0.104	0.216	-0.034	-0.011	-0.055	-0.248	-0.119	-0.036	0.040
	p	0.988	0.923	0.460	0.119	0.807	0.940	0.696	0.127	0.479	0.796	0.812
Δ FT	rho	0.214	-0.158	-0.068	0.115	0.133	-0.055	0.173	-0.145	0.098	0.255	-0.092
	p	0.123	0.257	0.629	0.413	0.343	0.693	0.214	0.378	0.559	0.065	0.584

4.4.6. Korelacija promene OSAS i promene polnih hormona

Postoji korelacija promene, odnosno povećanja koncentracije ukupnog testosterona sa promenom, odnosno smanjenjem AHI i ODI i porastom SpO₂avr, a nakon redukcije TT. Korelacija promene FT sa promenom AHI, a nešto više sa promenom SpO₂avr je blizu granice značajnosti (Tabela 43). Po uklanjanju uticaja promene BMI i godina, primenom parcijalne korelacije gubi se značajnost korelacije promene AHI, ODI SpO₂avr sa promenom koncentracije T. Od svih do sada uradjenih parcijalnih korelacija promena MetS, promena OSAS i promena polnih hormona, a koje nisu statistički značajne, najveći koeficijent korelacije ima parcijalna korelacija promene, odnosno smanjenja AHI i promene, odnosno povećanja koncentracije ukupnog testosterona ($r=0.245$, $p=0.08$).

Tabela 43. Korelacija promene OSAS i promene polnih hormona

		Δ EDS	Δ AHI	Δ SpO2<85%	Δ SpO2<90%	Δ SpO2avr	Δ ODI	Δ SpO2 low
Δ FSH	rho	0.060	-0.151	-0.115	-0.016	0.072	-0.182	0.063
	P	0.667	0.281	0.420	0.911	0.609	0.191	0.659
Δ LH	rho	0.192	0.083	-0.057	-0.051	0.070	0.034	0.056
	p	0.169	0.556	0.693	0.715	0.617	0.811	0.693
Δ E ₂	rho	0.018	-0.001	-0.064	0.024	-0.065	0.025	0.024
	p	0.896	0.993	0.654	0.863	0.645	0.858	0.867
Δ T	rho	-0.236	-0.312	-0.160	-0.207	0.297	-0.296	0.156
	p	0.089	0.023	0.262	0.137	0.031	0.032	0.268
Δ SHBG	rho	-0.104	-0.075	-0.079	-0.082	0.066	-0.031	0.114
	p	0.459	0.596	0.581	0.558	0.637	0.824	0.422
Δ FT	rho	-0.168	-0.255	-0.203	-0.172	0.266	-0.226	0.142
	p	0.231	<u>0.066</u>	0.153	0.217	<u>0.054</u>	0.104	0.315

5. DISKUSIJA

Gojaznost je najstariji i još uvek najčešći metabolički poremećaj kod čoveka. Hipokrat, otac moderne medicine, rođen 460. godine pre nove ere, je napisao: „Gojaznost nije bolest sama za sebe već preteča drugih”, ukazujući na komplikacije i komorbiditete gojaznosti. Iza sebe je ostavio pisane zapise o rizicima gojaznosti: infertilitet, poremećaj spavanja i povećan mortalitet (212). Modernizacija, urbanizacija i globalizacija tržišta hrane su otvorila vrata epidemiji gojaznosti ne samo u odraslih nego i u dece. U našem istraživanju koje je uključilo 82 izrazito gojazna muškarca, veliki procenat ispitanika je bilo gojazno od detinjstva (42.7%). Prema istraživanju zdravlja stanovništva Srbije u 2013. godini, čak 13,7% dece i adolescenata uzrasta 7-14 godina bilo je gojazno, što ukazuje na više nego trostruki porast prevalencije gojaznosti kod mladih u Srbiji tokom poslednjih 13 godina. Obzirom da je uspeh lečenja gojaznosti obrnuto proporcionalan uznapređovalosti, odnosno stepenu gojaznosti, prevenciju i lečenje gojaznosti treba započeti u ranom detinjstvu, kako bismo sprečili nastanak ozbiljnih metaboličkih, kardiovaskularnih i pulmoloških komplikacija gojaznosti ali i infertiliteta i hipogonadizma (123,213). Gojaznost je velika u broju svojih komorbiditeta, a za sobom ostavlja manju i bolesniju naciju.

U našem uzorku izrazito gojaznih pacijenata dijabetes melitus tip 2 je imalo 23.2% pacijenata, uključujući i 6 novootkrivenih na prijemu u bolnicu. U svetu se povećava prevalencija DM tip 2, paralelno sa povećanjem prevalencije prekomerne TT i gojaznosti. Procena je da u izrazito gojaznih osoba ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$), rizik od razvoja šećerne bolesti je 93 puta veći u žena i 42 puta veći u muškaraca u odnosu na normalno uhranjene osobe (214). Veliki broj naših pacijenata je imalo HTA (82.9%). HTA je česta u populaciji gojaznih i procena je da oko 80% gojaznih žena i oko 60% gojaznih muškaraca ima hipertenziju. Šansa da osobe sa prekomernom TT imaju hipertenziju je 1.7 puta veća nego u osoba sa normalnom TT. Šansa da osobe I kategorije gojaznosti imaju HTA je 2.6, II kategorije 3.7, a najtežeg stepena gojaznosti ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) je 4.8 puta veća u odnosu na normalno uhranjene osobe. Obzirom da učestalost HTA koreliše sa stepenom gojaznosti i rizici koje sa sobom nosi HTA, kao što su moždani udar, bolesti koronarnih i perifernih krvnih sudova, rastu sa porastom TT (215).

Pre ulaska u studiju OSAS je dijagnostikovana u 22% pacijenata, i oni su koristili aparat za NIMV. Analizom je pokazano da su ovi pacijenti imali teži oblik OSAS u odnosu druge muškarce iz uzorka, ali ne i veći skor EDS, jer su već bili na terapiji NIMV. Simptomi OSAS često nisu manifestni. Mogu biti prisutni godinama pre nego što ih pacijent postane svestan i zatraži lekarsku pomoć. Često na OSAS ukazu članovi porodice koji su svedoci neprijatnih noćnih apnejičnih epizoda ili lekari na osnovu lične anamneze i fizikalnog pregleda pacijenta, imajući u vidu visoku prevalencu OSAS u gojaznosti (216). Ljudi sa OSAS zbog umora i preterane dnevne pospanosti imaju do 7 puta češće saobraćajne nesreće nego pacijenti bez OSAS (130). Težina dnevnih i noćnih simptoma OSAS, lično ili prepoznato od strane drugog lica, je verovatni razlog što su naši pacijenti sa najtežim oblikom OSAS već zatražili pomoć pulmologa i započeli sa terapijom OSAS. Polisomnografiju portabilnim monitorom smo uradili svim pacijentima. Naši rezultati su pokazali da 59.76% izrazito gojaznih muškaraca je imalo OSAS teškog stepena ($AHI > 30$), 18.29% je imalo OSAS srednje teškog oblika ($15 \leq AHI \leq 30$), 17.07% je imalo OSAS blagog stepena ($5 \leq AHI < 15$), a samo 4.87% ispitanika nije imalo OSAS ($AHI < 5$). Rezultati velikih svetskih epidemioloških studija pokazuju da 25% odraslih sa BMI između 25 i 28 kg/m^2 , imaju bar blagi oblik OSAS ($AHI \geq 5$) (134). Prevalencija OSAS kod gojaznih osoba je preko 30%, a u morbidno gojaznih pacijenata je 50-98% (112). U našoj studiji 95.13% pacijenata je imalo OSAS ($AHI > 5$), a 78.05% pacijenata je imalo $AHI \geq 15$.

EDS je bio pozitivan samo u 43 pacijenta (52.4%), što se objašnjava nepouzdanom korelacijom između EDS skora i vrednosti AHI kod jedne individue. Mala je senzitivnost (66%) i specifičnost (48%) EDS skora za predloženi limit EDS skora > 10 , zbog čega se u cilju povećanja senzitivnosti i specifičnosti zagovara njegovo smanjenje na EDS skor > 8 . (217, 218).

Ograničenje naše studije je što smo umesto kompletne polisomnografije koja je zlatni standard za dijagnozu OSAS, koristili portabilni monitor, tip 3, Stardust II Sleep Recorder, Alice 4 software (Philips Respironics, The Netherlands). Mali broj „sleep“ laboratorija u svetu (sporadičan broj u našoj zemlji), veliki broj pacijenata sa OSAS, duga lista čekanja za „full“ polisomnografiju kao i njena cena dovela je do napretka tehnologije portabilnih monitora. Prema preporukama AASM portabilni monitori se

mogu koristiti kao alternativa za kompletnu polisomnografiju za pacijente u kojih očekujemo prisustvo srednje teškog ili teškog oblika OSAS (izrazito gojazni pacijenti) kao i za monitoring terapije OSAS (terapija koja nije NIMV), uključujući i redukciju TT. U te svrhe mogu se primenjivati samo portabilni monitori tip 3, pod uslovom da registruju bar protok vazduha, respiratorni napor i oksigenaciju krvi kiseonikom, što naš monitor zadovoljava (107). U poređenju sa kompletnom polisomnografijom Stardust II Sleep Recorder ima visoku senzitivnost i specifičnost (219,220).

U analiziranoj grupi izrazito gojaznih muškaraca parametri OSAS i polni hormoni se nisu razlikovali između dijabetičara i nedijabetičara, odnosno između pušača i nepušača. Rezultati nekoliko epidemioloških studija ukazuju na udruženost pušenja i OSAS (221-223). U rezultatima „Sleep Heart Health Study“ se navodi manja zastupljenost OSAS u pušača nego u nepušača, tako da još uvek nema podataka o uticaju pušenja na incidencu OSAS. Pušenje je verovatni, ali još uvek zvanično nepotvrđeni rizični faktor za OSAS (224). Sve je veći broj radova koji govore o nezavisnoj udruženosti OSAS sa metaboličkom disfunkcijom, a posebno sa poremećajem metabolizma glukoze. Osobe sa OSAS imaju veći rizik da razviju insulinsku rezistenciju, MetS i DM tip2, često nezavisno od stepena gojaznosti. OSAS i gojaznost imaju sinergističke efekte na metabolizam glukoze. Međutim studije koje se bave ovom problematikom ukazale su na nekonzistentne rezultate. Terapija NIMV ne daje ubedljive rezultate u poboljšanju insulinske rezistencije ili glikoregulacije u DM tip2. Za sada je bez definitivnog odgovora pitanje da li OSAS i u kom stepenu u gojaznih pacijenata dovodi do dijabetesa i remeti glikoregulaciju, a rešenje će biti u budućim velikim randomizovanim studijama (225). Brojne su studije koje su se bavile ispitivanjem uticaja pušenja na koncentraciju polnih hormona u muškaraca. Rezultati ovih studija su kontroverzni. Neke studije pokazuju smanjenje (226,227), druge povećanje (228-230), a treće izostanak (231,232) promene koncentracije testosterona u pušača u odnosu na nepušače. Slična kontradikcija postoji i za slobodni testosteron i gonadotropine (226-232). 50% starijih gojaznih muškaraca sa DM tip2 imaju nižu koncentraciju testosterona nego zdravi mladi ljudi. Ogroman je broj opservacionih studija koje pokazuju da je nizak testosteron udružen sa insulinskom rezistencijom, DM tip2 i MetS. Eksperimentalne studije su identifikovale potencijalne mehanizme kojima nizak testosteron stvara

insulinsku rezistenciju. Najveći značaj ima visceralno masno tkivo (234). Dijabetes koreliše sa niskom koncentracijom T u nekoliko studija, ali nijedna nije našla prediktivnu vezu između dijabetesa i posledičnog razvoja niskog testosterona (235).

Izostanak razlike u parametrima OSAS i koncentraciji polnih hormona između dijabetičara i nedijabetičara, odnosno pušača i nepušača ukazuje da je ekstremna gojaznost naših ispitanika ključna u nastanku dijabetesa, OSAS i hipoandrogenizma.

U analiziranoj grupi izrazito gojaznih muškaraca, polni hormoni se nisu razlikovali između pacijenata koji su već koristili NIMV i onih koji to nisu. Dobra NIMV komplijansa je upotreba NIMV tokom najmanje 4 sata tokom noći i najmanje 70% noći tokom 30 dana (236). Ograničenje naše studije je što nije praćena komplijansa upotrebe aparata za NIMV u navedenih 18 pacijenata, te bez podataka o dužini i frekvenciji primene NIMV tokom noći, ne možemo diskutovati uticaj primene NIMV na polne hormone.

Primenom EMAS kriterijuma (206), u našoj studiji 33 pacijenta (40.2%) je imalo $T < 11 \text{ nmol/l}$, a 10 pacijenata (12.2%) $FT < 220 \text{ pmol/l}$ od ukupno 82 ispitanika. Naučna činjenica je da je koncentracija testosterona u krvi muškaraca u negativnoj korelaciji sa BMI. U studiji koja je uključila 149 gojaznih pacijenata, 40% ispitanika sa $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ je imalo $FT < 225 \text{ pmol/l}$ (237), a u drugoj studiji koja je uključila 1848 muškaraca različitog stepena gojaznosti, subnormalne vrednosti testosterona u morbidno gojaznih pacijenata bez dijabetesa je imalo 49% a sa dijabetesom 55% (238). U našoj studiji je manji procenat pacijenata sa niskom koncentracijom FT. Objašnjenje je u izboru ispitanika. U prvoj studiji je korišćen veći „cut-off“ za FT, uključeni su muškarci starosti do 66 godina, koji su imali udružene kardiovaskularne komorbiditete, srčanu insuficijenciju, sračane aritmije, koronarnu bolest i veći procent šećerne bolesti (37% naspram naših 23.2%). Navedeni kardiovaskularni komorbiditeti su bili kontraindikacija za uključivanje pacijenata u našu studiju. Pacijenti u drugoj studiji su bili značajno stariji, nijedan pacijent nije bio mlađi od 45 godina.

Ograničenje naše studije je što dizajnom nije predviđeno praćenje simptoma seksualne disfunkcije i hipogonadizma ispitanika. Iz tog razloga možemo diskutovati polne hormone samo u svetlu hipoandrogenizma a ne i u smislu hipogonadizma.

Parametri OSAS i polni hormoni se nisu razlikovali između ispitanika koji nisu odnosno jesu prethodno pokušavali da drže dijetu. Iz navedenog proizilazi da OSAS i hipoandrogenizam nisu bili jedini razlozi prethodnih pokušaja redukcije TT dijetom.

Godine su najveći prediktor većine bolesti u ljudi. Sa godinama se povećava učestalost komponenti MetS i MetS kao celine (239). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) u analiziranom uzorku od 3423 Amerikanaca, starosti 20 i više godina za period od 2003. do 2006. godine nalazi da je u muškaraca starijih od 60 godina, MetS 4 puta češći nego u mlađih muškaraca. Za razliku od žena gde se sve komponente MetS povećavaju sa godinama, u muškaraca je to tačno jedino za hipertenziju i hiperglikemiju (240). Izolovana sistolna hipertenzija je najčešći tip hipertenzije u ljudi starijih od 50 godina (241). Muškarci stariji od 40 godina imaju češće abdominalnu gojaznost, ali se njena prevalencija ne povećava daljim starenjem. Muškarci između 40 i 60-te godine češće imaju hipertrigliceridemiju nego mlađi muškarci između 20 i 40-te godine, a prevalencija hipertrigliceridemije posle 60-te godine se ne razlikuje mnogo u odnosu na prethodne 2 grupe mlađih muškaraca. Nema korelacije godina i HDL u muškaraca. (240). Sa godinama dolaze do izražaja loše navike u ishrani, sedanteran način života, gojaznost, promene hormonskog miljea i disfunkcija beta ćelija pankreasa, što može biti okidač genetske ekspresije MetS sa biološkom maturacijom (242). Zato ne iznenađuje činjenica da i pored velike implikacije gojaznosti, i dalje postoji korelacija godina sa glikemijom, sistolnim krvnim pritiskom i MetS kao celinom, u naših izrazito gojaznih ispitanika.

HOMA i OGIS su pokazatelji insulinske rezistencije odnosno insulinske senzitivnosti. HOMA se smatra surogatom hepatičke insulinske senzitivnosti, a OGIS je surogat periferne (mišićne) senzitivnosti na insulin. Sa starenjem se razvija hronična inflamacija i disfunkcija mitohondrija u mišićnim ćelijama, smanjuje se mišićna masa, fizička aktivnost i energetska potrošnja uz relativno povećanje masnog tkiva i smanjenje insulinske senzitivnosti (243). Naši rezultati u uzorku izrazito gojaznih pacijenata pokazuju pozitivnu korelaciju starenja i HOMA indeksa i negativnu korelaciju OGIS- a odnosno insulinske senzitivnosti i godina.

Mnoge studije pa i naša koristi antropometrijske parametre kao prediktore gojaznosti i njenih komorbiditeta. Nijedan od ovih parametara ne može sam da

okarakteriše gojaznost i svaki ima različitu prediktivnu vrednost za različite komorbiditete gojaznosti. TT i BMI osim masne mase uključuju mišićnu masu i telesnu vodu, te zato variraju sa godinama i ne mogu da budu puni reprezentanti gojaznosti. BMI je zato nesavršen antropometrijski surogat ukupne masne mase tela. OS i WHR se koriste kao aproksimacija abdominalne masti i bolje koreliraju sa patološkim konsekvencama gojaznosti. Nađeno je da je OS bolji prediktor koronarne bolesti, DM tip2, hipertenzije i dislipidemije nego WHR, BMI i TT. Metode kao što su DXA, NMR i CT su skupe ali daju mnogo bolji uvid u telesni sastav i regionalnu distribuciju masti (162). Mi smo pratili telesni sastav nekih ekstremno gojaznih pacijenata DXA metodom, ali rezultati nisu uključeni u ovo istraživanje, jer to nije predviđeno dizajnom ove studije. Malo studija, a da ne prate samo OSAS, koriste OV kao antropometrijski parametar (244-247). Naši rezultati su pokazali da TT i OK ne pokazuju korelaciju ni sa jednim parametrom MetS i insulinske rezistencije, odnosno senzitivnosti, pa se postavlja pitanje njihovog značaja u proceni metaboličke disfunkcije. BMI koreliše samo sa glikemijom našte i granično sa MetS ($p=0.055$), a WHR sa MetS, dijastolnim krvnim pritiskom i površinom krive insulina u OGTT-u. Najbolju korelaciju sa parametrima MetS, MetS kao celinom i insulinskom senzitivnošću imaju OS i još bolju OV. OS pozitivno korelira sa MetS kao celinom, ali i sa glikemijom našte, TAs, TAd i granično sa OGIS indexom ($p=0.055$). OV pokazuje osim istih korelacija sa metaboličkim parametrima kao i OS, i značajnu korelaciju sa OGIS i trigliceridima. Obim vrata je surogat količine subkutanog masnog tkiva gornje polovine tela. U naučnim radovima, sistemska koncentracija FFA je primarno definisana upravo u subkutanom masnom tkivu gornje polovine tela (244). OV može biti dobar pokazatelj insulinske rezistencije, kardiometaboličkog rizika i dislipidemije. Korelacija sistemske koncentracije triglicerida je jača sa OV nego sa BMI i OS (245) što je pokazano i u našoj studiji. Neke studije sugerišu da je nezavisna korelacija OV i MetS bolja nego BMI i OS (244). Tajvanska grupa navodi da bi $OV=39\text{cm}$ u muškaraca i $OV=33\text{cm}$ u žena bila optimalana “cut-off” vrednost u determinisanju osoba sa MetS (246). Smatra se da bi OV bio dobar pokazatelj prekomerne TT i gojaznosti. Izraelska grupa navodi da muškarci sa $OV<37\text{cm}$ i žene sa $OV<34\text{cm}$ nemaju prekomernu TT. Muškarci koji imaju $OV\geq 39.5\text{cm}$ i žene koje imaju $OV\geq 36.5\text{cm}$ su gojazni ($BMI\geq 30\text{ kg/m}^2$) (247).

Prevalencija OSAS raste sa godinama. OSAS je 2-3 puta češća u starijih od 65 godina u odnosu na osobe od 30-65 godina (134). Postoji više razloga pogoršanja OSAS sa godinama: veća kolapsibilnost gornjih disajnih puteva zbog gubitka kolagenih vlakana, smanjena elastičnost pluća, lošiji kvalitet sna i smanjen prag buđenja (130). Navedeno je pokazano i u našim rezultatima, kao značajna korelacija EDS i svih parametara OSAS sa godinama.

