

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Branko D. Barać

**ULOGA POLNIH STEROIDA U
INFARKTU MIOKARDA KOD
MUŠKARACA STARIJIH OD 40 GODINA**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Branko D. Barać

**THE ROLE OF GONADAL STEROIDS IN
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN
MALE OVER 40 YEARS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR:

Prof. dr Svetlana Vujović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

KOMENTOR:

Prof. dr Zorana Vasiljević-Pokrajčić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof. dr Srđan Popović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Prof. dr Siniša Pavlović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Prof. dr Zoran Hajduković, profesor Medicinskog fakulteta VMA, Klinika za endokrinologiju, Vojnomedicinska Akademija, Beograd,

Pre svih želeo bih da se zahvalim svom mentoru prof. dr Svetlani Vujović, za svesrdnu pomoć, viziju i šansu da prepoznam priliku i iskoristim pravu. Za svu neiscrpnju energiju, koja mi je dala snage da ostanem na pravom putu uprkos svemu.

Veliku zahvalnost upućujem i prof. dr Zorani Vasiljković Pokrajčić, koja mi je pružila priliku i ukazala poverenje da se zajedno sa ostalim članovima njenog tima nađem na trasiranju staze znanja i uspeha, što smatram velikom privilegijom.

Posebnu zahvalnost dugujem dr Fadilu Canoviću na izuzetnom entuzijazmu, nesebičnoj stručnoj pomoći, izvanrednom metodološkom pristupu u rasvetljavanju mnogih aspekata ove doktorske disertacije, a najviše na jačanju vere u onu Hipokratovu izreku : "Moje kolege će biti moja braća".

Na kraju bi želeo da se zahvalim Prim. dr sci. med. Sanji Stanković na svom vremenu strpljenju i podršci, jer bez nje sve ovo ne bi bilo moguće.

A u t o r

MOM OCU

ULOGA POLNIH STEROIDA U INFARKTU MIOKARDA KOD MUŠKARACA STARIJIH OD 40 GODINA

SAŽETAK

Uticaj endogenog nivoa testosterona na faktore rizika za kardiovaskularne bolesti i akutni infarkt miokarda kod muškaraca još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Podaci bazirani na animalnim modelima govore u prilog tome da testosteron ima negativan uticaj na pojedine faktore rizika za KVB i AIM. Nasuprot tome epidemiološki podaci dobijeni iz pojedinih studija na ljudima sugerišu drugačiju hipotezu. Cilj istraživanja je bio da se dokaže da muškarci stariji od 40 godina, oboleli od AIM, imaju niže koncentracije endogenog testosterona od zdrave populacije iste životne dobi kao i da se ispita povezanost nivoa endogenog testosterona sa faktorima rizika za KVB kod muškaraca u AIM, sa posebnim osvrtom na ApoB/ApoA1 količnik kao nezavisni faktor rizika. Grupe su bile usklađene po godinama i indeksu telesne mase. Kod svih pacijenata određen je hormonski i lipidni status. Rezultati našeg ispitivanja su pokazali značajno smanjenje koncentracije endogenog testosterona kod muškaraca starijih od 40 godina sa AIM. Statistički visoko značajno niže vrednosti endogenog testosterona održale su se kod bolesnika i u periodu 6 meseci nakon AIM. Kod pacijenata koji su završili letalno dokazane su statistički značajno niže vrednosti endogenog testosterona u odnosu na grupu ispitanika koji su preživeli AIM, u periodu praćenja od 6 meseci. Po prvi put u nekom istraživanju dokazana je, iako ne statistički značajna, negativna korelacija nivoa endogenog i slobodnog testosterona i količnika ApoB/ApoA-I, kao jednog od najjačih indikatora za nastanak fatalnog infarkta miokarda. Upravo ova negativna korelacija testosterona i najznačajnijeg faktora rizika, otvara pitanje o ulozi supstitucione androgene terapije u prevenciji nastanka KVB i AIM i moguću ulogu testosterona u regulaciji i kontroli metabolizma i faktora rizika kod muškaraca starijih od 40 godina.

