

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu održanoj 24.12.2015. godine imenovana ja Komisija u sastavu:

1. Akademik Dragan Mici , Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Docent dr Miodrag Vuk evi , Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Profesor dr Milka Drezgi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji

za ocenu završne doktorske disertacije pod nazivom:

„EFEKTI REDUKCIJE TELESNE MASE NA PROMENE ANDROGENOG STATUSA, METABOLI KOG I OPSTRUKTIVNOG APNEJA SINDROMA U IZRAZITO GOJAZNIH MUŠKARACA“

kandidata dr iline n i -Gaji , zaposlene na Medicinskom fakultetu u Beogradu kao klini ki asistent na katedri za internu medicinu-uža nau na oblast endokrinologija i u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klini ki centar Srbije u Beogradu.

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Svetlana Vujovi .

lanovi Komisije su detaljno prou ili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija „EFEKTI REDUKCIJE TELESNE MASE NA PROMENE ANDROGENOG STATUSA, METABOLI KOG I OPSTRUKTIVNOG APNEJA SINDROMA U IZRAZITO GOJAZNIH MUŠKARACA“ napisana je na 174 strana i podeljena na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode rada, rezultati rada, diskusija, zaklju ci i literatura. Doktorska disertacija sadrži podatke o

komisiji, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, priloge, spisak skraćenica i biografiju kandidata.

Uvod se sastoji iz 4 dela. U prvom delu osim kratkog osvrtu na definiciju i klasifikaciju gojaznosti, ukazano je i na rastu u prevalenciju gojaznosti a time i njenih komorbiditeta, kako u našoj zemlji tako i u svetu. Opisani su danas dostupni terapijski modaliteti gojaznosti sa posebnim osvrtom na niskokalorijsku (LCD) i veoma nisko kalorijsku dijetu (VLCD), njihove indikacije i kontraindikacije. U drugom delu je data retrospektiva dosadašnjih publikacija koje su imale za cilj ujednaavanje dijagnostičkih kriterijuma metaboličkog sindroma (MetS). Opisani su patofiziološki mehanizmi MetS, sa akcentom na insulinsku rezistenciju i masno tkivo kao endokrini organ. Kratkim osvrtom na terapiju MetS, istaknut je značaj primene higijensko-dijetetskog režima u gojaznih osoba sa MetS. U trećem delu kroz opis patofiziologije, epidemiologije i kliničke slike opstruktivnog apneja sindroma (OSAS), istaknut je značaj gojaznosti, naročito visceralne gojaznosti za nastanak OSAS-a. U četvrtom delu uvoda je pisano o androgenom statusu gojaznih muškaraca, kompleksnim i još uvek nedovoljno rasvetljenim vezama hipoandrogenizama, gojaznosti, MetS i OSAS, kao i terapijskim rešenjima za hipoandrogenizam gojaznih muškaraca. U ovom poglavlju se nalazi 9 tabela, 5 slika i 1 grafikon.

Ciljevi rada su jasno definisani. Sastoje se od ispitivanja u uzorku izrazito gojaznih muškaraca, povezanosti koncentracije testosterona u serumu, MetS, insulinske rezistencije i OSAS, a potom ispitivanja uticaja redukcije telesne mase (TT) higijensko-dijetetskim režimom u izrazito gojaznih muškaraca na koncentraciju testosterona u serumu, MetS, insulinsku rezistenciju i OSAS kao i povezanost promene koncentracije testosterona u serumu, promene MetS, insulinske rezistencije i OSAS.

U delu **Materijal i metode** je detaljno opisan protokol studije sa preciznim navođenjem inkluzivnih i ekskluzivnih kriterijuma za regrutovanje ispitanika. U prospektivnu eksperimentalnu studiju sprovedenu na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije, u periodu od 2006. do 2015. godine su bili uključeni izrazito gojazni muškarci, indeksa telesne mase (BMI) 35kg/m^2 i starosti između 20 i 60 godina. Terapijski program se sastojao od naizmenične VLCD u bolničkim uslovima i LCD uz doziranu svakodnevnu fizičku aktivnost u vanbolničkim uslovima. Na prijemu su mereni antropometrijski parametri, krvni pritisak, koncentracija lipida i polnih hormona. Radom je test oralnog opterećenja glukozom u cilju izražavanja insulinske rezistencije i insulinske senzitivnosti. Svim

ispitanicima je ra ena polisomnografija. Uslov za ponovno testiranje po istom protokolu je bila redukcija TT za najmanje 10% u odnosu na po etnu. Opisane su statisti ke metode koriš ene za analizu dobijenih podataka.