Naši rezultati su pokazali da u izrazito gojaznih muškaraca postoji značajna korelacija između svih parametara OSAS i antropometrijskih parametara TT, BMI, OS i OV. Gojaznost, a pre svega visceralna gojaznost je glavni faktor rizika za nastanak OSAS. Od troje pacijenata sa OSAS, dvoje je gojazno (135). Povećanje BMI za 6kg/m^2 , četiri puta povećava rizik za razvoj OSAS (131). Prospektivne studije su takođe pokazale da povećanje TT za 10% tokom 4 godine, šest puta povećava rizik za razvoj OSAS (132). U našoj studiji, OK je značajno korelirao sa većinom parametara OSAS, a pozitivna korelacije sa $\text{SpO}_2 < 90\%$ i negativna korelacija sa SpO_2low nisu bile značajne. Postoji polno specifična razlika u rasporedu masnog tkiva žena i muškaraca sa dobijanjem u TT. Za razliku od većine žena gde povećanje OS prati i povećanje OK, kod muškaraca sa porastom TT se uglavnom povećava samo OS. OK u muškaraca ima glavni značaj u računanju WHR-a (248). Zato ne iznenađuje što je od svih antropometrijskih parametara najslabija korelacija OK sa parametrima OSAS.

Centripetalna distribucija masti u gojaznih je od ključnog značaja za nastanak OSAS. Pokazano je da gojazne osobe sa OSAS imaju u predelu vrata za 42% više masti nego normalno uhranjene osobe (112,131,134). U literaturi se navode tablice tzv. korigovanih vrednosti OV u proceni verovatnoće postojanja OSAS u ljudi. Prema njima, ako pacijent ima hipertenziju na postojeću vrednost OV-a pridodati još 4cm; ako pacijent noću redovno hrče pridodati na OV još 3cm, ako se pacijent noću budi da bi prodisao dodati još 3 cm. Verovatnoća da osoba ima OSAS je mala ako je tako izračunat $\text{OV} < 43\text{cm}$, umerena ako je $43 \leq \text{OV} \leq 48\text{cm}$; visoka ako je $\text{OV} > 48\text{cm}$. (128). Studije su pokazale da je OV bolji prediktor OSAS nego BMI. Neki autori su pokazali da je OS bolji prediktor OSAS od OV, ukazujuću na jaku vezu OSAS i visceralne gojaznosti, odnosno insulinske rezistencije i MetS (135). Drugi autori navode da je OV od svih antropometrijskih parametara najbolji prediktor OSAS (249,250). Od antropometrijskih

parametara najveći koeficijent korelacije sa parametrima OSAS u našoj studiji su imali OS i OV.

Nađena je značajna korelacija dijastolnog krvnog pritiska i većine parametara OSAS (pozitivna korelacija sa $SpO_2 < 85\%$, $SpO_2 < 90\%$ i ODI, a negativna sa SpO_2 avr i SpO_2 low), kao i sistolnog krvnog pritiska i nekih parametara OSAS (pozitivna korelacija sa $SpO_2 < 90\%$ i negativna korelacija sa SpO_2 low). Gubi se značajnost korelacije glikemije, MetS, HOMA i OGIS sa parametrima OSAS po uklanjanju uticaja godina i BMI. Navedeno ukazuje da BMI i godine starosti imaju značajan uticaj na povezanost OSAS i MetS, odnosno OSAS i insulinske rezistencije kod izrazito gojaznih muškaraca, a da nema uticaja na korelaciju navedenih parametara desaturacije kiseonika i dijastolnog, odnosno sistolnog krvnog pritiska. Endotelna disfunkcija često prethodi vidljivim kliničkim kardiovaskularnim manifestacijama, naročito hipertenziji. Endotelna disfunkcija je okidač progresivnog ateroskleroznog oštećenja krvnih sudova. Intermitentna hipoksija u pacijenata sa OSAS je snažan stimulator vazoaktivnih susptanci, koje iniciraju kaskadu događaja i nastanak endotelne disfunkcije. Endotelna difunkcija je veća što je teži oblik OSAS. Naučna je činjenica da je OSAS udružena sa hipertenzijom. (251). Mada se OSAS i HTA javljaju udruženo u gojaznosti, dokazana je njihova pozitivna korelacija nezavisno od drugih komobiditeta u “Wisconsin Sleep Cohort Study”. Osobe sa $AHI > 15$, imaju 3.2 puta veći rizik da imaju HTA nego individue bez OSAS (252). Postoje studije koje nisu dokazale povezanost hipertenzije i AHI, nazavisno od BMI. (252). Terapija NIMV snižava krvni pritisak u pacijenata sa OSAS (251). Hipertenzija u OSAS se karakteriše izostajanjem diurnalnog ritma, odnosno fiziološkog pada krvnog pritiska tokom noći. Simpatikusna aktivacija, povećanjem vaskularne rezistencije dovodi do dijastolne hipertenzije, a rigidnost arterija koja postoji u starih osoba zbog ateroskleoze krvnih sudova je razlog sistolne hipertenzije. Hipoksija za vreme faze desaturacije tokom sna, aktivira simpatikus, potencira vazokonstrikciju, što objašnjava dominaciju dijastolne hipertenzije u OSAS (254-256), pokazano i našim istraživanjem. Manji je broj studija koji nalazi sistolnu hipertenziju u OSAS (257,258).

Rezultati naše studije pokazuju da sa godinama raste FSH i SHBG, a pada FT i obrnuto, što ima svoje naučno uporište. Longitudinalne studije navode da u muškaraca postepeno i progresivno opada koncentracija testosterona od 20-te do 80-te godine (259-

264). Pad testosterona u muškaraca koji stare je veći ukoliko imaju udružene hronične bolesti i gojaznost. SHBG se povećava sa starenjem muškaraca, zato je u muškaraca sa godinama manji pad ukupnog nego slobodnog testosterona. Koncentracija testosterona u krvi muškaraca je u funkciji intenziteta stvaranja i brzine njegovog klirensa. Pad koncentracije testosterona u muškaraca koji stare je posledica smanjenog stvaranja jer sa starenjem se smanjuje sposobnost klirensa supstanci pa i testosterona. Smanjeno stvaranje testosterona u muškarca koji stare, je rezultat disfunkcije hipotalamo-hipofizno-testisne osovine. Sa godinama raste koncentracija FSH i LH. Međutim koncentracija LH u muškaraca ne raste značajno niti u proporciji sa padom koncentracije serumskog testosterona, iz više razloga: smanjenje pulsatile sekrecije GnRH, povećanje osetljivosti LH na androgene uz istovremeno smanjenje sposobnosti LH da stimuliše sekreciju testosterona i izmenjen diurnalni ritam sekrecije testosterona (264).

Novije studije sve više ukazuju da je u gojaznih muškaraca snižen ne samo ukupni, nego i FT, proporcionalno stepenu gojaznosti, odnosno TT i BMI. Snižena koncentracija androgena u gojaznih muškaraca je posledica visceralne gojaznosti (157, 265). U “Massachusetts Male Ageing Study”, pokazano je da u gojaznih muškaraca postoji inverzna korelacija ukupnog i slobodnog testosterona ne samo sa BMI već i sa merama centralne gojaznosti, WHR i OS (266). 2015.godine je izašao rad u kome je na populaciji zdravih muškaraca uzrasta od 30-50 godina pokazano da je koncentracija T u značajnoj inverznoj korelaciji sa OS i BMI, a nije dobijena značajna negativna korelacija sa WHR (267). U naših pacijenata postoji značajna negativna korelacija između BMI, OS, OK i koncentracije T, a značajna negativna korelacija između BMI, OS, WHR i FT. Od navednih antropometrijskih parametara najveći koeficijent korelacije u naših ispitanika je između OS i androgena što je u skladu sa prethodno navedenim istraživanjima. U velikoj Norveškoj epidemiološkoj studiji na 1548 muškaraca je pokazana jaka inverzna korelacija OS i T odnosno FT. Analizirajući udruženost T i FT i antropometrijskih parametara pokazali su da je mnogo jača i konzistentnija veza sa OS nego sa BMI i WHR, sugerišući OS kao prediktor koncentracije testosterona u muškaraca. (268).

U naših ispitanika postoji značajna pozitivna korelacija TT, OK i dominantno BMI sa koncentracijom estradiola. U gojaznih muškaraca je povećana koncentracija

estradiola posledica konverzije testosterona u estradiol posredstvom enzima aromataze u masnom tkivu. Koncentracija estradiola u gojaznih je u pozitivnoj korelaciji sa BMI, odnosno stepenom gojaznosti (265). Pozitivna korelacija estradiola i OK u naših ispitanika se može objasniti činjenicom da je veća ekspresija aromataze odgovorne za konverziju testosterona u estradiol u subkutanom masnom tkivu, zbog čega i količina masnog tkiva u gluteofemoralnoj regiji, izražena obimom kuka, korelira sa koncentracijom estradiola u naših gojaznih muškaraca. Estradiol stimuliše aktivnost lipoproteinske lipaze u femoralnim adipocitima i lipolizu u abdominalnim adipocitima i na taj način promoviše akumulaciju gluteofemoralne masti. (269,270).

Poslednjih godina sve više naučne pažnje se posvećuje interakciji hipogonadizma, gojaznosti, metaboličkog sindroma (MetS), insulinske rezistencije i šećerne bolesti tip 2 u muškaraca. Dve velike meta analize, koje su objavili najpre Brand i saradnici 2010, a zatim Corona i saradnici 2011. godine su pokazale da je endogeni ukupni testosteron i FT niži u pacijenata sa MetS u odnosu na metabolički zdrave muškarce (163). U našoj studiji je pokazano da se značajnost korelacije slobodnog testosterona i ukupnog testosterona sa glikemijom naše, testosterona sa MetS, slobodnog testosterona sa dijastolnim krvnim pritiskom, gubi po uklanjanju uticaja godina i BMI.

Po uklanjanju uticaja BMI i godina ostaje značajna negativna korelacija ukupnog testosterona sa vrednošću dijastolnog krvnog pritiska i nivoom triglicerida u krvi izrazito gojaznih muškaraca.

U meta analizi Corone i saradnika je nađeno da su OS i Tg najznačajnije metaboličke determinante hipoandrogenizma (167). Negativna korelacija triglicerida i T je pokazana i u drugim studijama (269, 271).

Veza između hipertenzije i testosterona još nije potpuno rasvetljena. Na animalnom modelu je pokazano da testosteron povećava (272,273), a u studijama novijeg datuma da snižava (274,275) krvni pritisak. Epidemiološke studije su takođe oprečne, neke pokazuju da je u muškaraca sa esencijalnom hipertenzijom snižena koncentracija testosterona u odnosu na normotenzivnu kontrolnu grupu (276,277), a druga grupa autora u svojoj studiji ne potvrđuje ove navode (278). U prethodnim studijama je pokazana inverzna korelacija koncentracije testosterona u krvi muškaraca i sa sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom (279,280), kao i sa pulsним pritiskom (aritmetička sredina

sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska) (281), ili dominantno dijastolnim krvnim pritiskom (282). U studiji „Community Hypertension Evaluation Clinic Program“ analiziran je krvni pritisak na velikoj populaciji od više od milion stanovnika Sjedinjenih Američkih Država. Pokazano je da je dijastolni krvni pritisak u muškaraca viši nego u žena u svim starosnim grupama, kako u beloj tako i u crnoj rasi. (283). U našoj studiji smo pokazali inverznu korelaciju koncentracije testosterona i dijastolnog krvnog pritiska, što se može objasniti sistemskim vazodilatatornim efektom testosterona, koji ne zavisi od androgenog receptora, a ostvaruje se posredstvom azot oksida. (274). Poznato je da testosteron osim genomskog ima i brzi negenomski efekat pre svega na vaskularni tonus. Na animalnom modelu je pokazano da testosteron izaziva relaksaciju mezenterijalnih krvnih sudova miševa, aortnog prstena pacova i svinja kao i bazilarnih arterija pasa. Testosteron u fiziološkim koncentracijama ostvaruje svoj efekat endotel-zavisnim, a u suprafiziološkim koncentracijama endotel-nezavisnim mehanizmima. Endotel ima ključnu ulogu u vaskularnoj reaktivnosti. Osetljiv je na dejstvo brojnih supstanci pa i na vazodilatatorne bradikinine. U endotelu se sintetišu vazodilatatorne supstance: relaksirajući faktori porekla endotela (endothelium-derived relaxing factors) azot oksid, prostaciklini i hiperpolarizujući faktor porekla endotela (endothelium-derived hyperpolarizing factor). Vaskularni tonus na koji deluje testosteron posredstvom azot oksida, uz srčani minutni volumen je najvećim delom odgovoran za dijastolni krvni pritisak (284-287). U svetlu navedenog se mogu objasniti naši rezultati koji pokazuju inverznu korelaciju koncentracije testosterona i dijastolnog krvnog pritiska, nevezano od BMI i starosti izrazito gojaznih muškaraca.

Postoji povezanost koncentracije estradiola i nekih parametara OSAS, odnosno što je manji procenat vremena sna sa saturacijom krvi kiseonikom manjom od 90% i veća srednja saturacija krvi kiseonikom tokom spavanja, to je niža koncentracija estradiola u krvi izrazito gojaznih muškaraca. Masno tkivo je glavni izvor estradiola u krvi muškaraca. Naši ispitanici su izrazito gojazni, sa velikom količinom masnog tkiva. Njihovi antropometrijski parametri značajno koreliraju sa svim parametrima OSAS, pa je i koncentracija estradiola u krvi izrazito gojaznih muškaraca, porekla masnog tkiva u korelaciji sa nekim od parametara OSAS, kao što je navedeno.

U našoj studiji je visoko statistički značajna korelacija ukupnog i slobodnog testosterona sa svim parametrima OSAS: negativna korelacija sa AHI, SpO₂<85%, SpO₂<90%, ODI i značajna pozitivna korelacija sa SpO₂avr i SpO₂low. Postoji negativna korelacija između EDS i koncentracije slobodnog testosterona.

Danas se sve više govori o opstruktivnom apneja sindromu kao jednom od razloga sniženog testosterona gojaznih muškaraca. Hipoksija za vreme faza desaturacija tokom sna i fragmentacija sna su pretpostavljeni razlozi hipoandrogenizma u pacijenata sa OSAS (161,164). Na animalnom modelu, istraživanja o uticaju kontinuirane ili intermitentne hipoksije na polne hormone su nekonkluzivna jer u zavisnosti od studije pokazuju porast (170) smanjenje (171) i nepromenjenu koncentraciju testosterona (172). Na animalnom modelu je pokazano da intermitentna hipoksija u tkivu testisa posredstvom oksidativnog stresa smanjuje motilitet spermatozoida i fertilitet (173). U radu objavljenom 2015. godine je potvrđeno da deprivacija sna dovodi do značajnog smanjenja koncentracije testosterona u odnosu na kontrolnu grupu pacova muškog pola (174).

Istraživanja na humanom modelu takođe pokazuju oprečne rezultate. Objavljena je studija koja navodi da je OSAS u muškaraca srednjih godina udružena sa smanjenom sekrecijom androgena kao posledica centralne hipotalamusne disfunkcije. Smatraju da se ovo dešava kao posledica gojaznosti i starenja, gde su hipoksija i fragmentacija sna dodatni faktori koji doprinose smanjenju pulsatilne sekrecije testosterona u ovih pacijenata (177). Slične zaključke, odnosno da je BMI glavna determinanta, a da su godine i OSAS dodatni razlozi sniženja koncentracije testosterona u muškaraca imaju i studija Molina i saradnika koja je uključila 103 muškarca (288) i studija Canguve-a i saradnika koja je uključila 36 pacijenata (289). Postoje studije koje sugerišu da je BMI odnosno OS primarna determinanta koncentracije testosterona u muškaraca sa OSAS (290,291). Jula 2015 je objavljena studija u kojoj je pokazano da je koncentracija serumskog testosterona, zajedno sa AHI, ODI i EDS prediktor opšteg umora pacijenata sa OSAS, a da je nezavisni prediktor opšteg umora i smanjene aktivnosti u pacijenata sa OSAS. Prethodne studije sugerišu da je umor u pacijenata sa OSAS, osim neposrednog uticaja OSAS, posledica i psihijatrijskih komorbiditeta. U ovoj studiji pacijenti nakon obavljenog psihološkog testiranja nisu imali niti anksioznost, niti depresiju, kao niti bilo

koje drugo psihijatrijsko oboljenje. Mana ove studije je mali broj analiziranih pacijenata, odnosno po 15 pacijenata u studijskoj OSAS grupi i u kontrolnoj grupi bez OSAS. Drugo ograničenje je što nije obavljena stroga analiza u smislu isključenja uticaja BMI i godina. Međutim obe grupe pacijenata sa gojaznošću prvog stepena se nisu statistički razlikovale u godinama niti u vrednostima BMI, što smanjuje mogućnost da su godine i BMI faktori od uticaja na rezultate ove studije. (292).

Povezanost hipoksije i niskog testosterona u muškaraca je zapaženo još pre 35 godina, kada je pokazano da je u pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća erektilna disfunkcija i niska koncentracija testosterona u korelaciji sa stepenom arterijske hipoksemije u ovih osoba (293,294). Par godina kasnije isti rezultati su dobijeni i kod pacijenata sa plućnom fibrozom (295), plućnim srcem (296) i Pikvikovim sindromom (297). Kouchiyama i saradnici su na 24 pacijenata, pokazali da veća noćna desaturacija krvi kiseonikom u muškaraca dovodi do remećenja cirkadijalnog ritma sekrecije testosterona (298). Luboshitzky i saradnici su pokazali da u muškaraca isprekidan san, smanjuje amplitudu porasta koncentracije testosterona tokom noći (176). Isti autor je u drugom istraživanju pokazao da je u pacijenata sa OSAS srednja vrednost jutarnjeg testosterona niža u odnosu na zdrave muškarce mlađih i srednjih godina (164,177). Luboshitzky i saradnici 2002 godine, su objavili studiju sa 10 OSAS pacijenata i 5 pacijenata kontrolne grupe bez OSAS uglavnom prekomerne TT ili sa gojaznošću I stepena, koji se nisu značajno razlikovali u godinama, a niti u vrednosti BMI. Svim pacijentima je kompletnom polisomnografijom praćen EEG i parametri OSAS tokom sna, a istovremeno svakih 20 minuta im je rađeno uzorkovanje krvi za određivanje vrednosti polnih hormona. Detaljnom analizom su pokazali da je isprekidan san, a u manjem stepenu hipoksija za vreme faze desaturacije u toku sna, verovatni razlog centralno snižene produkcije testosterona u pacijenata sa OSAS (176). Gambineri i saradnici 2003. godine, su objavili studiju koja je uključila 15 ekstremno gojaznih pacijenata sa OSAS, dokazano portabilnim polisomnografom i 15 gojaznih pacijenata koji na osnovu EDS nisu imali OSAS. Pokazali su da je hipoksija za vreme desaturacionih faza tokom sna ekstremno gojaznih pacijenata, glavni razlog smanjenja koncentracije jutarnjeg slobodnog i ukupnog testosterona nezavisno od BMI i OS, kao što je pokazano i u našoj studiji (299). Tokom 2011. godine su objavljeni rezultati "Utah

Obesity Study”. Ova studija je uključila 89 izrazito gojaznih pacijenata u cilju procene uticaja stepena težine OSAS na nivo testosterona. Kao i u našoj studiji koja je imala nešto manje pacijenata (82 pacijenta), svi muškarci su imali $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$. OSAS je određivana portabilnim monitorom kao i u našoj studiji. OSAS u ”Utah Obesity Study” je imalo 93.3% pacijenata što je bez velike razlike u odnosu na našu studijsku grupu u kojoj je 95.1% pacijenata imalo OSAS. U ovoj studiji je pokazano da je stepen težine svih posmatranih parametara OSAS u značajnoj negativnoj korelaciji sa koncentracijom ne samo ukupnog nego i slobodnog testosterona. Po uklanjanju uticaja godina i BMI-a ostaje značajna negativna korelacija OSAS parametara i koncentracije T i FT (300). Značajnost negativne korelacije parametara OSAS i koncentracije T i FT, a nezavisno od BMI i godina smo i mi pokazali našim istraživanjem. U ”Utah Obesity Study” nisu praćeni parametri metaboličkog sindroma niti insulinska rezistencija. Uvidom u literaturu jedina studija koja je analizirala uporedo stepen težine OSAS, nivo testosterona i neke od parametara MetS (glikemija, HDL, Tg) u uzrazito gojaznih osoba je bila studija objavljena 2003. godine od strane Gambineria i saradnika (299). Posmatrajući grupu gojaznih sa i bez OSAS, pokazali su značajniju pozitivnu korelaciju testosterona i HDL u OSAS grupi. Primenom multiple regresije su pokazali da pacijenti sa sniženom koncentracijom ukupnog testosterona i OSAS imaju značajno niži HDL, odnosno lošiji metabolički profil, nezavisno od BMI i OS (299). U cilju provere navedene hipoteze da li pacijenti sa OSAS i lošijim metaboličkim profilom imaju niže vrednosti testosterona, mi smo uključili u istraživanje MetS kao celinu, indekse insulinske rezistencije, odnosno senzitivnosti (HOMA i OGIS) kao i vrednosti glikemije i insulina u OGTT–u izražene kao AUCgly i AUCins. Da bi smo odgovorili na pitanje koji parametar ili grupa parametara (antropometrijske mere, MetS, insulinska rezistencija i OSAS) utiče na koncentraciju ukupnog i slobodnog testosterona izrazito gojaznih muškaraca koristili smo modele multiple regresione analize. Prvo smo ispitali korelaciju T i FT sa ostalim parametrima kao interkorelacije između prediktora u celom uzorku izrazito gojaznih muškaraca u cilju odluke koji parametri će ući u model linearne regresije. U model su ušli starost, OS, MS (nije statistički značajan ali smo ga za početak uneli zbog cilja ispitivanja), HOMA i AHI. Naši rezultati su pokazali da su osnovni prediktori varijabiliteta koncentracije testosterona OS, AHI i starost, pri čemu je kod ukupnog

testosterona dominantan OS i AHI a kod slobodnog starost i AHI. Pokazali smo da je AHI nezavistan prediktor koncentracije i ukupnog i slobodnog testosterona. Rezultati naše studije nisu pokazali da MetS i insulinska rezistencija imaju dodatni uticaj na koncentraciju testosterona u izrazito gojaznih pacijenata, a da nezavistan uticaj od gojaznosti i starosti ima OSAS. Do sada nije objavljena slična studija koja je istovremeno analizirala MetS kao celinu, insulinsku rezistenciju, OSAS i androgene u izrazito gojaznih muškaraca.

Od 18-tog veka do današnjih dana kreiran je veliki broj različitih dijeta sa svrhom delimičnog ili potpunog gladovanja koje su pokazale manje ili više uspeha (21). Činjenica da postoji više od 1000 dijetetskih režima u naučnoj i u popularnoj literaturi, govori da nema univerzalne dijetete za gubitak i održavanje izgubljene telesne težine (301). Opšte poznato je da VLCD za rezultat ima značajan inicijalni gubitak TT. Od suštinske važnosti je dalja redukcija TT odnosno održavanje izgubljene TT. Brojne su randomizovane studije o efektima primene različitih terapijskih režima u cilju održavanja i daljeg gubitka TT nakon VLCD, kao što je medikamentna terapija gojaznosti, zamena obroka fabričkim formulacijama, dijetete sa niskim sadržajem masti ili ugljenih hidrata, odnosno visokim sadržajem proteina, suplementi, fizička aktivnost, LCD ili LCD i fizička aktivnost (302). U literaturi je malo pažnje posvećeno intermitentnoj primeni VLCD. Rossner i saradnici su uporedili kontinuiranu primenu VLCD tokom 6 nedelja i intermitentnu primenu VLCD 3 puta tokom 2 nedelje u razmacima od po 4 nedelje. Komplijansa i gubitak težine su bili slični u obe grupe nakon 14 i 26 nedelja. Prosečan gubitak TT je bio 0.8kg nedeljno tokom 26 nedelja praćenja (303).

U našem Institutu se režim intermitentne primene VLCD u trajanju od 3 nedelje u bolničkim i LCD uz fizičku aktivnost u kućnim uslovima sprovodi u kontinuitetu od osamdestih godina prošlog veka. Indikacije i kontraindikacije moraju da se ispoštuju (ranije opisane), a pacijenti su sve vreme pod medicinskim nadzorom. Obično se hospitalizuju pacijenti kod kojih ranije pokušane dijetete su bile bez uspeha, kao u našem slučaju. Gubitak kilograma tokom VLCD je značajan, što je velika motivacija i sticanje samopouzdanja za sledeći korak u redukciji telesne težine. Uslov za ponovnu hospitalizaciju je redukcija TT u kućnim uslovima. Cena navedenog kombinovanog programa redukcije telesne težine je niža od cene barijatričke hirurgije, posebno u našoj

zemlji gde je niska cena hospitalnog lečenja uopšte. Može se primeniti kod pacijenata pred planiranu hiruršku intervenciju bilo koje vrste u cilju smanjenja perioperativnog rizika ili kod pacijenata koji su na listi čekanja za barijatrijsku hirurgiju. Barijatrijska hirurgija je mnogo efikasnija u redukciji TT ali je dostupna malom broju pacijenata ne samo u našoj zemlji. U Kanadi, USA i Velikoj Britaniji manje od 1% pacijenata koji ispunjavaju uslove za barijatrijsku hirurgiju uspevaju da je ostvare. U Kanadi ovi pacijenti su na listi čekanja za barijatrijsku hirurgiju u proseku 5 godina (304).

VLCD nije jedina terapija sa rizikom u lečenju gojaznosti. Od strane medicinskih stručnjaka je razmatrana bezbednost i popularnih dijeta sa visokim sadržajem proteina i niskim sadržajem ugljenih hidrata. Svaka medicinska procedura nosi potencijalni rizik za zdravlje. Neželjeni efekti gubitka u TT moraju da budu manji od neželjenih komplikacija gojaznosti (dijabetes i KVB). Na primer, u „Swedish Obese Subjects study“ pokazano je da barijatrijska hirurgija ima rizik od 0,25% za smrtni ishod i rizik od 13% za postoperativne komplikacije (embolija, tromboza, pulmonalne komplikacije). Kratkotrajni rizik je nadjačan dugotrajnim boljitkom odnosno redukcijom kardiovaskularnog rizika. Zato VLCD ima značajno mesto u terapiji gojaznosti (305). Svi pacijenti uključeni u istraživanje tokom tronedeljne VLCD nisu imali značajne neželjene efekte. Sporadično su navodili umor, vrtoglavicu, muku, glad i zatvor. U kućnim uslovima na režimu LCD, promeni načina ishrane uz uvođenje svakodnevne fizičke aktivnosti pacijenti su bili bez tegoba. Niko nije zbog neželjenih efekata isključen iz protokola. Ni kod jednog pacijenta nije registrovana elektrokardiografska promena. Od 82 pacijenta, 53 pacijenta, starosti 43.74 ± 11.20 godina, TT 143.32 ± 19.33 kg, BMI 45.75 ± 5.38 kg/m², su nastavila sa redukcijom telesne težine i u vanbolničkim uslovima, i time ispunili uslov za ponovnu hospitalizaciju, retestiranje i nastavak lečenja. Procenat pacijenata koji su se pravilno (komplijansa) i dovoljno dugo (perzistencija) pridržavali savetovanog režima ishrane i fizičke aktivnosti je 64.6%. Komplijansa za naš terapijski program je negde izneđu vrednosti komplijanse od 53% za dijetu sa niskim sadržajem masti i 67% za dijetu sa niskim sadržajem ugljenih hidrata (306)

Neželjeni efekat intenzivne redukcije TT je gubitak mišićne mase (305). Energetska potrošnja tokom odmora, odnosno bazalnog metabolizma čini 70% ukupne dnevne energetske potrošnje (307,308). Ona je direktno proporcionalna količini

nemasnog tkiva ("lean body mass"=masa nemasnog tkiva=telesna težina-masa masnog tkiva) i BMI-u. Obzirom da gladovanje i polu gladovanje dovode do gubitka mišićne mase (305), insistirali smo na uvođenju svakodnevne fizičke aktivnosti u vanbolničkim uslovima uz LCD, u cilju povećanja ukupne dnevne energetske potrošnje (309,310). Doprinos fizičke aktivnosti povećanju energetske potrošnje tokom bazalnog metabolizma je 5-10% (305,308). Uvođenje fizičke aktivnosti uz promenu načina ishrane, a bez velikog odricanja u količini unete hrane (LCD), doprinosi kod visoko motivisanih pacijenata, daljoj redukciji telesne težine i u kućnim uslovima. Važne su i redovne interhospitalne ambulantne kontrole telesne težine.

U studiji koju su objavili Sacks i saradnici 2009. godine, bilo je uključeno 811 pacijenata. Oni su bili na niskokalorijskoj dijeti sa kalorijskim dnevnim deficitom od 750 kcal, izračunato na osnovu njihove dnevne energetske potrošnje i fizičke aktivnosti. Bili su na 4 različita režima ishrane: dijeta sa niskim sadržajem masti, prosečnim sadržajem proteina i visokim sadržajem ugljenih hidrata, dijeta sa visokim sadržajem proteina, dijeta sa visokim sadržajem masti, dijeta sa niskim sadržajem ugljenih hidrata. Pokazano je da redukcija TT zavisi od energetske unosa a ne i od sastava dijete (da li dominira redukcija masti ili ugljenih hidrata). Gubitak TT je oko 6 kg tokom prvih šest meseci, odnosno oko 7% TT. Kasnije dolazi do porasta težine te je gubitak nakon 12 meseci oko 3.5 kg. Posle 24 meseca redukcione dijete prosečan gubitak telesne težine je oko 4 kg. Samo 15% osoba uspeva da redukuje telesnu težinu za više od 10% početne (311). Na pitanje koja je najbolja dijeta za redukciju TT u odnosu na kalorijsku vrednost ili sastav hranljivih materija, endokrinolog Jonathan Purnell u revijalnom "Nature" 2009. u kratkim crtama navodi: gubitak težine na nisko-kalorijskoj dijeti je osrednji, obično 2-4kg za 2 godine. Visoko masna dijeta uglavnom povećava HDL, dok dijeta sa visokim sadržajem ugljenih hidrata najbolje snižava LDL. Bez obzira na sadržaj hranljivih materija osrednji gubitak u TT smanjuje rizik za KVB i dijabetes (312). Nažalost, dugoročni rezultati redukcije telesne težine nisu ohrabrujući. Intenzivna terapija dijetama sa niskim i veoma niskim kalorijskim unosom dovodi do gubitka 15 do 25% početne telesne težine tokom 3 do 6 meseci. Posle 12 meseci gubitak telesne težine je 8 do 9%, posle 3 godine 7%, a posle 4 godine 5% . Uprkos tome, i ovaj minimalan gubitak telesne težine ima povoljne metaboličke efekte (313).

Tokom redukcione dijete u bolničkim, a zatim i u vanbolničkim uslovima smanjena je TT naših pacijenata u proseku za 24.5kg, t.j. 18%, tokom 5 meseci, što nije direktno uporedivo sa gore navedenim rezultatima zbog drugačije definisanog režima dijete. Elektronskim pretraživanjem medicinskih publikacija nisu nađeni podaci o uticaju slično dizajnirane dijete na MetS, OSAS i androgeni status izrazito gojaznih osoba. Telesna masa naših ispitanika se smanjla sa 143.32 ± 19.33 kg na 117.55 ± 16.79 kg, a indeks telesne mase je smanjen sa 45.75 ± 5.38 kg/m² na 37.58 ± 4.58 kg/m², što je visoko statistički značajno. Objavljeno je da se u prvoj godini nakon hirurškog lečenja gojaznosti gubi 25% od početne TT (što je više nego u našem slučaju), a da se na dijeti tokom godinu dana gubi oko 10% TT, što je manje nego u našem slučaju. Anderson i saradnici su objavili studiju u kojoj je učestvovalo 1531 morbidnih pacijenata, u periodu od 1995-2002. godine tretirani VLCD i niskoenergetskom dijetom uz intezivan bihejvioralni tretman, gde je za 7.5 meseci gubitak TT u ekstremno gojaznih muškaraca bio 22,5%, što je bez značajne razlike u odnosu na naše rezultate (314).

U osnovi većine komorbiditeta gojaznosti je metabolički sindrom. Metabolički sindrom je udružen sa povećanim rizikom za dijabetes i kardiovaskularne bolesti. Prevalencija metaboličkog sindroma se povećava sa povećanjem stepena gojaznosti (315). Osobe sa morbidnom gojaznošću imaju povećan rizik mortaliteta, a najčešći uzroci smrtnog ishoda su kancer, DM tip2 i KVB. Kitahara i saradnici sa Instituta za onkologiju u Betesdi su 2014. godine naparavili analizu 20 prospektivnih studija koje su uključivale 9564 ekstremno gojaznih pacijenata u USA, Švedskoj i Australiji a u cilju evaluacije mortaliteta ovih morbidno gojaznih pacijenata. Zaključak je da pacijenti sa $BMI \geq 40$ kg/m², žive 6.5-13.7 godina kraće nego normalno uhranjene osobe (316), što je u skladu sa prethodno objavljenom studijom da pacijenti sa $BMI \geq 35$ kg/m², imaju za 8-10 godina kraći životni vek u odnosu na osobe normalne TT (317). Prema međunarodnim preporukama za lečenje gojaznosti oni su kandidati za barijatrijsku hirurgiju (46,47,48). Objavljena je studija u US na osnovu podataka The National Weight Control Registry (NWCR), gde longitudinalno praćenje pacijenata od 1994-2006. nije uspelo da potvrdi da je barijatrijska hirurgija superiornija u održavanju izgubljene TT nego konvencionalno lečenje gojaznosti (318).

Veliki je broj publikacija o efektima redukcije telesne težine različitim terapijskim modalitetima. Zajedničko im je da redukcija telesne težine poboljšava sve komponente metaboličkog sindroma i MetS kao celinu (28-48,92,312,313,315), što je pokazano i u ovom istraživanju. Procenat smanjenja MetS redukcijom TT varira od studije do studije u zavisnosti od načina lečenja, dizajna studije i izbora ispitanika. Objavljeno je da se promenom načina života smanjuje učestalost MetS za 35.5% (319) a nakon endoskopske ugradnje implanta koji imitira duodenalojejunalni bajpas i gubitka 20% TT smanjuje se učestalost MetS za 41.7% (320). Pre dijete svi naši pacijenti su imali pozitivnu bar 1 komponentu MetS. Pre redukcije TT svih 5 komponenti MetS je imalo 20.8% pacijenata, a posle redukcije TT 5.7% pacijenata. Smanjila se učestalost MetS za 34% pri redukciji TT za 18% tokom 5 meseci. Manje smanjenje zastupljenosti MetS u naših ispitanika se može objasniti korišćenjem oštrijih kriterijuma za MetS nego u prethodnim studijama (49).

Važna komponenta metaboličkog sindroma je abdominalna (visceralna) gojaznost. U proceni abdominalne gojaznosti koristi se jednostavna antropometrijska mera, obim struka. Abdominalna gojaznost visokog rizika se definiše kao OS>102cm kod muškaraca, a kod žena OS>88cm. Muškarci sa OS>94cm i žene sa OS>80cm imaju veći rizik za razvoj metaboličkih komplikacija (1). IDF i noviji AHA/NHLBI vodič za metabolički sindrom preporučuju vrednost OS≥94cm za muškarce i OS≥80cm za žene kao granične vrednosti za insulinsku rezistenciju i povećan rizik za DM 2 i KVB (49). Svi ispitanici u ovom radu su imali vrednost obima struka veću od navedenih kriterijuma za muškarce, što znači da je 100% pacijenata imalo abdominalnu gojaznost. Masno tkivo prema anatomskoj lokalizaciji se može podeliti na subkutano i visceralno masno tkivo. Merenjem obima struka merimo i potkožno i visceralno abdominalno masno tkivo. Mnoge studije su pokazale jasnu vezu insulinske rezistencije i visceralnog masnog tkiva. Misra i saradnici su pokazali da i potkožno, pre svega posteriorno abdominalno masno tkivo doprinosi insulinskoj rezistenciji. S druge strane Klein i saradnici su pokazali da liposukcija sa značajnom redukcijom potkožnog masnog tkiva ne smanjuje insulinsku rezistenciju. Na eksperimentalnim životinjama operativnim uklanjanjem intraabdominalne visceralne masti smanjuje se i insulinska rezistencija (321). Iako je redukcija TT uslovila veoma značajno smanjenje OS naših ipitanika za 18cm, svi

pacijenti su ostali sa abdominalnom gojaznošću i nakon redukcije TT. U ekstremnoj gojaznosti OS nije pouzdan parameter abdominalne gojaznosti (322). Na žalost u našem istraživanju nismo bili u mogućnosti da koristimo visoko specifične tehnike za procenu rasporeda i procenta masti u telu, kao što su DXA, CT ili NMR. Zbog ovog ograničenja izostala je procena smanjenja količine abdominalne masti i poređenje sa smanjenjem insulinske rezistencije za navedeni stepen gubitka TT i smanjenje OS.

Sa redukcijom TT za 18% u naših izrazito gojaznih muškaraca, veoma značajno se smanjila glikemija našte, insulin bazno, praćeno veoma značajnim smanjenjem HOMA indeksa insulinske rezistencije i visoko značajnim povećanjem OGIS indeksa insulinske senzitivnosti.

U literaturi se navode brojne studije sa različitim vrstama dijeta u kombinaciji sa povećanom fizičkom aktivnošću koje su pokazale da redukcijom TT i promenom načina života kod osoba sa metaboličkim sindromom se smanjuje rizik za razvoj šećerne bolesti, poboljšava se glikoregulacija, povećava insulinska senzitivnost i smanjuje insulinska rezistencija (Diabetes Prevention program, Dietary Approach to stop Hypertension Eating plan, Mediterranean diet, Oslo diet and exercise study, Finnich Diabetes Prevention Trial, Da Qing Trial, Health Professionals' Follow-up Study, the Honolulu Heart Program, Sweden the Malmö Preventive Trial, Finnish prospective Study, MONICA/KORA study, Gothenburg BEDA Study, The Pima Indian Community Study, Oslo Healthy Men Study, The Aerobic Center Longitudinal Study) (323). The British Regional Heart Study je za ciljnu grupu imala 5159 muškaraca starosti 40-59 godina. Pokazano je da je fizička aktivnost u inverznoj korelaciji sa serumskom koncentracijom insulina, čime se delom objašnjava smanjenje incidence dijabetesa tip 2 uvođenjem redovne fizičke aktivnosti (323).

Od 53 pacijenta koja su nastavila učešće u studiji, 15 je imalo DMtip2, 10 je bilo sve vreme na metforminu a 5 samo na dijeti. Pacijentima na metforminu nije rađen OGTT, te se za njih (osim bolje glikoregulacije) ne možemo izjasniti u smislu prisustva/odsustva svih dijagnostičkih kriterijuma za šećernu bolest. Preostalih 5 pacijenata savetovanim režimom ishrane i fizičke aktivnosti je izgubilo sve dijagnostičke kriterijume za šećernu bolest, a 2 od 5 je imalo IFG. Od 38 pacijenata bez šećerne bolesti koji su nastavili učešće u studiji 4 pacijenta je imalo IFG, a 12 IGT pre dijete, a po

redukciji TT nijedan pacijent nije imao IFG, a samo 2 pacijenta je imalo IGT. Po redukciji TT, tokom OGTT-a, sve vrednosti glikemije su se visoko značajno, a vrednosti insulina su se značajno smanjile, što je imalo za rezultat visoko značajno smanjenje površine ispod krive glikemija i insulina tokom OGTT-a.

Postoji veliki broj publikacija koje potvrđuju da je promena načina života i dijeta sa gubitkom TT, okosnica prevencije i terapije DM tip2 u gojaznih osoba (324,325). U “Diabetes Prevention Program” uvođenje najmanje 150 minuta fizičke aktivnosti nedeljno i redukcija TT za 7% u prekomerno uhranjenih osoba sa IGT, tokom 2.8 godina smanjuje incidencu DM tip2 za 58% (326). Tuomilehto i saradnici su takođe pokazali da promena načina ishrane kako kvaliteta tako i kvantiteta uz fizičku aktivnost smanjuje incidencu DM tip2 za 58% tokom 4 godine (327). U suprotnom ako se predijabetes i insulinska rezistencija ne leče ispoljiće se DM tip2 u 11-23% visko rizičnih osoba tokom 2.8-4 godine (326,327). Remisija šećerne bolesti zavisi od nekoliko faktora: dužine trajanja šećerne bolesti, visine HbA1C, primene insulinske terapije i stepena gubitka TT (325). VLCD bi bila efikasna terapijska mera u gubitku TT i u popravljanju glikoregulacije gojaznih pacijenata kako sa predijabetesom tako i sa dijabetesom (324). Gojazne osobe sa DM tip 2 imaju bolju funkciju beta ćelija pankreasa nego mršave osobe sa DM tip2. Ovo je razlog boljeg oporavka beta ćelija pankreasa i remisije DM tip 2 u gojaznih osoba u odnosu na normalno uhranjenje osobe sa ovom bolešću. Pokazano je da VLCD brzo povećava hepatičku insulinsku senzitivnost, za samo 7 dana, a sporije funkciju beta ćelija, za 8 nedelja. VLCD popravlja hepatičku insulinsku senzitivnost i funkciju beta ćelija pankreasa smanjivanjem depoa triglicerida u jetri i pankreasu. Navedeno je u osnovi gubitka dijagnoze DM tip 2 ili predijabetesa (IFG i IGT) nakon higijensko dijetetskog režima i redukcije TT, što je pokazano i našim ispitivanjem (328).