Poglavlje **Rezultati** obuhvata detaljan prikaz nalaza dobijenih u sprovedenom istraživanju. Rezultati istraživanja su izloženi jasno, pregledno i sistemati no u 34 tabele i 25 grafikona.

Diskusija je napisana na odgovaraju i na in, potkrepljena zna ajnim i savremenim navodima iz literature, sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. U ovom poglavlju se nalaze 4 tabele.

U **Zaklju ku** je dat rezime rezultata u skladu sa definisanim ciljevima. Poglavlje **Literatura** sadrži spisak od 366 citiranih referenci.

B. Kratak opis postignutih rezultata

U istraživanje je bilo uklju eno 82 izrazito gojazna muškarca. Najve i broj izrazito gojaznih muškaraca je imalo OSAS, ve ina je imala MetS, a manji broj pacijenata je imalo dijabetes melitus tip 2 (DM tip2) i hipoandrogenizam. Utvr ena je zna ajna povezanost abdominalne gojaznosti sa izraženoš u MetS, težinom OSAS i koncentracijom ukupnog i slobodnog testosterona. Gojaznost i starost, nisu uticali na povezanost krvnog pritiska (za razliku od drugih parametara MetS) sa nekim od parametara OSAS. Na povezanost koncentracije ukupnog testosterona sa koncentracijom triglicerida u krvi, kao i sa vrednoš u dijastolnog krvnog pritiska, nisu imali uticaj gojaznost i godine izrazito gojaznih muškaraca. Pokazano je da su Apneja hipopneja indeks (AHI) i obim struka (OS) osnovni prediktori varijabiliteta koncentracije ukupnog testosterona, a da su AHI i godine osnovni prediktori varijabiliteta koncentracije slobodnog testosterona u izrazito izrazito gojaznih muškaraca. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je AHI nezavisni prediktor koncentracije i ukupnog i slobodnog testosterona u izrazito izrazito gojaznih muškaraca. Pacijenti uklju eni u istraživanje tokom tronedeljne VLCD nisu imali zna ajne neželjene efekte.

Zbog loše komplijanse, 29 izrazito gojaznih pacijenata nije nastavilo u eš e u studiji. 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 vanbolni kim uslovima, i time ispunili uslov za ponovnu hospitalizaciju, retestiranje i nastavak le enja. TT ispitanika

je bila smanjena u proseku za 24.5kg, t.j. 18%, prateći značajnim smanjenjem insulinske rezistencije, u stabilnosti MetS kao celine, u stabilnosti svih parametara MetS, kao i OSAS parametara. Navedeni program redukcije TT je imao za rezultat značajno povećanje koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona u izrazito gojaznih muškaraca. Pokazano je da povezanost između povećanja prosečne saturacije krvi kiseonikom tokom spavanja i smanjenja vrednosti dijastolnog krvnog pritiska, a nakon redukcije TT u izrazito gojaznih muškaraca, postoji i po ukklanjanju uticaja gojaznosti i starosti.