Tačan mehanizam povišenog krvnog pritiska u gojaznosti još uvek nije rasvetljen, a za sada patofiziološki opravdano se navode: hiperinsulinemija, insulinska rezistencija (Insulin je vazodilatator i povećava reapsorpciju natrijuma u bubrežnim kanalićima; u stanju insulinske rezistencije gubi se vazodilatatorni efekat insulina, ali je očuvan efekat pojačane reapsorpcije natrijuma u bubrežima), masne kiseline (mogu direktno da izazivaju relativnu vazokonstrikciju), povećanje volumena tečnosti u gojaznih, hronično oštećenje bubrega, izmenjen renin-angiotenzin-aldosteron sistem, povećana osetljivost na

so, leptin, adipocitokini, povećana aktivnost simpatikusa (329). Opšte je poznato da se redukcijom TT smanjuje i TA. Po redukciji TT za 18%, značajan procenat naših pacijenata, nešto manje od 40% (39.6%) je izgubilo dijagnozu povišenog krvnog pritiska. Procenat pacijenata koji je imao hipertenziju pre redukcione dijete je bio 83.0%, a posle 43.4%.

Rezultati meta-analize randomizovanih studija su pokazali da smanjenje samo 1kg u TT je udruženo sa smanjenjem sistolnog krvnog pritiska za 1.05mmHg, a dijastolnog za 0.92mmHg (330). Sistematskim pregledom Cochran-ove baze podataka nađeno je da smanjenje TT čak i u prekomereno uhranjenih osoba za 3-9%, snižava sistolni i dijastolni krvni pritisak za 3mmHg (331) .

Klinički vodič za identifikaciju, evaluaciju i terapiju prekomerne telesne težine i gojaznosti u odraslih je zasnovan na analizi 76 kliničkih studija gde su praćene promene krvnog pritiska u zavisnosti od redukcije telesne težine. Neosporno je da se sa redukcijom telesne težine smanjuje i krvni pritisak. Osrednji gubitak TT za 5-10% je udružen sa redukcijom, čak i normalizacijom krvnog pritiska, kao i smanjenjem antihipertenzivne terapije. Kontrolisane randomizovane studije o efektima dijete, fizičke aktivnosti i promeni načina života su brojne (Stevens 2001, Whelton 1998, Flechtner–Mors 2000, Tuomilheto 2001, The Finnish Diabetes Prevention Study 2001.) i sve govore u prilog linearne veze redukcije telesne težine i smanjenja vrednosti krvnog pritiska (329). Prva linija terapije povišenog krvnog pritiska kod osoba sa metaboličkim sindromom prema preporukama Evropskog udruženja za hipertenziju je redukcija TT, promena načina života i svakodnevna umerena fizička aktivnost minimalno 30 minuta. (332). Rezultati naše studije su pokazali statistički visoko značajno smanjenje vrednosti i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska nakon redukcije telesne težine kod izrazito gojaznih pacijenata, što je u skladu sa navedenim studijama.

Povišene vrednosti triglicerida u plazmi i smanjena vrednost HDL-a je karakteristika dislipidemije u metaboličkom sindromu (49). Sa povećanjem TT linearno se povećavaju trigliceridi, a smanjuje HDL holesterol (333). Meta-analiza koja je uključila 70 studija je pokazala smanjenje triglicerida za 0.015 mmol/l po kg smanjenja TT. Nakon stabilizacije TT na novim nižim vrednostima dalje smanjenje TT za 1kg povećava HDL za 0.009mmol/l (334). Povećanje HDL za 0.025mmol/l smanjuje

kardiovaskularni rizik za 3% (335). Inverzna korelacija postoji između koncentracije Tg i HDL u plazmi bilo našte ili postprandijalno. Abdominalna gojaznost je udružena sa povećanom koncentracijom Tg i sniženom koncentracijom HDL-a (335-338).

Pokazano je da smanjenje TT dijetom i/ili fizičkom aktivnošću najbolji efekat među lipidnim frakcijama postiže upravo na vrednost Tg i HDL-a (334). U studiji redukcije TT u morbidno gojaznih osoba veoma nisko kalorijskom dijetom, sprovedenoj na "University of Kentucky", gde je gubitak TT po pacijentu bio prosečno 35kg, značajno se smanjila vrednost Tg, a vrednost HDL-a se malo povećala u muškaraca (339). Kroz istoriju je bilo dosta sporenja o vrsti dijetete u postizanju optimalnog lipidnog profila. Ranije preporučena LCD od strane American Heart Association, sa niskim sadržajem masti i visokim sadržajem ugljenih hidrata, povećavavala je nivo Tg i snižavala nivo HDL-a. Međutim, dugotrajni efekat ovakve dijetete na pogoršanje lipidnog profila nakon redukcije TT je minoran. Ipak treba izbegavati dijetete koje smanjuju nivo kardioprotektivnog HDL-a. U tom smislu se savetuje smanjenje unosa zasićenih masti i ugljenih hidrata, a povećanje sadržaja proteina, više proteina soje nego animalnih proteina (340). Kada je napravljeno poređenje 4 vrste dijete različitog sastava: visoko masne, visoko proteinske, visoko ugljeno-hidratne i nisko ugljeno-hidratne, pokazano je da dijetete sa visokim sadržajem masti najviše povećavaju HDL, a sa visokim sadržajem ugljenih hidrata najbolje snižavaju LDL. Međutim sve dijetete koje su za rezultat imale redukciju TT su kao krajnji bilans imali ne samo smanjenje LDL nego i porast HDL holesterola. (312).

Od strane drugih autora je pokazan povoljan efekat fizičke aktivnosti ne samo na sniženje Tg za 0.08mmol/l, nego i na porast „dobrog” HDL-a u proseku za 0.05-0.06mmol/. Minimalna fizička aktivnost koja dovodi do porasta HDL-a je 120 minuta aerobnih vežbi (npr. brzi hod), nedeljno. Obzirom da dijetete dovode uglavnom do smanjenja holesterolola, LDL i Tg a fizička aktivnost do porasta HDL, logična je kombinacija dijetete i fizičke aktivnosti u programu redukcije TT, kao u našem slučaju, a u cilju postizanja optimalnog lipidnog profila (341). Navedeno je pokazano i kritičkom analizom prethodnih studija (342). U našem slučaju, iako nije dostiglo statističku značajnost smanjio se i broj pacijenata koji su imali metabolički loš HDL, t.j. vrednost HDL-a <1.0 mmol, za 11.3%. Ono što je još važnije, intermitentnom primenom VLCD i

LCD uz fizičku aktivnost pri redukciji TT za 24.5kg u naših izrazito gojaznih muškarca visoko statistički značajno se smanjio nivo Tg, ali se visoko statistički značajno povećao nivo HDL-a. Dislipidemija je najvažniji faktor rizika za ishemijsku bolest srca. Dislipidemija se rutinski u kliničkoj praksi leči antihiperlipemicima, koji kao i svi drugi lekovi imaju nuspojave. Promena životnih navika, dijeta i fizička aktivnost sa posledičnom redukcijom TT (342), koja je uz to i bez neželjenih reakcija kao u našem terapijskom modalitetu, utoliko više dobija na kliničkom značaju, jer značajno smanjuju metabolički loše, a povećava metabolički dobre lipidne frakcije, čak i u izrazio gojaznih muškaraca.

U našoj zemlji, povećan interes za opstruktivni “sleep apnea” sindrom pokazuje se u poslednjoj deceniji. Muškarci imaju 2-3 puta veći rizik za razvoj OSAS nego žene (132, 133). Glavni faktor rizika za OSAS je gojaznost, centralnog tipa (112, 131). Povećanje BMI za 6kg/m², četiri puta povećava rizik za razvoj OSAS. (343). Prospektivne studije su takođe pokazale da povećanje TT za 10% tokom 4 godine, šest puta povećava rizik za razvoj OSAS (344). Kombinacija 4 faktora: OV, povišenog TA, posvedočenog hrkanja i “borbe za vazduh” u snu se navodi kao dobar klinički pokazatelj prisustva, odnosno odsustva OSAS. Senzitivnost ovakve kombinacije kliničkih prediktora OSAS je dobra (78-95%), ali je male specifičnosti (41-63%) (128). OV>43cm u muškaraca je faktor rizika za OSAS (345). Rezultati naše studije su pokazali da su pacijenti pre redukcione dijete imali OV 48cm, što i bez uzimanja u obzir drugih prediktivnih faktora već upućuje na prisustvo OSAS kod naših ispitanika. OSAS je prisutna u 71-77% ekstremno gojaznih pacijenata, a u gojaznih pacijenta, koji su na listi čekanja za barijatrijsku hirurgiju, poremećaji disanja vezani za spavanje se nalaze u 88% slučajeva a nekada u svih 100% pacijenata (346,347). Gubitak telesne težine dovodi do povećanja poprečnog preseka lumena gornjih disajnih puteva i smanjenja AHI (112, 131).

Po redukciji TT u naših ispitivanih muškaraca došlo je do značajnog poboljšanja svih parametara OSAS i EDS. Statistički visoko značajno su se smanjili EDS, AHI, ODI, SpO₂<85% i SpO₂<90%. Statistički visoko značajno su se povećali SpO₂avr i SpO₂low. Redukcijom TT za 18%, visoko značajno se smanjio OV naših pacijenata na 44cm, sa sada manjim ali i dalje prisutnim rizikom za OSAS. U prikazanim rezultatima ovog

istraživanja, 94 % naših izrazito gojaznih muškaraca pre redukcione dijete je imalo OSAS, odnosno $AHI \geq 5$. Sa redukcijom TT smanjivala se učestalost težih oblika OSAS, praćeno povećanjem učestalosti pacijenata bez OSAS i sa lakšim oblikom OSAS. Pre redukcije TT, OSAS nije imalo 6%, blagi stepen OSAS je imalo 9%, srednji oblik OSAS 17%, a najteži oblik OSAS 68% pacijenata. Po redukciji TT, bez OSAS je bilo 13% pacijenata, sa blagim oblikom 25%, srednje teškim 34% i teškim oblikom OSAS 28% pacijenata. Redukcija TT za 10%, smanjuje AHI za 26% (267). U našem slučaju pri smanjenju TT za 18%, vrednost AHI se veoma značajno smanjila sa 48 na 24, odnosno za 50% što je u skladu sa navedenim rezultatom.

Finci su 2009. godine prvi objavili randomizovanu studiju o uticaju redukcije TT primenom VLCD na blagi oblik OSAS. Od 627 pacijenata uslove za ulazak u studiju je ispunjavalo 83 pacijenta, a kompletiralo studiju 72 pacijenta. Prvih 12 nedelja pacijenti su bili na VLCD a zatim na balansiranoj restriktivnoj dijeti, svakodnevnoj fizičkoj aktivnosti uz redovne medicinske kontrole. Pacijenti su bili prekomerne TT i gojazni. Nisu uključivali ekstremno gojazne pacijente. Uslov je bio da svi pacijenti pre redukcione dijete imaju isključivo blagi oblik OSAS. Nakon godinu dana i gubitka u proseku oko 11 kg, postignuto je smanjenje AHI za 40%, čime je pokazano da redukcija TT i promena načina života može biti jedina terapijska opcija kod većine pacijenata sa blagim oblikom OSAS (348).

Značaj i korist gubitka TT u terapiji OSAS je bila prepoznata pre više od 30 godina. Većina studija se zasnivala na praćenju efekata redukcije TT na OSAS umereno gojaznih, a manje ekstremno gojaznih pacijenata primenom VLCD i LCD, kao i na OSAS morbidno gojaznih pacijenata nakon barijatrijske hirurgije. Nakon sprovedene dijete u proseku se gubilo 3.42-19.05% BMI, a AHI se smanjivao za 23.58-97.47%. Prosečan broj pacijenata kojima je praćena promena AHI nakon redukcije TT higijensko-dijetetskim režimom je bio 25, osim najveće studije Foster i saradnika iz 2009.godine koja je uključila 125 pacijenata.. U našoj studiji 53 pacijenta je higijensko dijetetskim režimom uz fizičku aktivnost imalo značajno smanjenje BMI za 19.4% praćeno smanjenjem AHI za 50%. Rezultati jednog broja studija kako randomizovanih tako i nerandomizovanih o efektima redukcije TT na OSAS su prikazani u Tabeli 44 i 45 (135, 349).

Tabela 44. Studije o efektima redukcije TT dijetom na OSAS gojaznih pacijenata
(Prerađeno prema: Ashrafian H. et al. *Obes Surg.* 2015;25(7):1239-50.)

Studija	Metoda	N	BMI	Praćenje meseći	Smanjenje BMI		Smanjenje AHI	
					kg/m ²	%	N	%
Smith 1985.	Dijeta	15	NA	5	NA	NA	25.8	46.91
Pasquali 1990.	Dijeta	23	37.5	3-14	6.6	17.6	33.5	50.37
Rajala 1991.	Dijeta	8	50.7	NA	6.6	13.02	14.12	30.86
Schwartz 1991.	Dijeta	13	42.0	16	7.3	17.38	52.8	63.38
Suratt 1992.	VLCD	8	NA	1-24	8.0	19.05	28.0	31.11
Kiselak 1993.	Dijeta	14	54.88	4.5-5	NA	NA	16.6	97.47
Nahmias 1993.	Dijeta	24	NA	5-19	NA	NA	39.0	69.03
Nosedá 1996.	Dijeta	39	NA	12	NA	NA	16.2	24.36
Kansanen 1998.	VLCD	15	38.1	3	3.0	7.87	11.0	37.93
Sampol 1998.	Dijeta+vežbe	24	32.8	94.3	2.0	6.1	17.9	40.4
Kajaste 2004.	VLCD	31	44.0	24	4.0	9.1	19.0	37.25
Komppainen 2008.	VLCD+lifestyle	52	33.0	3	NA	NA	3.0	27.27
Verhulst 2009.	Dijeta	21	NA	5	NA	NA	1.9	50.0
Barnes 2009.	VLCD+lifestyle	10	36.1	4	6.0	16.62	6.3	25.61
Johansson 2009.	VLCD	30	34.4	2.2	5.7	16.56	25.0	67.56
Foster 2009.	VLCD+lifestyle	125	36.8	12	3.8	10.32	5.4	23.58
Nerfeldt 2010.	Dijeta	23	40.0	24	5.0	12.5	15.0	34.88
Tuomilehto 2010.	VLCD+lifestyle	35	33.4	24	2.5	7.48	4.6	46.0
Dixon 2012.	Dijeta	30	43.8	24	1.5	3.42	14.0	24.47
Fredheim 2013.	Dijeta	40	43.9	12	4.2	9.57	8.8	40.36
Pahkala 2014.	Dijeta+vežbe	19	33.0	12	3.6	10.9	4.0	40.0
Papandreou 2012.	Dijeta	20	35.26	6	3.23	9.16	15.55	29.67

N-broj pacijenata, NA-nema podataka

Nakon barijatrijske hirurgije prosečno se smanjivao BMI za 12.90-37.06%, a AHI za 38.6-98.2% u odnosu na bazne vrednosti (Tabela 45). Prosečan broj pacijenata kojima je praćena promena AHI nakon redukcije TT barijatrijskom hirurgijom je bio 23, osim najveće studije Haines i saradnika iz 2007. godine koja je uključila 101 pacijenta.

Tabela 45. Studije o efektima redukcije TT barijatrijom na OSAS gojaznih pacijenata (Prerađeno prema: Ashrafian H. et al. *Obes Surg.* 2015;25(7):1239-50.)

Studija	N	BMI	Praćenje meseći	Smanjnje BMI		Smanjnaje AHI	
				kg/m ²	%	N	%
Harman 1982.	4	NA	4-24	NA	NA	76.6	98.2
Peiser 1984.	15	NA	4-8	NA	NA	66.9	81.68
Charuz 1987.	46	NA	6	NA	NA	22.7	38.6
Rubinstein 1988	12	41.0	NA	9	21.95	43	75.43
Summers 1990.	1	54.0	4	17	31.48	35	87.5
Rajala 1991.	3	52.2	NA	18	34.5	39.34	88.06
Charuzi 1992.	47	NA	10.65	NA	NA	52.8	86.84
Sugerman 1992.	40	58.0	54	19	32.76	38	67.86
Pillar 1994.	14	45.0	4.5	12	26.67	29	72.5
Pillar 1994.	14	45.0	90	10	22.22	16	40.0
Scheuller 2001.	15	NA	12-144	NA	NA	85.6	88.34
Rasheid 2003.	11	62.0	3-21	22	35.48	33	58.93
Guardiano 2003.	8	49.0	28	15	30.61	41	74.54
Valencia-Flores 2004.	29	56.5	13.7	17.3	30.62	40	74.49
Busetto 2005.	17	55.8	6	7.2	12.9	45.3	76.39
Dixon 2005.	25	52.7	18	15.5	29.41	48.2	78.25
Poitou 2006.	35	51.3	12	11.4	22.22	14.8	60.41
Haines 2007.	101	56.0	6-42	18	32.14	36	70.59
Marti-Valeri 2007.	30	56.53	12	14.41	25.49	46.14	72.56
Lettieri 2008.	24	51.0	12	18.9	37.06	23.4	48.85
Rao 2009.	46	45.2	12-20	15.2	33.63	24.93	65.42
Pallayova 2011.	23	52.3	12	16.6	31.74	35.5	77.85
Dixon 2012.	30	46.3	24	9.7	20.95	25.5	39.23
Fredheim 2013.	44	47.5	12	14	29.47	21.6	73.72

N-broj pacijenata, NA-nema podataka

Sve studije su pokazale da sa gubitkom TT se smanjuje i OSAS, a u zavisnosti od procenta izgubljenih kilograma. Namera ovog rada nije bila da dokažemo da je redukcija TT terapija izbora OSAS, nego da pokažemo da je neophodna prateća terapijska mera u lečenju opstruktivnog apneja sindroma u izrazito gojaznih pacijenata.

Pisani Hipokratovi zapisi o negativnim efektima gojaznosti na fertilitet muškaraca datiraju još od pre nove ere (212). O istim zapažanjima u 10-tom veku, piše i Persijski lekar i naučnik, Avicenna u medicinskoj enciklopediji „The Canon of Medicine“. Sve do današnjih dana, navedena problematika je bila naučno zapostavljena. Danas, sa povećanjem prevalencije gojaznosti, fertilitet gojaznih muškaraca je u žiži naučnih istraživanja (350).

Prva linija terapije hipoandrogenizma gojaznih muškaraca je redukcija telesne težine, odnosno terapija gojaznosti (158,205). Sa redukcijom TT za 18% u naših izrazito gojaznih muškarca visoko statistički značajno se povećala koncentracija T za 5.22nmol/l, ali i koncentracija FT za 107.75pmol/l. Procenat pacijenata sa koncentracijom serumskog testosterona <11mmol/l u našoj studiji je bilo 43% pre redukcione dijetete, a 19% nakon redukcije TT za 18%. Koncentraciju FT <220pmol/l je imalo 6% naših izrazito gojaznih muškaraca, a nakon redukcije TT samo 2%. U literaturi većina objavljenih studija pokazuje da redukcija TT bilo nehirurškim ili hirurškim putem u gojaznih muškaraca, značajno povećava koncentraciju i T i FT (158,185). Ipak, objavljeno je nekoliko studija koje ne pokazuju statistički značajan porast koncentracije T, odnosno FT nakon sprovedene dijetete i/ili fizičke aktivnosti (351-354). U navedenim studijama koje nisu pokazale značajan porast androgena, pacijenti su znatno kraće bili na dijeti i imali su značajno manji gubitak TT u odnosu na naše ispitivane muškarce, što je od suštine važnosti u tumačenju rezultata.

Veliki broj opservacionih studija i manji broj randomizovanih studija nedvosmisleno pokazuju da redukcija TT dijetom (Stanik et al. 1981. (187), Hoffer et al. 1986. (355), Pasquali et al 1988. (356), Strain et al 1988. (357), Kaukua et al. 2003. (188), Niskanen et al.2004. (186), Heufelder et al. 2009. (358), Khoo et al. 2010. (189)) (Tabela 46) ili hirurškim putem (Bastounis et al. 1998 (359), Globerman et al. 2005 (196), Hammoud et al. 2009 (193), Omana et al. 2009 (194), Reis et al. 2010 (192), Botella et al. 2013 (360), Facchiano et al. 2013 (197), Pellitero et al. 2012 (195), Woodard et al. 2012 (361)) (Tabela 47) je praćena statistički značajnim povećanjem koncentracije i ukupnog i slobodnog testosterona (158).

Tabela 46. Studije o efektima redukcije TT dijetom na promenu T i FT u gojaznih muškaraca (Prerađeno prema: Corona G. et al. Eur J Endocrinol. 2013;168(6):829-43.)

Studija	Zemlja	Metoda	BMI	Praćenje meseci	ΔT nmol/l	ΔFT pmol/l
Stanik 1981.	SAD	LCD	-	2	4.66*	-
Hoffer 1986	SAD	LCD	33.1	1	3.43*	-
Pasquali 1988.	SAD	LCD	43.4±6.3	2.5	4.01*	-
Strain 1988.	SAD	LCD	-	15	4.5*	-
Kaukua 2003.	Finska	LCD	39.3±3.3	2.5	2.8*	48*
Niskanen 2004.	Finska	LCD	36.1±3.8	2	4.5*	32*
Hufelder 2009.	Nemačka	LCD	32.5±2.4	12	0.8*	-
Khoo 2010.	Australija	LCD	34.4±4.0	2	2.22*	8.53

ΔT -promena ukupnog testosterona, ΔFT -promena slobodnog testosterona, * za $p < 0.05$

Tabela 47. Studije o efektima redukcije TT barijatrijom na promenu T i FT u gojaznih muškaraca (Prerađeno prema: Corona G. et al. Eur J Endocrinol. 2013;168(6):829-43.)

Studija	Zemlja	Metoda	BMI	Praćenje meseci	ΔT nmol/l	ΔFT pmol/l
Bastounis 1998.	Grčka	BS	57.1±7.4	12	4.01*	-
Globerman 2005.	Izrael	BS	44.3±6.8	11	7.8*	-
Alagna 2006.	Italija	BS	47.3	12	21.63*	-
Hammoud 2009.	SAD	BS	46.2±7.2	24	11.92*	154.49*
Omana 2009.	SAD	BS	48.3	12	10.48*	139.48*
Reis 2009.	Brazil	BS	55.7±7.8	24	12.34*	-
Botella 2013.	Španija	BS	47.1±6.0	6	8.14*	79.89*
Facchiano 2012.	Italija	BS	45.7±6.3	6	5.8*	46*
Pellitero 2012.	Španija	BS	50.3±6.1	12	10.19*	124.46*
Woodard 2012.	SAD	BS	48.2±12.0	12	8.95*	-

ΔT -promena ukupnog testosterona, ΔFT -promena slobodnog testosterona, * za $p < 0.05$

Meta analiza Corone i sardnika iz 2013. godine, koja je uključila i opservacione i randomizovane studije sa praćenjem efekta redukcije TT na androgeni status gojaznih

muškaraca je nedvosmisleno pokazala da smanjenje TT bilo primenom LCD ili barijatrijske hirurgije za rezultat ima značajan porast koncentracije T i FT. Porast koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona je veći sa većim gubitkom TT (158).

Značajno se smanjila koncentracija estradiola u krvi ispitivanih gojaznih muškaraca po redukciji TT i smanjenju BMI za 18%, što je pokazano i u rezultatima prethodno objavljenih studija (186,187,193,195,359,360), kao i rezultatima meta analize Corone i saradnika (158). Značajno se povećala koncentracija SHBG u krvi ispitivanih gojaznih muškaraca po redukciji TT za 18%, što je u skladu sa rezultatima prethodno objavljenih studija (186,188,189,193-195,197,357,359,360), kao i rezultatima meta analize Corone i saradnika (158). Često, koncentracija gonadotropina gojaznih osoba nije promenjena, jer paralelni uticaj negativnom povratnom spregom, povećane koncentracije estrogena i smanjene koncentracije testosterona, održava nepromenu sekreciju gonadotropina.

Novije studije pokazuju ili nepromenjenju, ili smanjenu koncentraciju gonadotropina naročito u izrazito gojaznih muškaraca (165). Malo je studija koje su pratile efekte redukcije TT bilo konvencionalnim bilo hirurškim putem na promenu koncentracije gonadotropina. Porast koncentracije FSH kao i porast koncentracije LH u naših ispitanika, za navedeni stepen redukcije TT, statistički nije bio značajan. Nepromenjena koncentracija gonadotropina je pokazana i nakon redukcije TT primenom VLCD (Pasquali et al. 1988. (356), Strain et al. 1988. (357)) kao i primenom barijatrijske hirurgije (Globerman et al. 2005. (196), Pellitero et al. 2012. (195), Botella et al. 2013. (360)). S druge strane postoje studije gde je pokazan značajan porast koncentracije gonadotropina, tačnije LH nakon redukcije TT hirurškim putem (Facchiano et al. 2013. (197), Alagna et al. 2006. (362), Mihalca et al. (363)). Meta analizom Corone i saradnika svih do tada objavljenih studija o efektima redukcije TT na polne hormone, krajnji rezultat je bio porast koncentracije gonadotropina (158). Naši rezultati nisu pokazali promenu koncentracije gonadotropina po redukciji TT za 18% u izrazito gojaznih muškaraca. Postoje 2 objašnjenja. Moguće je da naši ispitanici inicijalno nisu imali smanjenju koncentraciju FSH i LH u odnosu na normalno uhranjenje muškarce iste starosne dobi. Nismo imali kontrolnu grupu i to ne možemo da dokažemo. Drugo, moguće je da bi dalji gubitak TT pokazao statističku značajnost porasta gonadotropina

kao što je pokazano u prethodno navedenim studijama nakon barijatrijskog lečenja gojaznih pacijenta. Dalje praćenje naših ispitanika i nastavak redukcije TT će razrešiti ovu dilemu.

Nema značajne korelacije između promene koncentracije polnih hormona i promene parametara MetS, promene MetS kao celine, promene insulinske rezistencije/senzitivnosti sa redukcijom TT, što praktično znači da su njihove promene određene promenom TT bez dodatnog međusobnog uticaja. O uticaju redukcije TT na MetS, insulinsku rezistenciju/senzitivnost, kao i na polne hormone je već diskutovano u prethodnom poglavlju.

Po ukklanjanju uticaja promene BMI i godina, jedina stitistički značajna je bila korelacija promene SpO₂avr i promene dijastolnog krvnog pritiska. Navedeno praktično znači da na smanjenje dijastolnog krvnog pritiska osim uticaja godina i smanjenja BMI-a, higijensko dijetetskim režimom, dodatan nezavistan uticaj ima poboljšanje OSAS, tačnije povećanje srednje koncentracije kiseonika u krvi muškaraca tokom sna. Naučna je činjenica da je OSAS udružena sa hipertenzijom (251). Smatra se da 50 % pacijenata sa OSAS ima HTA, 37%-56% pacijenata sa HTA ima OSAS (364). Mada se OSAS i HTA javljaju udruženo sa gojaznošću, dokazana je njihova pozitivna korelacija nezavisno od BMI u “Wisconsin Sleep Cohort Study” odnosno od drugih komorbiditeta kako u pomenutoj “Wisconsin Sleep Cohort Study” tako i u „Sleep Heart Health Study“ (252,364). Osobe sa AHI >15, imaju 3.2 puta veći rik da imaju HTA nego individue bez OSAS (252). Simpatička aktivacija, povećanjem vaskularne rezistencije dovodi do dijastolne hipertenzije. Hipoksija za vreme faze desturacije tokom sna, aktivira simpatikus, povećava mišićnu kontraktilnost, potencira vazokonstrikciju, što objašnjava dominaciju dijastolne hipertenzije u pacijenata sa OSAS (254-256), pokazano i našim istraživanjem. Hipertenzija u OSAS se karakteriše izostajanjem diurnalnog ritma, odnosno fiziološkog pada krvnog pritiska tokom noći (254-256). OSAS je najčešći komorbiditet u pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom. Rezistentna hipertenzija se definiše kao perzistiranje povećanog krvnog pritiska i pored primene trojne antihipertenzivne terapije uključujući i diuretike, ili kao povišen krvni pritisak koji se može kontrolisati primenom više od 3 vrste antihipertenziva (364). U studiji preseka koja je uključila 422 osobe sa rezistentnom hipertenzijom, 82% pacijenata sa rezistentnom

hipertenzijom je imalo OSAS, od kojih je 55.5% imalo srednje težak ili težak oblik OSAS (364,365). Hiperaktivnost sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pretpostavljeni dodatni mehanizam nastanka rezistentne hipertenzije u OSAS (346).

Zlatni standard terapije OSAS je neinvazivna mehanička ventilacija, odnosno primena CPAP-a (138). Terapija NIMV snižava krvni pritisak u pacijenata sa OSAS (251). Dva su pretpostavljena mehanizma povoljnog terapijskog efekta NIMV na krvni pritisak u pacijenata sa OSAS. Prvo, primena NIMV smanjuje simpatički tonus i drugo, zaustavlja ciklične hipoksemije tokom ponavljanih apneja. Meta analiza objavljena 2015. godine, koja je uključila 794 pacijenta sa OSAS i HTA iz 7 randomizovanih studija, je pokazala da CPAP ima posebnu korist u terapiji rezistentne hipertenzije u pacijenata sa OSAS. CPAP značajno smanjuje krvni pritisak tokom 24h praćenja, ali ne i sistolni krvni pritisak. Smanjenje krvnog pritiska je uglavnom posledica smanjenja krvnog pritiska tokom noći. Između ostalog, pokazano je da je CPAP komplijansa u pozitivnoj korelaciji sa smanjenjem 24h dijastolnog krvnog pritiska. Odnosno bolje lečenje OSAS za rezultat ima bolji dijastolni krvni pritisak u ovih pacijenta (366). Navedeno može objasniti i rezultat naše studije, da povećanje srednje koncentracije kiseonika tokom sna, kao jednog od važnih parametra OSAS, a postignuto redukcijom TT, dovodi do dodatnog smanjenja dijastolnog krvnog pritiska u gojaznih muškaraca, nezavisno od smanjenja BMI-a.

Postavlja se pitanje ako je ovom studijom pokazano da je AHI nezavistan prediktor koncentracije i ukupnog i slobodnog testosterona izrazito gojaznih pacijenata, zašto po redukciji TT, smanjenje AHI ne povećava dodatno koncentraciju androgena nezavisno od uticaja promene BMI-a. Ipak, od svih uradjenih parcijalnih korelacija promene MetS, promene OSAS i promene polnih hormona (po uklanjanju uticaja promene BMI i godina), a koje nisu statistički značajne, najbliži statističkoj značajnosti je koeficijent korelacije promene AHI i promene ukupnog testosterona ($r=0.245$, $p=0.08$). U literaturi nema sličnih studija koje su istraživale nezavisnost, odnosno zavisnot promene AHI i promene androgena sa redukcijom TT. Mogući razlozi nepostizanja statističke značajnosti promene AHI i promene koncentracije testosterona su mali broj ispitanika i nedovoljna redukcija TT, što će pokazati dalje praćenje naših ispitanika po postizanju većeg stepena redukcije TT. Buduća istraživanja, sa postizanjem većeg stepena redukcije

telesne mase u većeg broja ispitivanih gojaznih muškaraca, mogu dati odgovor na ova pitanja.

6. ZAKLJUČCI

1. Najveći broj izrazito gojaznih muškaraca ima OSAS, većina ima MetS, a manji broj pacijenata ima DM tip2 i hipoandrogenizam.
2. Gojaznost je ključna u nastanku OSAS, MetS, DM tip2 i hipoandrogenizma u izrazito gojaznih muškaraca.
3. Pozitivna je korelacija glikemije našte, sistolnog krvnog pritiska, MetS kao celine sa godinama izrazito gojaznih muškaraca.
4. Od antropometrijskih parametara najjaču pozitivnu korelaciju sa parametrima MetS i MetS kao celinom, imaju obim struka i obim vrata izrazito gojaznih muškaraca.
5. Svi antropometrijski parametri, a naročito obim struka i obim vrata značajno koreliraju sa parametrima OSAS izrazito gojaznih muškaraca.
6. Postoji značajna povezanost godina sa OSAS parametrima izrazito gojaznih muškaraca.
7. Gojaznost i starost utiču na povezanost glikemije našte, MetS kao celine, HOMA i OGIS sa parametrima OSAS u izrazito gojaznih muškaraca.
8. Povezanost sistolnog krvnog pritiska sa OSAS parametrima desaturacije krvi kiseonikom, a još više povezanost dijastolnog krvnog pritiska sa OSAS parametrima desaturacije krvi kiseonikom tokom sna u izrazito gojaznih muškaraca postoji i po uklanjanju uticaja gojaznosti i starosti.
9. BMI i antropometrijski parametri centralne gojaznosti, dominantno obim struka, negativno korelišu sa koncentracijom ukupnog i slobodnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca.
10. Postoji značajna negativna korelacija godina i koncentracije slobodnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca.
11. Postoji značajna pozitivna korelacija koncentracije estradiola sa BMI, TT i OK u izrazito gojaznih muškaraca.
12. Sa godinama je viši FSH i SHBG u izrazito gojaznih muškaraca.
13. Gojaznost i starost utiču na negativnu povezanost koncentracije ukupnog testosterona sa glikemijom našte i MetS kao celinom u izrazito gojaznih muškaraca.

14. Gojaznost i starost utiču na negativnu povezanost koncentracije slobodnog testosterona sa glikemijom našte i dijastolnom krvnim pritiskom u izrazito gojaznih muškaraca.

15. Negativna korelacija koncentracije ukupnog testosterona sa vrednošću dijastolnog krvnog pritiska i triglicerida u krvi izrazito izrazito gojaznih muškaraca, postoji i po uklanjanju uticaja gojaznosti i starosti.

16. Povezanost svih parametara OSAS sa koncentracijom ukupnog i slobodnog testosterona, postoji i po uklanjanju uticaja gojaznosti i starosti izrazito gojaznih muškaraca.

17. AHI i obim struka su osnovni prediktori varijabiliteta koncentracije ukupnog testosterona u izrazito izrazito gojaznih muškaraca.

18. AHI i godine su osnovni prediktori varijabiliteta koncentracije slobodnog testosterona u izrazito izrazito gojaznih muškaraca.

19. AHI je nezavisni prediktor koncentracije ukupnog testosterona u izrazito izrazito gojaznih muškaraca.

20. AHI je nezavisni prediktor koncentracije slobodnog testosterona u izrazito izrazito gojaznih muškaraca.

Redukcijom telesne težine za 18% u izrazito izrazito gojaznih muškaraca:

21. Značajno se smanjuje obim vrata.

22. Značajno se smanjuje obim struka .

23. Značajno se smanjuje i sistolni i dijastolni krvni pritisak.

24. Značajno se smanjuje glikemija našte.

25. Značajno se smanjuje nivo triglicerida.

26. Značajno se povećava vrednost HDL-a.

27. Značajno se smanjuje stepen izraženosti metaboličkog sindroma.

28. Značajno se smanjuju sve vrednosti glikemije tokom OGTT-a, što ima za rezultat značajno smanjenje površine ispod krive glikemija tokom OGTT-a.

29. Značajno se smanjuju sve vrednosti insulina tokom OGTT-a, što ima za rezultat značajno smanjenje površine ispod krive insulina tokom OGTT-a.

30. Značajno se smanjuje insulinska rezistencija i poboljšava insulinska senzitivnost.

31. Značajno se smanjuje stepen izraženosti OSAS.

32. Značajno se povećala koncentracija ukupnog i slobodnog testosterona.
33. Značajno se smanjila koncentracija estradiola.
34. Značajno se povećala koncentracija SHBG-a.
35. Ne menja se koncentracija gonadotropina.
36. Povezanost povećanja prosečne saturacije krvi kiseonikom tokom spavanja sa smanjenjem vrednosti dijastolnog krvnog pritiska, a nakon redukcije TT u izrazito gojaznih muškaraca, postoji i po uklanjanju uticaja gojaznosti i starosti.
37. VLCD treba da predstavlja deo programa u lečenju gojaznosti.
38. Fizička aktivnost kao element energetske potrošnje je neizostavan deo konvencionalnog lečenja gojaznosti
39. Kombinovana terapija: VLCD i LCD sa balansiranom restrikcijom unosa hrane, promenom načina života i povećanom svakodnevnom fizičkom aktivnošću bi bila jedna od savetovanih opcija u lečenju gojaznosti.

:

7. LITERATURA

1. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation. WHO Technical Report Series 894, Geneva 2000, 5-15.
2. Keys A, Karvonen N, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972;25:329–43. Reprinted *Int J Epidemiol* 2014; doi:10.1093/ije/dyu058
3. Faerstein E, Winkelstein W Jr. Adolphe Quetelet: Statistician and more. *Am J Epidemiol.* 2012;23:762–63.
4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:i₂
5. Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. En: Bray G, Bouchard C, James WPT, ed. *Handbook of obesity.* New York: Marcek Dekker, 1998;31-40.
6. Heymsfield SB, Lohman T, Wang Z, Going SB. *Human body Composition* Champaign, IL: Human Kinetics Press; 2005.
7. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest.* 2015;125(5):1790-2. doi: 10.1172/JCI81507. [Epub ahead of print]
8. Freedman DS, Ford ES. Are the recent secular increases in the waist circumference of adults independent of changes in BMI? *Am J Clin Nutr.* 2015;101(3):425-31. doi: 10.3945/ajcn.114.094672. [Epub ahead of print]
9. Kawada T, Andou T, Fukumitsu M. Waist circumference, visceral abdominal fat thickness and three components of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2015. pii: S1871-4021(15)00080-6. doi: 10.1016/j.dsx.2015.08.013. [Epub ahead of print]
10. World Health Organisation. *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8–11 December 2008.* 2011. World Health Organisation
11. Fisher ML, Voracek M. The shape of beauty: determinants of female physical attractiveness. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5(2):190–4.
12. Mamtani MR, Kulkarni, HR. Predictive performance of anthropometric indices of central obesity for the risk of type 2 diabetes. *Archives of Medical Research.* 2005;36 581–9.

13. Bener A, Yousafzai MT, Darwish S, Al-Hamaq AO, Nasralla EA, Abdul-Ghani M. Obesity index that better predict metabolic syndrome: body mass index, waist circumference, waist hip ratio, or waist height ratio. *J Obes.* 2013;2013:269038. doi: 10.1155/2013/269038. [Epub ahead of print]
14. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol.* 1996;143(3):228-39.
15. Harris TB, Visser M, Everhart J, Cauley J, Tylavsky F, Fuerst T, Zamboni M, Taaffe D, Resnick HE, Scherzinger A, Nevitt M. Waist circumference and sagittal diameter reflect total body fat better than visceral fat in older men and women. *The Health, Aging and Body Composition Study. Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:462-73.
16. World Health Organisation: Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Fact sheet 437 N. Updated January 2015.
17. Micić D. Gojaznost - nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004.
18. MZRS. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije za 2013. godinu. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2014.
19. Corcelles R, Daigle CR, Schauer P. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Metabolic effects of bariatric surgery. *Eur J Endocrinol.* 2015. pii: EJE-15-0533. [Epub ahead of print]
20. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316:180–186. doi: 10.1016/j.mce.2009.06.007.
21. Wolin KY, Petreli JM. Obesity. Greenwood press, Santa Barbara, California, 2009;1-3.
22. Gilliland CI. Total fasting in the treatment of obesity. *Postgrad Med J.* 1968;44(507):58–61.
23. Cummings S, Parham ES, Strain GW. Position of the American Dietetic-Association weight management. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1145-55.
24. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(8):1283-93.

25. Food and Agriculture Organization, World Health Organization, United Nations University: Energy and Protein Requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Geneva, World Health Org., 1985, p.724
26. Martin K, Wallace P, Rust PF, Garvey WT. Estimation of resting energy expenditure considering effects of race and diabetes status. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1405-11.
27. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Romero E. Prediction equation of resting energy expenditure in an adult Spanish population of obese adult population. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(3):193-6.
28. Weight control Information Network (WIN) of the National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases (NIDDK). Very Low Calorie Diets. National Institutes of Health. August 2008. Available at: http://win.niddk.nih.gov/publications/low_calorie.htm. Accessed 27 September, 2015.
29. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(8):1283-93.
30. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A Randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *N Engl J Med* 2003;348:2074-81.
31. Dietitians in Obesity Management UK. Position statement on very low energy diets in the management of obesity 2007.
32. Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Johnson TD, Suchard MA, Adler G. Metabolic and weight loss effects of long-term dietary intervention in obese patients: four-year results. *Obes Res*. 2000;8(5):399-402.
33. National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical Guidelines on Identification and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Evidence Report: National Heart Lung and Blood Institute Obesity Education Initiative-Expert Panel on Identification and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, MD: National Institutes of Health NIH Publication, 1998. [Evidence Report no. 98-4083].
34. Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet* 2004;364(9437):897-9.
35. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr., Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk

factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(3):285-93.

36. Zachwieja, JJ. Exercise as treatment for obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:965-88.

37. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, Chrousos GP, Sidossis LS. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism*. 2005;54(11):1472-9.

38. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation* 2005;112(4):505–512.