C. Uporedna analiza sa rezultatima iz literature

Rezultati velikih svetskih epidemioloških studija pokazuju da 25% odraslih sa BMI između 25 i 28 kg/m², imaju bar blagi oblik OSAS (AHI 5) (Mannarino i sar. 2012). Prevalencija OSAS kod gojaznih osoba je preko 30%, a u morbidno gojaznih pacijenata je 50-98% (Pillar i sar. 2008). U ovom istraživanju 95.13% pacijenata je imalo OSAS (AHI>5), a 78.05% pacijenata je imalo AHI 15. Prevalencija MetS se povećava sa povećanjem stepena gojaznosti (Eckel i sar. 2005) što objašnjava rezultat da je 75.61% ispitivanih izrazito gojaznih muškaraca imalo MetS. U ovom istraživanju DM tip2 je imalo 23.20% 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 muškaraca (BMI 35kg/m²), rizik od razvoja DM tip 2 je 42 puta veći u odnosu na normalno uhranjene osobe (Raffaelli i sar. 2015). Novije studije sve više ukazuju da je u gojaznih muškaraca snižen ne samo ukupni, nego i slobodni testosteron, proporcionalno stepenu gojaznosti, odnosno stepenu centralne gojaznosti, izraženo obimom struka (Derby i sar. 2006, Gautier i sar. 2013), što je pokazano i u ovom istraživanju. Sa godinama se povećava u stabilnost komponenti MetS i MetS kao celine (Razzouk i sar. 2009). Načelno je da je OS bolji prediktor koronarne bolesti, DM tip 2, hipertenzije i dislipidemije nego BMI i TT (Kelly i sar. 2015). 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 (Pillar i sar. 2008, Romero-Corral i sar. 2010, Mannarino i sar. 2012). Pad testosterona u muškaraca koji stare je veći ukoliko imaju udružene hronične bolesti i gojaznost (Bhasin i sar. 2014). 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 (Derby i sar. 2006). Od navednih antropometrijskih parametara najveći je koeficijent korelacije sa negativnim predznakom u naših ispitanika je između OS i androgena što je u skladu sa prethodno navedenim istraživanjima. U meta analizi Corone i saradnika iz 2011. je nađeno da su OS i trigliceridi najznačajnije metaboličke determinante hipoandrogenizma. Negativna korelacija triglicerida i ukupnog testosterona je pokazana i u drugim studijama (Bekaert i sar. 2015, Hagiuda i sar. 2014), ali i u ovom istraživanju. Veza između hipertenzije i testosterona još nije potpuno rasvetljena. Na animalnom modelu je pokazano da testosteron povećava (Kumai i sar. 1994, Cambotti i sar. 1984), a u studijama novijeg datuma da snižava (Perusquía i sar. 2010, Perusquía i sar. 2015) 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 (Hughes i sar. 1989, Svartberg i sar. 2004), a druga grupa autora u svojoj studiji ne potvrđuje ove navode (Labropoulos i sar. 1982). U ovoj studiji je pokazana inverzna korelacija 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. (Perusquía i sar. 2015). Danas se sve više govori o OSAS, kao jednom od razloga sniženog testosterona gojaznih muškaraca (Hammoud i sar. 2012, Kelly i sar. 2015). Na animalnom modelu, istraživanja o uticaju kontinuirane ili intermitentne hipoksije na polne hormone su nekonkluzivna jer u zavisnosti od studije pokazuju porast (Hwang i sar. 2009) smanjenje (Liu i sar. 2012) i nepromenjenu koncentraciju testosterona (Soukhova-O'Hare i sar. 2008). Istraživanja na humanom modelu takođe pokazuju oprečne rezultate. Postoje studije koje sugerišu da je BMI odnosno OS primarna determinanta koncentracije testosterona u muškaraca sa OSAS-om (Barrett-Connor i sar. 2008, Dong i sar. 2015). Luboshitzky i saradnici 2002. godine su detaljnom analizom 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-om. Gambineri i saradnici 2003. godine su pokazali su da je hipoksija za vreme desaturacionih faza tokom sna ekstremno gojaznih pacijenata, glavni razlog smanjenja koncentracije jutarnjeg kako ukupnog tako i slobodnog testosterona nezavisno od BMI i OS, kao što je pokazano i u našoj studiji. Rezultati "Utah Obesity Study" pokazuju da po uklañanju uticaja godina i BMI-a, ostaje značajna negativna korelacija OSAS parametara i koncentracije ukupnog i

slobodnog testosterona (Hammoud i sar. 2011). Uvidom u literaturu jedina studija koja je analizirala uporedo stepen težine OSAS, nivo testosterona i neke od parametara MetS u uzrazito gojaznih osoba je bila studija Gambineri i saradnika objavljena 2003. godine. Pokazali su da pacijenti sa sniženom koncentracijom ukupnog testosterona i OSAS imaju značajno niži HDL, odnosno lošiji metabolički profil, nezavisno od BMI i OS. 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 testosterona 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.