39. v Masquio DC, de Piano A, Campos RM, Sanches PL, Carnier J, Corgosinho FC, Netto BD, Carvalho-Ferreira JP, Oyama LM, Nascimento CM, de Mello MT, Tufik S, Dâmaso AR. The role of multicomponent therapy in the metabolic syndrome, inflammation and cardiovascular risk in obese adolescents. *Br J Nutr*. 2015;28:113(12):1920-30. doi: 10.1017/S0007114515001129.

40. Fenk S, Fischer M, Strack C, Schmitz G, Loew T, Lahmann C, Baessler A. Successful weight reduction improves left ventricular diastolic function and physical performance in severe obesity. *Int Heart J*. 2015;56(2):196-202. doi: 10.1536/ihj.14-261.

41. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):399-404.

42. Bray GA. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S81-8. doi: 10.1210/jc.2008-1294.

43. Behavioral therapy for management of obesity. Jubbin JJ, Isaac R. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(1): 28–32. doi: 10.4103/2230-8210.91180

44. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, Ryan DH, Still CD; Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):342-62. doi: 10.1210/jc.2014-3415.

45. Micić D, Polovina S, Šumarac-Dumanović M, Kendereški A, Cvijović G, Zorić S, Stamenković-Pejković D, Jeremić D, Gligić A. Lekovi za lečenje gojaznosti. *Acta clinica*. 2014;14(3):100-112.
46. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, Heinberg LJ, Kushner R, Adams TD, Shikora S, Dixon JB, Brethauer S; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013;19(2):337-72. doi:10.4158/EP12437.GL.
47. Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S89-96. doi: 10.1210/jc.2008-1641.
48. Korenkov M, Sauerland S. Clinical update: bariatric surgery. *Lancet*. 2007;370(9604):1988-90.
49. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
50. Lancereux E. Le diabète maigre: ses symptômes, son évolution, son pronostic et son traitement. *Un Med Paris*. 1880;20:205-211.
51. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351-75.
52. Trbojević B. Da li je metabolički sindrom najveća opasnost za ljudsko zdravlje u 21. veku? *Medicinski glasnik* 2009;(32):9-19.

53. Hitzenberger K, Richter-Quittner M. Ein Beitrag zum Stoffwechsel bei der vaskulären Hypertonie. *Wiener Arch Innere Med* 1921;2:189–216.
54. Hitzenberger K. Über den Blutdruck bei Diabetes Mellitus. *Wiener Arch Innere Med* 1921;2:461–466.
55. Kylin E. Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1921;42:873–877.
56. Maranon G. Über Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1922; 43:169–176.
57. Vague J. La différentiation sexuelle. Facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947;55:339–341.
58. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20–34.
59. Haller H. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med.* 1977;32:124-128.
60. Albrink MJ, Krauss RM, Lindgren FT, von der GJ, Pan S, Wood PD. Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in a normal population. *Lipids* 1980;15:668–676.
61. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
62. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989;149(7):1514-20.
63. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14(3): 173–94.
64. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–53.
65. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442–443.

66. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
67. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
68. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):933-9.
69. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29(7):777-822. doi: 10.1210/er.2008-0024.
70. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G; Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens*. 2008;26(10):1891-900. doi: 10.1097/HJH.0b013e328302ca38.
71. Kahn CR, Roth J. Berson, Yalow, and the JCI: the agony and the ecstasy. *J Clin Invest*. 2004;114(8):1051-4.
72. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998;21(2):310-4.
73. Chang L, Chiang SH, Saltiel AR. Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Mol Med*. 2004 Jul-Dec;10(7-12):65-71 Chang L, Chiang SH, Saltiel AR. Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Mol Med*. 2004;10(7-12):65-71.
74. Duvnjak LS. Patofiziologija metaboličkog sindroma. *Medicus* 2004;(13)2:15 – 25.
75. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J Endocrinol*. 2014;220(2):T1-T23. doi: 10.1530/JOE-13-0327.

76. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904.
77. Mueckler MM. The molecular biology of mammalian glucose transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1992;1(1):12-20.
78. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2-3):121-38. doi: 10.1016/j.mam.2012.07.001.
79. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-6.
80. Kashyap SR, DeFronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4:13-19.
81. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawat T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000;105(3):311-20.
82. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(3):281-7.
83. Braun JE, Severson DL. Regulation of the synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase. *Biochem J*. 1992;287 (Pt 2):337-47.
84. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem*. 1980;49:395-420.
85. Diraison F, Beylot M. Role of human liver lipogenesis and reesterification in triglycerides secretion and in FFA reesterification. *Am J Physiol*. 1998;274(2Pt 1):E321-7.
86. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(5):367-77. doi: 10.1038/nrm2391.
87. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Fujita H, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels. *Diabetes*. 2007;56(6):1517-26.
88. Khodabandeloo H, Gorgani-Firuzjaee S, Panahi S, Meshkani R. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction.

Transl Res. 2015 Sep 5. pii: S1931-5244(15)00297-2. doi:10.1016/j.trsl.2015.08.011. [Epub ahead of print].

89. Mittendorfer B. Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(6):535-41. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834ad8b6.

90. Kendereški A, Cvijović G, Zorić S, Stamenković-Pejković D, Jeremić D, Gligić A, Micić D. Metabolički sindrom: savremeni koncept. *Acta clinica.* 2014;14(3):17-36.

91. Šumarac-Dumanović M, Nešković A, Milin-Lazović J, Stamenković-Pejković D, Gligić A, Jeremić D, Cvijović G, Polovina S, Micić D. Epikardijalno masno tkivo i kardiovaskularni rizik u gojaznosti. *Acta clinica.* 2014;14(3):37-48.

91. Julius U, Dittrich M, Pietzsch J. Factors influencing the formation of small dense low-density lipoprotein particles in dependence on the presence of the metabolic syndrome and on the degree of glucose intolerance. *Int J Clin Pract.* 2007;61(11):1798-804.

92. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.

93. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1297-303.

94. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond).* 2001;101(6):671-9.

95. Kryger M. Charles Dickens: impact on medicine and society. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(3):333-8. doi: 10.5664/jcsm.1930.

96. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bicklemann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med,* 1956;21(5):811-818.

97. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. [Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome]. *Rev Neurol (Paris)*. 1965;112(6):568-79.
98. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res*. 1965;18:140-59.
99. Lefant C, Kiley JP: Sleep research: Celebration and opportunity. *Sleep* 1998;21:665-69.
100. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
101. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619. doi: 10.5664/jcsm.2172.
102. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0.
103. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr., Quan SF; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
104. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
105. Trikalinos TA, Lau J. Rockville, MD: AHRQ Technology Assessment Program; U.S. Dept Health Human Services; Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome: modeling different diagnostic strategies.

106. Altalag A, Road J, Wilcox P. Pulmonary function tests in clinical practice. London: Springer, 2009:217-262.
107. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):737-47
108. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2002;360:237-45.
109. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 2007;132(1):325-37.
110. White DP. Sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(1):124-8.
111. White DP. The pathogenesis of obstructive sleep apnea: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;34(1):1-6.
112. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S303-9. doi: 10.2337/dc08-s272.
113. McGinley BM, Schwartz AR, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL, Patil SP. Upper airway neuromuscular compensation during sleep is defective in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105(1):197-205. doi: 10.1152/jappphysiol.01214.2007.
114. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol (1985).* 2007;102(2):547-56.
115. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, Dempsey JA. Apnea-hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1245-50.
116. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(12):2147-65.
117. Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 1995;78(5):1806-15.
118. Onal E, Burrows DL, Hart RH, Lopata M. Induction of periodic breathing during sleep causes upper airway obstruction in humans. *J Appl Physiol.* 1986;61(4):1438-43.

119. Hudgel DW, Chapman KR, Faulks C, Hendricks C. Changes in inspiratory muscle electrical activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135(4):899-906.
120. Warner G, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol.* 1987;62(6):2201-11.
121. Badr MS, Kawak A, Skatrud JB, Morrell MJ, Zahn BR, Babcock MA. Effect of induced hypocapnic hypopnea on upper airway patency in humans during NREM sleep. *Respir Physiol.* 1997;110(1):33-45.
122. Zhou XS, Shahabuddin S, Zahn BR, Babcock MA, Badr MS. Effect of gender on the development of hypocapnic apnea/hypopnea during NREM sleep. *J Appl Physiol.* 2000;89(1):192-9.
123. Tančić-Gajić M. Uticaj stepena redukcije telesne težine na metabolički i opstruktivni "Sleep apnea" sindrom gojaznih osoba. Magistarska teza. Medicinski fakultet, Beograd: Univerzitet u Beogradu, 2010.
124. Punjabi NM, Bandeen-Roche K, Young T. Predictors of objective sleep tendency in the general population. *Sleep.* 2003;26(6):678-83.
125. Benbadis SR, Mascha E, Perry MC, Wolgamuth BR, Smolley LA, Dinner DS. Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. *Ann Intern Med.* 1999;130(4 Pt 1):289-92.
126. Chervin RD, Aldrich MS. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology.* 1999;52(1):125-31.
127. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118(2):372-9.
128. de Sousa AG, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Obes Rev.* 2008;9(4):340-54. doi: 10.1111/j.1467-789X.2008.00478.x.
129. Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, Claman DM. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006;29(7):903-8.
130. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2014;383(9918):736-47. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5.

131. Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(5):1192-5.
132. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4): 285-93. doi: 10.1016/j.pcad.2008.08.001.
133. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360 237–45.
134. Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med.* 2012;23(7):586-93. doi: 10.1016/j.ejim.2012.05.013.
135. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea--clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev.* 2013;17(5):321-9. doi: 10.1016/j.smrv.2012.08.002.
134. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest.* 2010;137(3):711-9. doi: 10.1378/chest.09-0360.
135. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):483-95. doi: 10.1210/jc.2009-1912.
136. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology.* 2012 Feb;17(2):223-36. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02081.x.
137. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):353-64. doi:10.1183/09059180.00003413.
138. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, Coleman J, Friedman L, Kapur V, Owens J, Pancer J, Swick T; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006;29(8):1031-5.
139. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA; Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(2):157-71.

140. Gay PC, Herold DL, Olson EJ. A randomized, double-blind clinical trial comparing continuous positive airway pressure with a novel bilevel pressure system for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2003;26(7):864-9.
141. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 2006;29(2):244-62.
142. Sher AE. Upper airway surgery for obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2002;6(3):195-212.
143. Walker-Engstrom ML, Tegelberg A, Wilhelmsson B, Ringqvist I. 4-year follow-up of treatment with dental appliance or uvulopalatopharyngoplasty in patients with obstructive sleep apnea: a randomized study. *Chest*. 2002;121(3):739-46.
144. Phillips B. Upper airway surgery does not have a major role in the treatment of sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2005;1:241-5.
145. Jockenhovel F, Schubert M. Anatomy and physiology of the testis. In: Jockenhovel F, Schubert M: *Male hypogonadism*. 2nd edition-Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2007;12-27.
146. Winters SJ. Androgens: endocrine physiology and pharmacology. *Lin GC Erinoff Leds. Anabolic Steroid Abuse 1990;113-130* NIDA Monograph 102.
147. Jones TH. Clinical physiology of testosterone. In: Jones TH. *Testosterone deficiency in men*. Oxford: Oxford University Press Inc; 2008:9-23.
148. van Anders SM, Goldey KL, Bell SN. Measurement of testosterone in human sexuality research: methodological considerations. *Arch Sex Behav*. 2014;43(2):231-50. doi: 10.1007/s10508-013-0123-z.
- (2012).
- Hydroxysteroid Dehydrogenases – Localization, Function and Regulation in the Testis, Dehydrogenases, Prof. Rosa Angela Canuto (Ed.), ISBN: 978-953-307-019-3, InTech, DOI: 10.5772/47740.
150. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med*. 2013;10(1):245-84. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02783.x.
151. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):321-9. doi: 10.1111/cen.12086.

152. Yuen EY, Wei J, Yan Z. Estrogen in prefrontal cortex blocks stress-induced cognitive impairments in female rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Aug 28. pii: S0960-0760(15)30060-1. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.08.028.
153. Sanchez-Carbayo M, Mauri M, Alfayate R, Miralles C, Soria F. Elecsys testosterone assay evaluated. *Clin Chem* 1998;44:1744-6.
154. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(2):251-70. doi: 10.1016/j.beem.2010.12.002.
155. Malik RD, Lapin B, Wang CE, Lakeman JC, Helfand BT. Are we testing appropriately for low testosterone?: Characterization of tested men and compliance with current guidelines. *J Sex Med*. 2015;12(1):66-75. doi: 10.1111/jsm.12730.
156. Mazer NA. A novel spreadsheet method for calculating the free serum concentrations of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol, estrone and cortisol: with illustrative examples from male and female populations. *Steroids* 2009;74:512–519.
157. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 316:180–186.
158. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):829–843.
159. Tančić-Gajić M, Vujović S, Ivočić M, Marina L, Arizanović Z, Raković D, Micić D. Testosteron i opstruktivni “sleep” apneja sindrom u gojaznih muškaraca. *Acta clinica*. 2014;14(3):49-58.
160. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–781.
161. Hammoud A, Carrell DT, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW. Updates on the relation of weight excess and reproductive function in men: sleep apnea as a new area of interest. *Asian Journal of Andrology*. 2012;14:77–81.
162. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev*. 2015;16(7):581-606. doi: 10.1111/obr.12282. Epub 2015 May 15.

163. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol*. 2013;217(3):R25-45. doi: 10.1530/JOE-12-0455.
164. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT. Obesity and male reproductive potential. *J Androl* 2006; 27:619–26.
165. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism*. 2013;62:457-478.
166. Clarke H, Dhillon WS, Jayasena CN. Comprehensive Review on Kisspeptin and Its Role in Reproductive Disorders. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(2):124-41. doi: 10.3803/EnM.2015.30.2.124.
167. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011;8(1):272-83. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x.
168. Mammi C, Calanchini M, Antelmi A, Cinti F, Rosano GM, Lenzi A, Caprio M, Fabbri A. Androgens and adipose tissue in males: a complex and reciprocal interplay. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:789653. doi: 10.1155/2012/789653.789653.
169. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004;291:2013-6.
170. Hwang GS, Chen ST, Chen TJ, Wang SW. Effects of hypoxia on testosterone release in rat Leydig cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(5):E1039-45. doi: 10.1152/ajpendo.00010.2009.
171. Liu GL, Yu F, Dai DZ, Zhang GL, Zhang C, Dai Y. Endoplasmic reticulum stress mediating downregulated StAR and 3-beta-HSD and low plasma testosterone caused by hypoxia is attenuated by CPU86017-RS and nifedipine. *J Biomed Sci*. 2012;19:4. doi: 10.1186/1423-0127-19-4.
172. Soukhova-O'Hare GK, Shah ZA, Lei Z, Nozdrachev AD, Rao CV, Gozal D. Erectile dysfunction in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:644–50.
173. Torres M, Laguna-Barraza R, Dalmases M, Calle A, Pericuesta E, Montserrat JM, Navajas D, Gutierrez-Adan A, Farré R. Male fertility is reduced by chronic intermittent

hypoxia mimicking sleep apnea in mice. *Sleep*. 2014;37(11):1757-65. doi: 10.5665/sleep.4166.

174. Alvarenga TA, Hirotsu C, Mazaro-Costa R, Tufik S, Andersen ML. Impairment of male reproductive function after sleep deprivation. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1355-62.e1.doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.002.

175. Oh MM, Kim JW, Jin MH, Kim JJ, Moon du G. Influence of paradoxical sleep deprivation and sleep recovery on testosterone level in rats of different ages. *Asian J Androl*. 2012;14(2):330-4. doi: 10.1038/aja.2011.153.

176. Luboshitzky R, Zabari Z, Shen-Orr Z, Herer P, Lavie P. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1134-9.

177. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res*. 2005;13,780-6.

178. Goh VH, Tong TY. Sleep, sex steroid hormones, sexual activities, and aging in Asian men. *J Androl*. 2010;31(2):131-7. doi: 10.2164/jandrol.109.007856.

179. Loadsman JA, Wilcox I. Is obstructive sleep apnoea a rapid eye movement-predominant phenomenon? *Br J Anaesth*. 2000;85(3):354-8.

180. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, Van Cauter E, Mokhlesi B. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications. *Diabetes Care*. 2014;37(2):355-63. doi: 10.2337/dc13-0933.

181. Andersen ML, Tufik S. The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men: its bidirectional interaction with erectile function. *Sleep Med Rev*. 2008;12(5):365-79. doi: 10.1016/j.smr.2007.12.003.

182. Luboshitzky R., Lavie L., Shen-Orr Z., Lavie P. Pituitary–gonadal function in men with obstructive sleep apnea. The effect of continuous positive airways pressure treatment. *Neuro Endocrinol. Lett*. 2003;24(6): 463–467.

183. Luboshitzky R., Shen-Orr Z., Herer P. Seminal plasma melatonin and gonadal steroids concentrations in normal men. *Arch. Androl*. 2002;48(3): 225–232.

184. Andersen ML, Alvarenga TF, Mazaro-Costa R, Hachul HC, Tufik S. The association of testosterone, sleep, and sexual function in men and women. *Brain Res.* 2011;1416:80–104.
185. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, Tajar A, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Keevil B, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Wu FC; EMAS Group. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):445-55. doi: 10.1530/EJE-12-0890.
186. Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC, de Oliveira LC, Chaim EA, Fregonesi A, Ferreira U. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl.* 2010;33(5):736-44. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.01017.x.
187. Hammud A, Gibson M, Hunt SC, Adams TD, Carrell DT, Kolotkin RL, Meikle AW. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1329-32. doi: 10.1210/jc.2008-1598.
188. Omana J, Tamler R, Strohmayer E, Herron D, Kini S. Sex hormone levels in men undergoing bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2009;209: S22–3.
189. Pellitero S, Olaizola I, Alastrue A, Martínez E, Granada ML, Balibrea JM, Moreno P, Serra A, Navarro-Díaz M, Romero R, Puig-Domingo M. Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012;22(12):1835-42. doi: 10.1007/s11695-012-0734-9.
190. Globerman H, Shen-Orr Z, Karnieli E, Aloni Y, Charuzi I. Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastroplasty. *Endocr Res.* 2005;31(1):17-26.
191. Pritchard J, Després JP, Gagnon J, Tchernof A, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C. Plasma adrenal, gonadal, and conjugated steroids following long-term exercise-induced negative energy balance in identical twins. *Metabolism.* 1999;48(9):1120-7.
192. Facchiano E, Scaringi S, Veltri M, Samavat J, Maggi M, Forti G, Luconi M, Lucchese M. Age as a predictive factor of testosterone improvement in male patients

- after bariatric surgery: preliminary results of a monocentric prospective study. *Obes Surg.* 2013;23(2):167-72. doi: 10.1007/s11695-012-0753-6.
193. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6(3):208-15.
194. Stanik S, Dornfeld LP, Maxwell MH, Viosca SP, Korenman SG. The effect of weight loss on reproductive hormones in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(4):828-32.
195. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res.* 2003;11(6):689-94. Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, Wittert GA. Effects of a low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(9):1396-403. doi: 10.1038/ijo.2010.76.
196. Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, Wittert GA. Effects of a low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(9):1396-403. doi: 10.1038/ijo.2010.76.
197. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1821-6.
198. Fui MN, Dupuis P, Grossmann M. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management. *Asian J Androl.* 2014;16(2):223-31. doi: 10.4103/1008-682X.122365.
199. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J Androl.* 2014;16(2):192-202. doi: 10.4103/1008-682X.122336.
200. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.

201. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
202. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU); European Academy of Andrology (EAA); American Society of Andrology (ASA). Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl.* 2009;30(1):1-9. doi: 10.2164/jandrol.108.006486.
203. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients-2002 update. *Endocr Pract.* 2002;8(6):440-56.
204. Conway AJ, Handelsman DJ, Lording DW, Stuckey B, Zajac JD. Use, misuse and abuse of androgens. The Endocrine Society of Australia consensus guidelines for androgen prescribing. *Med J Aust.* 2000;172(5):220-4. Erratum in: *Med J Aust* 2000;172(7):334.
205. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(4):557-79. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.002.
206. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J Androl.* 2014;16(2):192-202. doi: 10.4103/1008-682X.122336.
207. Seftel AD, Kathrins M, Niederberger C. Critical Update of the 2010 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines for Male Hypogonadism: A Systematic Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(8):1104-15. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.06.002.

208. Stokes VJ, Anderson RA, George JT. How does obesity affect fertility in men - and what are the treatment options? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(5):633-8. doi: 10.1111/cen.12591.
209. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–419.
210. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A modelbased method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2001;24: 539–548.
211. Tai M. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care* 1994;17(2):152–4.
212. Wolin KY, Petrelli JM. Obesity. Greenwood press, Santa Barbara, California, 2009.
213. Vuković RM. Epidemiološke i kliničke karakteristike gojazne dece sa metaboličkim komplikacijama gojaznosti i bez njih. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Beograd: Univerzitet u Beogradu, 2015.
214. Raffaelli M, Sessa L, Mingrone G, Bellantone R. Assessing the obese diabetic patient for bariatric surgery: which candidate do I choose? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:255-62. doi: 10.2147/DMSO.S50659. eCollection 2015.
215. Nguyen T, Lau DC. The obesity epidemic and its impact on hypertension. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):326-33. doi: 10.1016/j.cjca.2012.01.001.
216. Ho ML, Brass SD. Obstructive sleep apnea. *Neurol Int*. 2011;3(3):e15. doi: 10.4081/ni.2011.e15.
217. Rosenthal LD, Dolan DC. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196(5):429-31. doi: 10.1097/NMD.0b013e31816ff3bf.
218. Billington CJ. Measurement of sleep apnea during obesity treatment. *Obes Res*. 2002;10 Suppl 1:38S-41S.
219. Santos-Silva R, Sartori DE, Truksinas V, Truksinas E, Alonso FF, Tufik S, Bittencourt LR. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(5):629-36.

220. Alvarez-Estevéz D, Moret-Bonillo V. Computer-Assisted Diagnosis of the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome: A Review. *Sleep Disord.* 2015;2015:237878. doi: 10.1155/2015/237878.
221. Jennum P, Sjøel A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in a Danish population, age 30-60. *J Sleep Res.* 1992;1(4):240-244.
222. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax.* 1991;46(2):85-90.
223. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 1994;154(19):2219-24.
224. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1311-22. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11.
225. Kent BD, McNicholas WT, Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1343-57. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.11.
226. Briggs MH. Cigarette-smoking and infertility in men. *Med J Aust* 1973;1:616-7.
227. Shaarawy M, Mahmoud KZ. Endocrine profile and semen characteristics in male smokers. *Fertil Steril* 1982;38:255-7.
228. Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, Cauley JA. Cigarette-smoking and serum sex hormones in men. *Am J Epidemiol* 1988;128:796-805.
229. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Mansani R, Cilotti A, Balercia G, Chiarini V, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psychobiological correlates of smoking in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2005;17:527-34.
230. Svartberg J, Jorde R. Endogenous testosterone levels and smoking in men. The fifth Tromso study. *Int J Androl* 2007;30:137-43.
231. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
232. Halmenschlager G, Rossetto S, Lara GM, Rhoden EL. Evaluation of the effects of cigarette smoking on testosterone levels in adult men. *J Sex Med.* 2009;6(6):1763-72. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01227.x.

233. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2341-53. doi: 10.1210/jc.2011-0118.
234. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol.* 2014;220(3):R37-55. doi: 10.1530/JOE-13-0393.
235. Zarotsky V, Huang MY, Carman W, Morgentaler A, Singhal PK, Coffin D, Jones TH. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology.* 2014;2(6):819-34. doi: 10.1111/andr.274.
236. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(6):549-54; quiz 554-5. doi: 10.4065/mcp.2010.0810.
237. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, de Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med.* 2008;66(3):103-9.
238. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, Dandona P. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1186-92. doi: 10.2337/dc09-1649.
239. Razzouk L, Muntner P. Ethnic, gender, and age-related differences in patients with the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11(2):127-32.
240. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report.* 2009 5;(13):1-7.
241. Blood pressure and ageing Elisabete Pinto *Postgrad Med J.* 2007;83(976):109–114. doi: 10.1136/pgmj.2006.048371
242. Kraja AT, Borecki IB, North K, Tang W, Myers RH, Hopkins PN, Arnett D, Corbett J, Adelman A, Province MA. Longitudinal and age trends of metabolic syndrome and its risk factors: the Family Heart Study. *Nutr Metab (Lond).* 2006;3:41.
243. Karakelides H, Irving BA, Short KR, O'Brien P, Nair KS. Age, obesity, and sex effects on insulin sensitivity and skeletal muscle mitochondrial function. *Diabetes.* 2010;59(1):89-97. doi: 10.2337/db09-0591.
244. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB Sr, Levy D, Robins SJ, Meigs JB, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Neck circumference as a novel measure of

- cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3701-10. doi: 10.1210/jc.2009-1779.
245. Liu YF, Chang ST, Lin WS, Hsu JT, Chung CM, Chang JJ, Hung KC, Chen KH, Chang CW, Chen FC, Shih YW, Chu CM. Neck Circumference as a Predictive Indicator of CKD for High Cardiovascular Risk Patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015:745410. doi: 10.1155/2015/745410. Epub 2015 Jul 29.
246. Limpawattana P, Manjavong M, Sopapong R. Can neck circumference predict metabolic syndrome? an experience from a university community. *Endocr Pract.* 2015 Sep 24. [Epub ahead of print]
247. Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res.* 2001;9(8):470-7.
248. Stevens J, McClain JE, Truesdale KP. Selection of measures in epidemiologic studies of the consequences of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 3:S60-6. doi: 10.1038/ijo.2008.88.
249. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 1992;47(2):101-5.
250. Dixon JB, Schachter LM, OBrien PE. Predicting sleep apnea and excessive day sleepiness in the severely obese: indicators for polysomnography. *Chest.* 2003;123(4):1134-41.
251. Thomas JJ, Ren J. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular complications: perception versus knowledge. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012;39(12):995-1003. doi: 10.1111/1440-1681.12024.
252. Palta M, Skatrud J, Young T, Peppard PE. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:1378–84.
253. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: The Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;179:1159–64.
254. Lavie-Nevo K, Pillar G. Evening-morning differences in blood pressure in sleep apnea syndrome: effect of gender. *Am J Hypertens* 2006;9:1064–1069.

255. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, Ormezzano O, Mallion JM, Pepin JL. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005;23:521–527.
256. Lee YJ, Jeong DU. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with higher diastolic blood pressure in men but not in women. *Am J Hypertens*. 2014;27(3):325-30. doi: 10.1093/ajh/hpt280.
257. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479–482.
258. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton GE, Logan AG, Floras JS, Bradley TD. Relationship of systolic BP to obstructive sleep apnea in patients with heart failure. *Chest*. 2003;123(5):1536-43.
259. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:724-731.
260. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):589-98.
261. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, 3rd, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410-3.
262. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol*. 1997;146(8):609-17.
263. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:589-598.

264. Bhasin S, Huang G, Travison TG, Basaria S. Age-Related Changes in the Male Reproductive Axis. 2014 Feb 14. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278998/2262>.
265. Gautier A, Bonnet F, Dubois S, Massart C, Grosheny C, Bachelot A, Aubé C, Balkau B, Ducluzeau PH. Associations between visceral adipose tissue, inflammation and sex steroid concentrations in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):373-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04401.x.
266. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones:the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(1):125-31.
267. Shamim MO, Ali Khan FM, Arshad R. Association between serum total testosterone and Body Mass Index in middle aged healthy men. *Pak J Med Sci*. 2015;31(2):355-9. doi: 10.12669/pjms.312.6130.
268. Svartberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(7):657-63.
269. Bekaert M, Van Nieuwenhove Y, Calders P, Cuvelier CA, Batens AH, Kaufman JM, Ouwens DM, Ruige JB. Determinants of testosterone levels in human male obesity. *Endocrine*. 2015;50(1):202-11. doi: 10.1007/s12020-015-0563-4.
270. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas*. 2012;71(3):248-56. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.12.016.
271. Hagiuda J, Ishikawa H, Furuuchi T, Hanawa Y, Marumo K. Relationship between dyslipidaemia and semen quality and serum sex hormone levels: an infertility study of 167 Japanese patients. *Andrologia*. 2014;46(2):131-5 . doi: 10.1111/and.12057.
272. Kumai T, Tanaka M, Watanabe M, Matsumoto C, Kobayashi S. Possible involvement of androgen in increased norepinephrine synthesis in blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 1994;66:439-44.

273. Cambotti LJ, Cole FE, Gerall AA, Frohlich ED, MacPhee AA. Neonatal gonadal hormones and blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 1984;247(1 Pt):E258–64.
274. Perusquía M, Greenway CD, Perkins LM, Stallone JN. Systemic hypotensive effects of testosterone are androgen structure-specific and neuronal nitric oxide synthase-dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(2):R189-95. doi: 10.1152/ajpregu.00110.2015.
275. Perusquía M, Stallone JN. Do androgens play a beneficial role in the regulation of vascular tone? Nongenomic vascular effects of testosterone metabolites. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(5):H1301-7. doi: 10.1152/ajpheart.00753.2009.
276. Hughes GS, Mathur RS, Margolius HS. Sex steroid hormones are altered in essential hypertension. *J Hypertens* 1989;7:181–7.
277. Svartberg J, von Mühlen D, Schirmer H, BarrettConnor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur. J Endocrinol* 2004;150:65–71.
278. Labropoulos B, Velonakis E, Oekonomakos P, Laskaris J, Katsimades D. Serum sex hormones in patients with coronary disease and their relationship to known factors causing atherosclerosis. *Cardiology* 1982;69:98–103.
279. Torkler S, Wallaschofski H, Baumeister SE, Völzke H, Dörr M, Felix S, Rettig R, Nauck M, Haring R. Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure. *Aging Male*. 2011;14(3):176-82. doi: 10.3109/13685538.2010.529194.
280. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003;24:313–340.
281. Corona G, Mannucci E, Lotti F, Fisher AD, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. Pulse pressure, an index of arterial stiffness, is associated with androgen deficiency and impaired penile blood flow in men with ED. *J Sex Med* 2009;6:285–9.
282. Dobrzycki S, Serwatka W, Nadlewski S, Korecki J, Jackowski R, Paruk J, Ladny JR, Hirnle T. An assessment of correlations between endogenous sex hormone levels and the extensiveness of coronary heart disease and the ejection fraction of the left ventricle in males. *J Med Invest*. 2003;50(3-4):162-9.

283. Sandberg K, Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biol Sex Differ*. 2012;3(1):7. doi: 10.1186/2042-6410-3-7.
284. Rouver WN, Delgado NT, Menezes JB, Santos RL, Moyses MR. Testosterone Replacement Therapy Prevents Alterations of Coronary Vascular Reactivity Caused by Hormone Deficiency Induced by Castration. *PLoS One*. 2015;10(8):e0137111. doi: 10.1371/journal.pone.0137111. eCollection 2015
285. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*. 2003;139(9):761-76.
286. Vartberg J, von Mühlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(1):65-71.
287. Phillips GB, Jing TY, Resnick LM, Barbagallo M, Laragh JH, Sealey JE. Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension. *J Hypertens*. 1993;11(7):699-702.
288. Molina FD, Suman M, Carvalho TB, Piatto VB, Taboga SR, Maniglia JV, Tognola WA. [Evaluation of testosterone serum levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(1):88-95.
289. Canguven O, Salepci B, Albayrak S, Selimoglu A, Balaban M, Bulbul M. Is there a correlation between testosterone levels and the severity of the disease in male patients with obstructive sleep apnea? *Arch Ital Urol Androl*. 2010;82(4):143-7.
290. Barrett-Connor E, Dam TT, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2602-9. doi: 10.1210/jc.2007-2622.
291. Dong JQ, Chen X, Xiao Y, Zhang R, Niu X, Kong WJ. Serum sex hormone levels in different severity of male adult obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in East Asians. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2015;35(4):553-7. doi: 10.1007/s11596-015-1469-3. Epub 2015 Jul 31.
292. Bercea RM, Mihaescu T, Cojocaru C, Bjorvatn B. Fatigue and serum testosterone in obstructive sleep apnea patients. *Clin Respir J*. 2015;9(3):342-9. doi: 10.1111/crj.12150.

293. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Serum testosterone depression associated with hypoxia in respiratory failure. *Clin Sci (Lond)*. 1980;58(1):105-6.
294. Semple Pd'A, Beastall GH, Hume R. Male sexual dysfunction, low serum testosterone and respiratory hypoxia. *British J'ournal of Sexual Medicine* 1980;64:48, 53.
295. Semple Pd'A, Beastall GH, Brown TM, Stirling KW, Mills RJ, Watson WS. Sex hormone suppression and sexual impotence in hypoxic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1984;39:46-51.
296. Semple Pd'A, Watson WS, Beastall GH, Hume R. Endocrine and metabolic studies in unstable cor pulmonale. *Thorax* 1983;38:45-9.
297. Semple PA, Graham A, Malcolm Y, Beastall GH, Watson WS. Hypoxia, depression of testosterone, and impotence in pickwickian syndrome reversed by weight reduction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6448):801-2.
298. Kouchiyama S, Honda Y, Kuriyama T. Influence of nocturnal oxygen desaturation on circadian rhythm of testosterone secretion. *Respiration*. 1990;57(6):359-63.
299. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(6):493-8.
300. Hammoud AO, Walker JM, Gibson M, Cloward TV, Hunt SC, Kolotkin RL, Adams TD, Meikle AW. Sleep apnea, reproductive hormones and quality of sexual life in severely obese men. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(6):1118-23. doi: 10.1038/oby.2010.344.
301. Matarese LE, Pories WJ. Adult weight loss diets: metabolic effects and outcomes. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(6):759-67. doi: 10.1177/0884533614550251.
302. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):14-23. doi: 10.3945/ajcn.113.070052.
303. Rössner S. Intermittent vs continuous VLCD therapy in obesity treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(2):190-2.

304. Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, Hazel M, Birch D, Karmali S, Sharma AM, Manns B, Tonelli M. Bariatric surgery: a systematic review of the clinical and economic evidence. *J Gen Intern Med.* 2011;26(10):1183-94. doi: 10.1007/s11606-011-1721-x.
305. Johnstone AM. Fasting - the ultimate diet? *Obes Rev.* 2007;8(3):211-22.
306. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med.* 2003;348(21):2074-81.
307. DeLany JP, Lovejoy JC. Energy expenditure. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25(4):831-46.
308. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Impact of regional and total body composition and hormones on resting energy expenditure in overweight postmenopausal women. *Metabolism.* 1993;42(12):1588-91.
309. Levine JA, Schleusner SJ, Jensen MD. Energy expenditure of nonexercise activity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(6):1451-4.
310. Kotz CM, Teske JA, Billington CJ. Neuroregulation of nonexercise activity thermogenesis and obesity resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(3):R699-710.
311. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, de Jonge L, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360(9):859-73. doi: 10.1056/NEJMoa0804748.
312. Purnell JQ. Obesity: Calories or content: what is the best weight-loss diet? *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(8):419-20. doi: 10.1038/nrendo.2009.145.
313. Žarković M. Terapija metaboličkog sindroma. *Medicinski glasnik Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor* 2009;14(32):44-50.
314. Anderson JW, Grant L, Gotthelf L, Stifler LT. Weight loss and long-term follow-up of severely obese individuals treated with an intense behavioral program. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(3):488-93.
315. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415-28.

316. Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, Bernstein L, Brotzman M, MacInnis RJ, Moore SC, Robien K, Rosenberg PS, Singh PN, Weiderpass E, Adami HO, Anton-Culver H, Ballard-Barbash R, Buring JE, Freedman DM, Fraser GE, Beane Freeman LE, Gapstur SM, Gaziano JM, Giles GG, Håkansson N, Hoppin JA, Hu FB, Koenig K, Linet MS, Park Y, Patel AV, Purdue MP, Schairer C, Sesso HD, Visvanathan K, White E, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hartge P. Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med.* 2014;11(7):e1001673. doi: 10.1371/journal.pmed.1001673.
317. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
318. Bond DS, Phelan S, Leahey TM, Hill JO, Wing RR. Weight-loss maintenance in successful weight losers: surgical vs non-surgical methods. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(1):173-80. doi: 10.1038/ijo.2008.256.
319. Bo S, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, Forastiere G, Lucia C, Nuti C, Durazzo M, Cassader M, Gentile L, Pagano G. Effectiveness of a lifestyle intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2007;22(12):1695-703.
320. Escalona A, Pimentel F, Sharp A, Becerra P, Slako M, Turiel D, Muñoz R, Bambs C, Guzmán S, Ibáñez L, Gersin K. Weight loss and metabolic improvement in morbidly obese subjects implanted for 1 year with an endoscopic duodenal-jejunal bypass liner. *Ann Surg.* 2012;255(6):1080-5. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825498c4.
321. Fantuzzi G. and Mazzone T. *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*, 2007 Humana Press Totowa, New Jersey.
322. Soverini V, Moscatiello S, Villanova N, Ragni E, Di Domizio S, Marchesini G. Metabolic syndrome and insulin resistance in subjects with morbid obesity. *Obes Surg.* 2010;20(3):295-301. doi: 10.1007/s11695-009-9999-z
323. Gerich JE, Dodis R. Glycemic Control and the Metabolic Syndrome. In Krentz AJ, Wong ND. With an introduction by Scott M.Grundy. *Metabolic Syndrome and*

Cardiovascular Disease Epidemiology, Assessment and Management. Edited by Informa healthcare 2007;145-190.

324. Li Z, Tseng CH, Li Q, Deng ML, Wang M, Heber D. Clinical efficacy of a medically supervised outpatient high-protein, low-calorie diet program is equivalent in prediabetic, diabetic and normoglycemic obese patients. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e105. doi: 10.1038/nutd.2014.1.

325. Ades PA. A lifestyle program of exercise and weight loss is effective in preventing and treating type 2 diabetes mellitus: Why are programs not more available? *Prev Med*. 2015;80:50-2. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.03.014.

326. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.

327. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.

328. Liu C, Li C, Chen J, Liu Y, Cheng Q, Xiang X, Chen G. Effects of a very low-calorie diet on insulin sensitivity and insulin secretion in overweight/obese and lean type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab*. 2015 Oct 1. pii:S1262-3636(15)00121-4. doi: 10.1016/j.diabet.2015.09.003.

329. Pischon T, James D, Douketis JD, Sharma AM. Chapter 8. Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors. In *Pharmacotherapy of Obesity Options and Alternatives*. Keller U, Hofbauer KG, Boss O. Informa Healthcare 2004;155-173.

330. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42(5):878-84.

331. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Grimm R, Cornell J, Summerbell CD, Anagnostelis BB, Brand M. WITHDRAWN: Dieting to reduce body weight for

- controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD000484. doi: 10.1002/14651858.CD000484.pub2.
332. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G; Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens.* 2008;26(10):1891-900. doi: 10.1097/HJH.0b013e328302ca38.
333. Wilson PW, Anderson KM, Harris T, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of change in total cholesterol and HDL-C with age: the Framingham Study. *J Gerontol.* 1994;49(6):M252-7.
334. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(2):320-8.
335. Gotto AM Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J.* 2002;144(6 Suppl):S33-42.
336. Després JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study. *Atherosclerosis.* 2000;153(2):263-72.
337. Després JP. Increasing high-density lipoprotein cholesterol: an update on fenofibrate. *Am J Cardiol.* 2001;88(12A):30N-36N.
338. Després JP, Moorjani S, Tremblay A, Ferland M, Lupien PJ, Nadeau A, Bouchard C. Relation of high plasma triglyceride levels associated with obesity and regional adipose tissue distribution to plasma lipoprotein-lipid composition in premenopausal women. *Clin Invest Med.* 1989;12(6):374-80.
339. Anderson JW, Brinkman VL, Hamilton CC. Weight loss and 2-y follow-up for 80 morbidly obese patients treated with intensive very-low-calorie diet and an education program. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(1 Suppl):244S-246S.
340. Hu G, Lakka TA, Lakka HM, Tuomilehto J. Obesity, Physical Activity, and Nutrition in the Metabolic Syndrome. In Krentz AJ, Wong ND. With an introduction by Scott M.Grundy. *Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease Epidemiology, Assessment and Management.* Edited by Informa healthcare 2007;241-279.

341. Kelly RB. Diet and exercise in the management of hyperlipidemia. *Am Fam Physician*. 2010;81(9):1097-102.
342. Varady KA, Jones PJ. Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels? *J Nutr*. 2005;135(8):1829-35.
343. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
344. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM; Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900.
345. Martinho FL, Tangerina RP, Moura SM, Gregório LC, Tufik S, Bittencourt LR. Systematic head and neck physical examination as a predictor of obstructive sleep apnea in class III obese patients. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(12):1093-7.
346. Salord N, Mayos M, Miralda R, Perez A. Respiratory sleep disturbances in patients undergoing gastric bypass surgery and their relation to metabolic syndrome. *Obes Surg*. 2009;19(1):74-9. doi: 10.1007/s11695-008-9670-0.
347. Goudra BG, Singh PM, Penugonda LC, Speck RM, Sinha AC. Significantly reduced hypoxemic events in morbidly obese patients undergoing gastrointestinal endoscopy: Predictors and practice effect. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014;30(1):71-7. doi: 10.4103/0970-9185.125707.
348. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M; Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(4):320-7. doi: 10.1164/rccm.200805-669OC.
349. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg*. 2015;25(7):1239-50. doi: 10.1007/s11695-014-1533-2.