Veliki je broj publikacija o efektima redukcije TT različitim terapijskim modalitetima. Zajedničko im je da redukcija TT poboljšava sve komponente MetS i MetS kao celinu (Brehm i sar. 2003, Flechtner-Mors i sar. 2000, Astrup i sar. 2004, Nordmann i sar. 2006, Bray 2008, v Masquio i sar. 2015), povećava insulinsku senzitivnost i smanjuje insulinsku rezistenciju (Li i sar. 2014, Ades i sar. 2015, Tuomilehto i sar. 2001), kao i da smanjuje stepen izraženosti OSAS-a (Pillar i sar. 2008, Tuomilehto i sar. 2013, Ashrafian i sar. 2015). Veliki broj opservacionih studija i manji broj randomizovanih studija nedvosmisleno pokazuju da redukcija TT dijetom (Stanik i sar. 1981, Hoffer i sar. 1986, Pasquali i sar. 1988, Strain i sar. 1988, Kaukua i sar. 2003, Niskanen i sar. 2004, Heufelder i sar. 2009, Khoo i sar. 2010) ili hirurškim putem (Bastounis i sar. 1998, Globerman i sar. 2005, Hammoud i sar. 2009, Omana i sar. 2009, Reis i sar. 2010, Btella i sar. 2013, Facchiano i sar. 2013, Pellitero i sar. 2012, Woodard i sar. 2012) za rezultat ima značajno povećanje koncentracije i ukupnog i slobodnog testosterona.

D. Objavljeni rezultati koji čine deo teze

Rad objavljen u časopisu indeksiranom u SCI/CC bazi:

1. **Tan i -Gaji M**, Vujovi S, Vuković M, Ivović M, Drezgi M, Marina L, Stojanović M, Arizanović Z, Nenezić A, Micić D. Effects of alternate fasting or very

low calorie diet and low calorie diet on metabolic syndrome in severely obese patients. Hippokratia. 2012;16(4):335-41.

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „EFEKTI REDUKCIJE TELESNE MASE NA PROMENE ANDROGENOG STATUSA, METABOLIKOG I OPSTRUKTIVNOG APNEJA SINDROMA U IZRAZITO GOJAZNIH MUŠKARACA“ kandidata dr Miline Tan i - Gaji predstavlja originalan naučni rad koji je predmet sveobuhvatno ispitivanje povezanosti androgenog statusa, metaboličkog i opstruktivnog apneja sindroma u izrazito gojaznih muškaraca kao i ispitivanje efekata redukcije telesne težine na androgeni status, metabolički i opstruktivni apneja sindrom u ovih ispitanika.

Sa globalnom epidemijom gojaznosti, raste naučna pažnja o komplikacijama i komorbiditetima gojaznosti. Istraživanja o biohemijskom hipoandrogenizmu i OSAS-u u gojaznih, a naročito izrazito gojaznih muškaraca, su vrlo limitirana u svetu a posebno u našoj zemlji. Navedena tema je vrlo aktuelna i multidisciplinarna. Po našim saznanjima ovo je prva velika studija gde je istovremeno analiziran nivo testosterona, metabolički sindrom kao celina, insulinska rezistencija i stepen težine OSAS-a u izrazito gojaznih muškaraca. Uvidom u naučnu literaturu vidimo da je dosta pisano o efektima redukcije telesne težine dijetom i fizičkom aktivnošću u metabolički sindrom, ali je mali broj publikacija o efektima redukcije telesne težine nehirurškim i nefarmakološkim pristupom na nivo androgena i OSAS u izrazito gojaznih muškaraca. Prema našim saznanjima ovo je prva studija u kojoj je istovremeno proučen efekat redukcije telesne težine na MetS, insulinsku rezistenciju, androgeni status i OSAS u izrazito gojaznih muškaraca primenom navedenog higijensko-dijetetskog režima. Na taj način ova disertacija predstavlja jedinstven i neizmeran prilog naučnom pristupu ovom medicinskom problemu.

Rezultati ovog rada su od velikog značaja ne samo naučnog, već i praktičnog značaja u cilju rane dijagnoze, i odabira modela lečenja hipoandrogenizma gojaznih muškaraca, a u zavisnosti od metaboličkih komplikacija i težine OSAS-a ovih ispitanika. 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.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučno-istraživačkog rada. Izuzev aktuelnosti obrađene teme koja je pravilno istaknuta u uvodu, ciljevi istraživanja su jasno postavljeni a metodologija pregledno i detaljno opisana. Rezultati su precizno prikazani i prateći odgovarajućom analizom iz koje su proizašli logički, ispravno izvedeni zaključci.

Uzevši u obzir napred navedeno, kao i dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Naučnom vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivnu ocenu predložene doktorske disertacije dr Milini Tan i -Gaji i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 14.01.2016. godine

Mentor

Članovi Komisije:

Prof. dr Svetlana Vujović

Akademik Dragan Micić

Doc. dr Miodrag Vuković

Prof. dr Milka Drezgić