350. Teerds KJ, de Rooij DG, Keijzer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):667-83. doi: 10.1093/humupd/dmr017.
351. Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC, de Oliveira LC, Chaim EA, Fregonesi A, Ferreira U. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl*. 2010;33(5):736-44. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.01017.x.
352. Leenen R, van der Kooy K, Seidell JC, Deurenberg P, Koppeschaar HP. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(6):1515-20.
353. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Gómez AL, Scheett TP, Kraemer WJ. Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism*. 2002;51(7):864-70.
354. Khoo J, Piantadosi C, Duncan R, Worthley SG, Jenkins A, Noakes M, Worthley MI, Lange K, Wittert GA. Comparing effects of a low-energy diet and a high-protein low-fat diet on sexual and endothelial function, urinary tract symptoms, and inflammation in obese diabetic men. *J Sex Med*. 2011;8(10):2868-75. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02417.x.
355. Hoffer LJ, Beitins IZ, Kyung NH, Bistrrian BR. Effects of severe dietary restriction on male reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62(2):288-92.
356. Pasquali R, Casimirri F, Melchionda N, Fabbri R, Capelli M, Platè L, Patrono D, Balestra V, Barbara L. Weight loss and sex steroid metabolism in massively obese man. *J Endocrinol Invest*. 1988;11:205-10.
357. Strain GW, Zumoff B, Miller LK, Rosner W, Levit C, Kalin M, Hershcopf RJ, Rosenfeld RS. Effect of massive weight loss on hypothalamic-pituitary-gonadal function in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1019-23.
358. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl*. 2009;30(6):726-33. doi: 10.2164/jandrol.108.007005.

359. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Syrigos K, Zbar A, Makri GG, Alexiou D. Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *Eur Surg Res* 1998;30:43-7.
360. Botella-Carretero JI, Balsa JA, Gómez-Martin JM, Peromingo R, Huerta L, Carrasco M, Arrieta F, Zamarron I, Martin-Hidalgo A, Vazquez C. Circulating free testosterone in obese men after bariatric surgery increases in parallel with insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(4):227-32. doi:10.3275/8469.
361. Woodard G, Ahmed S, Podelski V, Hernandez-Boussard T, Presti J Jr, Morton JM. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on testosterone and prostate-specific antigen. *Br J Surg*. 2012;99(5):693-8. doi: 10.1002/bjs.8693.
362. Alagna S, Cossu ML, Gallo P, Tilocca PL, Pileri P, Alagna G, Maninchedda P, Sini AL, Pilo L, Rovasio PP, Noya G, Masala A. Biliopancreatic diversion: long-term effects on gonadal function in severely obese men. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2(2):82-6.
363. Mihalca R, Copăescu C, Sirbu A, Florea S, Martin S, Barbu CG, Fica S. Laparoscopic sleeve gastrectomy improves reproductive hormone levels in morbidly obese males -- a series of 28 cases. *Chirurgia (Bucur)*. 2014;109(2):198-203.
364. Querejeta Roca G, Shah AM. Sleep Disordered Breathing: Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(12):91. doi: 10.1007/s11906-015-0604-7.
365. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1069-78. doi: 10.1093/ajh/hpu023.
366. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(3):215-22. doi: 10.1111/jch.12472.

8. PRILOZI

Prilog A. Epworth-ova skala pospanosti (ESS)

	ne	retko	umereno	Često
1. Da li ste pospani dok sedite i čitate?	0	1	2	3
2. Da li ste pospani dok gledate televiziju?	0	1	2	3
3. Da li ste pospani dok sedite na javnom mestu?	0	1	2	3
4. Da li ste pospani kao putnik u toku jednočasovne vožnje u kolima?	0	1	2	3
5. Da li ste pospani kada ležite popodne i kada okolnosti to dozvole?	0	1	2	3
6. Da li ste pospani dok sedite i razgovarate s nekim?	0	1	2	3
7. Da li ste pospani dok sedite mirno posle obroka bez alkohola?	0	1	2	3
8. Da li ste pospani dok ste u kolima kada na kratko u toku saobraćaja zastanu?	0	1	2	3

Skor:

Ako je skor preterane dnevne pospanosti (skor EDS) veći od 10, test EDS je pozitivan

Prilog B. Protokol studije sa upitnikom

Ime i prezime: _____

Telefon: _____

Adresa: _____

Datum rođenja: _____ Današnji datum: _____

Da li imate bolesti metabolizma ili endokrine bolesti? DA NE

Ako je odgovor Da, navesti koju bolest _____

Da li imate anginu pectoris, srčano popuštanje ili poremećaj srčanog ritma? DA NE

Ako je odgovor Da, navesti koju bolest _____

Da li imate bolesti organa za varenje? DA NE

Ako je odgovor Da, navesti koju bolest _____

Da li imate bolest bubrega DA NE

Ako je odgovor Da, navesti koju bolest _____

Da li imate neurološku ili neuromuskularnu bolest DA NE

Ako je odgovor Da, navesti koju _____

Dali imate malignitet DA NE

Ako je odgovor Da, navesti koju vrstu _____

Da li imate psihijatrijsku bolest DA NE

Ako je odgovor Da, navesti koju bolest _____

Koje lekove sada pijete?

Da li ste pokušali da izgubite u težini? DA NE

Od kada hrčete tokom spavanja? _____ Koliko ste kilograma imali kada ste počeli da hrčete? _____

Puшите li? DA NE

Da li konzumirate alkohol? DA NE

Ako je odgovor Da, da li svakodnevno konzumirate više od ½ l piva, ili čašu vina ili čašicu žestine? DA NE

Pre i nakon redukcije telesne mase (TT) za najmanje 10% u odnosu na početnu po uzimanju kompletne anamneze i fizikalnog pregleda pacijenta određivaće se antropometrijski parametri, uzimaće se uzorci krvi za biohemijske i hormonske analize, radiće se test oralnog opterećenja glukozom (OGTT). Preterana dnevna pospanost će se proceniti primenom Epworth-ovog testa pospanosti. Stepen težine opstruktivnog apneja sindroma (OSAS) će se određivati na osnovu AHI indexa dobijenog iz polisomnografskog nalaza na polisomnogramu Stardust II Sleep Recorder, Alice 4 software.

Krv za biohemijske i hormonske analize biće vađena ujutru, 12-14 časova nakon poslednjeg obroka.

I Antropometrijski parametri

Pre redukcije telesne mase-datum: _____

TV___TT___ BMI___OS___OK___WHR___OV___

Posle redukcije telesne mase- datum: _____

TV___TT___ BMI___OS___OK___WHR___OV___

II Krvni pritisak (TA)-izračunava se kao srednja vrednost 3 uzastopna merenja krvnog pritiska na desnoj ruci u razmaku od 2 minuta

Pre redukcije telesne mase-datum: _____ TA_____

Posle redukcije telesne mase-datum: _____ TA_____

III Biohemijske i hormonske analize

a) Biohemijske analize

	Pre redukcije telesne mase datum: _____	Posle redukcije telesne mase datum: _____
GLIKEMIJA		
HDL		
TRIGLICERIDI		
ALBUMINI		

b) Hormonske analize

	Pre redukcije telesne mase datum:_____	Posle redukcije telesne mase datum:_____
FSH		
LH		
ESTRADIOL		
TESTOSTERON		
SHBG		
free testosterone-FT		

c) OGTT

Pre redukcije TT datum:_____	0	30	60	90	120
Glikemija					
Insulin					
Posle redukcije TT datum:_____	0	30	60	90	120
Glikemija					
Insulin					

IV SLEEP STUDIJA

Pre redukcije TT-datum:_____ Posle redukcije TT-datum:_____

AHI=

AHI=

V EPWORTH-ova SKALA POSPANOSTI

Pre redukcije TT-datum:_____ Posle redukcije TT-datum:_____

EDS=

EDS=

PREPORUKE ZA POSTIZANJE IDEALNE TELESNE TEŽINE

Osnovna pravila ponašanja pri uzimanju obroka

1. Ne uzimati hranu u hodu i usput, već pripremljen obrok staviti na postavljen sto i za obrok odvojiti najmanje 10 minuta.
2. Tokom obroka ne čitati novine, ne gledati televiziju ili se zabavljati na drugi način
3. Ne započeti obrok ukoliko ste veoma gladni, glad utoliti: čašom mlake vode (koju treba piti tokom 5 minuta) ili voćem.
4. Svaki zalogaj žvakati dugo, najmanje 20x .
5. Celokupnu količinu hrane koju ćete pojesti stavite odjednom u tanjir i ne dosipajte tokom jela.
6. Vodu ili drugu tečnost piti uz obrok, što znači „zalivati“ svaki zalogaj hrane, a ne posle jela.
7. Ne spavati posle jela, a ukoliko je odmor potreban to činiti pre jela.

Dan treba početi voćem od 6, 7 ili 8 sati, zavisno od vremena kada ustajete iz kreveta i započinjete svoje aktivnosti. Prvi obrok neka Vam bude voće i tokom prepodneva jedite voće. Količina i vrsta nisu ograničene. Kao zamena i dodatak mogu poslužiti voćni sokovi, ali bez šećera. Ukoliko ne podnosite sveže voće možete pripremiti voće u vidu kompota (obariti samo 1 minut), ili možete pripremiti pahuljice od žitarica tokom prethodne večeri (4 supene kašike pahuljica potopiti u 2dcl vode da odstoje preko noći). Ako zapazite da Vam samo voće ne prija, uzmite 150 g mladog sira sa voćem.

U 12h dozvoljeno je pojesti oko 2 šnite po mogućstvu crnog hleba, premazanog margarinom ili nekim od premaza koji ne sadrže mast. Ne preporučuju se prevreo kajmak, pavlaka, majonez i sl. Preko premaza dodati povrće: krastavac, paradajz, papriku, ajvar, turšiju ili neku drugu vrstu povrća.

Glavni obrok je RUČAK, POSLE 14H.

Kombinovanje sastojaka hrane je jedan od najbitnijih elemenata ovog načina ishrane. Drugim rečima, izuzetno je važna pravilna kombinacija hrane. Dozvoljena je kombinacija belančevina i povrća ili skroba i povrća, ali ne skroba i belančevina u isto vreme. To znači kombinovati meso sa: svežim povrćem ili kratko obarenim lisnatim povrćem (kupus, kelj, blitva, spanać, karfiol). Meso može biti pripremljeno u svakom

obliku ali ne kao pohovano. Hranljive materije koje sadrže pretežno skrob: pirinač, krompir, pasulj ili grašak, treba jesti uz salatu i eventualni dodatak hleba, ali bez mesa, jaja ili mlečnih proizvoda.

Tri sata posle glavnog obroka dozvoljeno je uzeti desert ali nikako odmah posle istog. Mleko i mlečne proizvode, treba uzimati kao samostalan obrok, najbolje oko 20h. Posle 21h hranu ne uzimati ni u kakvom obliku. Isključivo piti tečnosti, razne vrste nezaslađenih napitaka (gorak čaj, kisela voda i slično).

Ovaj način ishrane ne isključuje upotrebu alkohola, ali je važan izbor pića u zavisnosti od vrste hrane koja je prethodno uzeta. To znači ako je obrok sastavljen iz belančevina (meso, sirevi uz povrće i salate) dozvoljeno je vino koje treba piti uz obrok, a ne posle njega. Uz namirnice sa skrobom po gornjem principu dozvoljeno je pivo.

Efekti ovog načina ishrane osećaju se već posle nedelju dana (smanjenje pospanosti i izraženija vitalnost).

Ako se uz ovaj način ishrane uvede i brzi hod, moguće je redukovati telesnu težinu za 4kg mesečno.

Hodanje treba započeti (zavisno od kondicione sposobnosti) u trajanju od 5-10minuta ili više. Trend daljeg produženja vremena zavisi od toga pri kojoj ste aktivnosti imali puls u dozvoljenom opsegu. Vreme produžavajte onda kada olako podnosite aktivnost sa dozvoljenom brzinom pulsa.

U tablici su date vrednosti dozvoljene brzine pulsa u odnosu na godine starosti tokom fizičke aktivnosti. Vaš zadatak je da se konsultujete sa doktorom i da naučite kako da izmerite brzinu pulsa.

Starost	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
Puls/min	115-145	110-140	105-130	100-125	95-115

**POŠTUJTE PRAVILO: OSLUŠNI SVOJE TELO I SAVLADAJ SVOJU
PRETERANU ŽELJU DA REZULTAT POSTIGNEŠ PREKO NOCI, odnosno ZA
KRATKO VREME!**

KILOGRAME STE DUGO SLAGALI, TREBA POLAKO DA IH GUBITE!

(Autor: Prof. Dr Milka Drezgić (123))

9. SPISAK SKRAĆENICA

WHO - World Health Organization (Svetska zdravstvena organizacija)

TT - telesna masa

TV - telesna visina

BMI - body mass index (indeks telesne mase)

NMR - nuklearna magnetna rezonanca

CT - kompjuterizovana tomografija

DXA - Dual X-ray absorptiometry (apsorpciometrija X zracima 2 različite energije)

MRS - magnetna rezonantna spektroskopija

OS - obim struka

OK - obim kuka

WHR - waist hip ratio (struk/kuk odnos)

DM tip2 - dijabetes mellitus tip 2

MetS - metabolički sindrom

VLCD - very low-calorie diet (veoma nisko kalorijska dijeta)

DEP - dnevna energetska potrošnja

KVB - kardiovaskularna bolest

LCD - low-calorie diet (nisko kalorijska dijeta)

FDA - Federal Drug Agency

EMA - European Medicines Agency

GLP-1 - glukagon-like-peptide1

IGT - Impaired glucose tolerance (smanjena tolerancija glukoze)

VLDL - Very Low-Density Lipoprotein (lipoproteini vrlo male gustine)

LDL - Low-Density Lipoprotein (lipoproteini male gustine)

HDL - High density lipoprotein (lipoproteini velike gustine)

EGIR - European Group for the Study of Insulin Resistance

NCEP ATP III - National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III

TA - arterial tension (krvni pritisak)

HTA - povišen krvni pritisak, hipertenzija

IFG - Impaired fasting glucose (oštećena glikemija našte)

AACE - American Association of Clinical Endocrinologists
IDF - International Diabetes Federation
AHA/NHLBI - American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute
IAS - International Atherosclerosis Society
IASO - International Association for the Study of Obesity
ADA - American diabetes association
EASD - European Association for the Study of Diabetes
IR - insulinski receptor
IRS - Insulin receptor substrate (intraćelijski supstrat insulina)
MAP - mitogen-activated protein
PI - fosfatidil-inozitol
PKC - 3-phosphoinositide dependent protein kinase-1 (protein kinaza 1)
mTORC2 - mammalian target of rapamycin complex 2
eNOS - endotelna azot monoksid sintetaza
NO - azot monoksid
GLUT - glukozni transporter zavistan od insulina
NF κ - nuklearni faktor kappa
CETP - holesterol-estar transferni protein
SMK- slobodne masne kiseline
PPAR - perixosome proliferator-activated receptor
MCP-1 - monocyte chemotactic protein
IL - intererleukin
TNF-a - tumor necrosis factor alpha
ATGL - trigliceridna lipaza
UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study
OSAS - opstruktivni "sleep apnea" sindrom
AASM - American Academy of Sleep Medicine
EEG - elektroencefalografija
CNS - centralni nervni sistem
AHI - apneja-hipopneja indeks (Apnea-Hypopnea Index)
RDI - respiratory disturbance index (indeks poremećaja disanja)

RERA - respiratory effort-related arousals
PSG - polisomnografija
EKG - elektrokardiografija
NIMV - neinvazivna mehanička ventilacija
EDS – Excessive daytime sleepiness (Preterana dnevna pospanost)
ESS - Epworth Sleepiness Scale
MSLT - Multiple Sleep Latency Test
OV - obim vrata
ODI - Oxygen desaturation index (indeks desaturacije, broj epizoda desaturacije krvi kiseonikom $\geq 3\%$, tokom jednog sata spavanja)
CPAP - Continuous positive airway pressure
BPAP - Bilevel positive airway pressure
autoPAP - Auto positive airway pressure
GABA - gamma-aminobutyric acid
LH - luteinizujući hormon
FSH - folikulostimulišući hormon
FT - free testosterone (slobodni testosteron)
SHBG - sex hormone binding globulin (globulin koji vezuje polne hormone)
BT - bioavailable testosterone (bioraspoloživi testosteron)
T - total testosterone (ukupni testosteron)
E₂ - estradiol
DHT - dihidrotestosteron
CAG - poliglutamil ponavljajuće sekvence
RIA - Radioimmunoassay (radioimunosej)
LC/MS - Liquid chromatography–mass spectrometry (tečna hromatografija–masena spektrometrija)
ISSAM - The International Society for the Study of the Aging Male
GnRH - Gonadotropin-releasing hormone (gonadotropin oslobađajući hormon)
Tg - trigliceridi
REM - rapid eye movement (faza brzih pokreta očiju)
NREM – nonrapid eye movement (faza bez brzih pokreta očiju)

PADAM - partial androgen deficiency in aging man (parcijalni deficit androgena sa starenjem)

LOH - Late-onset hypogonadism (hipogonadizam sa kasnim početkom)

EMAS - The European Male Ageing Study

SERMs - selective estrogen receptor modulators (selektivni estrogen receptor modulatori)

OGTT - oral glucose tolerance test (test oralnog opterećenja glukozom)

TAs - sistolni krvni pritisak

TAd - dijastolni krvni pritisak

mmHg - milimetri živinog stuba

Gly - glikemija

Ins - insulin

HOMA - Homeostatic model assessment

OGIS - Oral glucose insulin sensitivity

AUCgly - površina ispod krive glikemija u OGTT-u

AUCins - površina ispod krive insulina u OGTT-u

SpO₂ - saturacija krvi kiseonikom

SpO₂avr - prosečna saturacija (zasićenje) krvi kiseonikom tokom spavanja izražena u procentima zasićenja krvi kiseonikom

SpO₂<85% - procenat vremena spavanja (%t), tokom koga je saturacija krvi kiseonikom manja od 85%

SpO₂<90% - procenat vremena spavanja (%t), tokom koga je saturacija krvi kiseonikom manja od 90%

SpO₂low - najniža izmerena saturacija krvi kiseonikom, bez obzira na dužinu trajanja, a najmanjeg trajanja 2 sekunde, izražena u procentima zasićenja krvi kiseonikom

SD - standardna devijacija

SV - srednja vrednost

r - Pearson correlation coefficient

rho - Spearman's rank correlation coefficient

R² - koeficijent determinacije linerane regresije

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

NWCR - The National Weight Control Registry

HbA1c - glikozilirani hemoglobin

BS - Bariatric surgery

BIOGRAFIJA

Milina Tančić-Gajić, rođena 20. decembra 1970. godine u Smederevu. Osnovnu školu i gimnaziju je završila u Smederevu. Medicinski fakultet je upisala 1989/90. godine u Beogradu. Demonstrator za predmet anatomija je bila tokom 1990/91. godine. Diplomirala je 1996. godine u Beogradu sa srednjom ocenom 9,53. Zaposlena je u Institutu za endokrinologiju od 2000-te godine kao specijalizant, gde od 2002. godine radi kao specijalista interne medicine, a od 2010. godine kao subspecijalista endokrinologije. Magistarsku tezu pod nazivom: "Uticaj stepena redukcije telesne težine na metabolički i opstruktivni "sleep apnea" sindrom gojaznih osoba je odbranila 2010. godine. Od 2014. godine izabrana je u zvanje kliničkog asistenta za predmet interna medicina na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Član je The European Society of Endocrinology (ESE), The International Menopause and Andropause Society (IMS), Srpskog lekarskog društva-endokrinološke sekcije i Multidisciplinarnog udruženja za menopauzu i andropauzu Srbije (MUMIA). Položila je sertifikovan kurs The International Osteoporosis foundation i CCD kurs The International Society for clinical densitometry. Autor ili član autorskog tima u 143 publikacije iz oblasti endokrinologije, uključujući 5 poglavlja u međunarodnim knjigama reproduktivne endokrinologije i 20 radova in extenso u časopisima JCR/medline baze podatka.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Milina Tančić-Gajić

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Efekti redukcije telesne mase na promene androgenog statusa, metaboličkog i opstruktivnog apneja sindroma u izrazito gojaznih muškaraca“

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

Potpis doktoranta

U Beogradu, 23.11.2015.



Milina Tančić-Gajić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Milina Tančić-Gajić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Efekti redukcije telesne mase na promene androgenog statusa, metaboličkog i opstruktivnog apneja sindroma u izrazito gojaznih muškaraca“

Mentor Profesor dr Svetlana Vujović

Potpisani Milina Tančić-Gajić

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

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

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

Potpis doktoranta

U Beogradu, 23.11.2015.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

„Efekti redukcije telesne mase na promene androgenog statusa, metaboličkog i opstruktivnog apneja sindroma u izrazito gojaznih muškaraca“

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 23.11.2015.