Ključne reči: testosteron, akutni infarkt miokarda, ApoB, ApoA1, količnik ApoB/ApoA1

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast : endokrinologija

THE ROLE OF GONADAL STEROIDS IN ACUTE MYIOCARDIAL INFARCTION IN MALE OVER 40 YEARS

SUMMERY

Correlation between endogenous testosterone and risk factors for cardio vascular disease (CVD) and acute myocardial infarction is still not clear enough. Available evidence from limited animal models therefore suggest that testosterone should have a negative influence on blood pressure, some risk factors and reaction AMI. Epidemiological evidence from male population and studies in human subjects suggest an alternative hypothesis. The aim was to show that the male above 40 with AMI have lower T level then helthy control of same age and to correlate basal testosterone levels with risk factors for CVD and AMI specialy ApoB/ApoA1 ratio. Groups were homogenous according body mass index (BMI) and age. Blood samples for hormones an lipid profile were taken for each participant. Statistclly significant lower vakues of basal T were found in male over 40 with AMI and also in group after 6 monts of follow up cmpered to helthy control. For the first time in one study even not significant, but clearly negative correlation was found for T and ApoB/ApoA1 ratio as independent risk factor for AMI. These results show potentially key role of T supstitution therapy in preventing risk factors for CVD and AMI. Evidence based medicine and large prospective studies should be the only answer to dogma of hormonal replacement therapy in men.

Key words: testosterone, akute myocardial infarction, ApoB. ApoA1, ApoB/ApoA1 ratio

Scientific area: Medicine

Narrow scientific field: Endocrinology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. SINTEZA I METABOLIZAM TESTOSTERONA.....	2
1.2. KONTROLA BIOSINTEZE	2
1.3. SINTEZA TESTOSTERONA U TESTISIMA.....	4
1.4. METABOLIZAM ANDROGENA	5
1.5. TRANSPORT ANDROGENA	5
1.6. SEKS HORMON VEZUJUĆI GLOBULIN (SHBG).....	6
1.7. MEHANIZAM DELOVANJA ANDROGENA I NJIHOV RECEPTOR.....	7
1.8. TESTOSTERON I FAKTORI RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI	9
1.9. TESTOSTERON I LIPIDI	9
1.10. TESTOSTERON I KARDIOVASKULARNE BOLESTI: ANIMALNI MODEL ATEROSKLEROZE	11
1.11. TESTOSTERON I BOLEST ARTERIJA.....	12
2. CILJ	14
3. METODE	15
4. REZULTATI.....	18
5. DISKUSIJA.....	39
6. ZAKLJUČCI.....	52
7. LITERATURA	53

1. UVOD

Težnja za dugim životom, blagostanjem, napredkom u karijeri i poslu, poziciji u društvu, često oslikana u nečemu materijalnom bila je kroz istoriju zvezda vodilja mnogim umetnicima, pesnicima, boemima, istraživačima pa i naučnicima. U starom Rimu, prosečan životni vek iznosio je 23 godine, u Švedskoj krajem devetnaestog veka, 36.6 godina za žene i 33.7 za muškarce, a u mnogim evropskim zemljama početkom dvadesetog veka prosečni životni vek iznosio je oko 72 godine za muškarce i oko 76 godina za žene. U dvadeset i prvom veku kada se ta granica pomera ka osadesetim a uskoro i devedestim godinama, sve više se u društvu, a samim tim i u tim istim krugovima, umetnika, pesnika, boema, istraživača i naučnika, govori o kvalitetu života. Ono što muškarca čini muškarcem, kao i što ženu čini ženom, ono što odvaja a opet zbližava ta dva naša pola jesu hormoni. Oni su tu prisutni i kao sluga i kao gospodar, našeg raspoloženja, naše energije i snage, naše ljubavi i postojanja, našeg kvalitetnog života. Ovaj rad je samo jedan mali doprinos u pokušaju spoznaje tog čarobnog sveta hormona, njihove moći i značaja. Pokušaj da se pronikne u veštine tog savršenog dirigenta naših života tog čarobnog, strasnog nekada i opasnog a opet neophodnog testosterona.

Testosteron je jedinstven po tome što je to prvi hormon koji je bio prepoznat i meren, ali zbog kompleksnosti njegovog molekula, relativno je kasno izolovan i sintetizovan (1). Ernst Laqueur, profesor farmakologije iz Amsterdama 27. Maja 1935. uspeo je prvi da iz testisa bika izoluje kristale muškog hormona koji je nazvao TESTOSTERON (2). Skoro u isto vreme profesor Adolf Butenandt iz Berlina (3) i hemičar iz naših krajeva koji je radio u Cirihi, Leopold Ruzicka, izolovali su strukturu testosterona i patentirali metodu njegove sinteze iz prekursora holesterola. Za taj rad dobili su Nobelovu nagradu 1939 godine (4). Samo dve godine nakon otkrića testosteron se uvodi u kliničku upotrebu i tako sa punim pravom stiže naziv prvog hormona koji je korišćen u hormonskoj supstitucionoj terapiji (5).

1.1. SINTEZA I METABOLIZAM TESTOSTERONA

Tri primarna steroidna hormona u muškoj reproduktivnoj funkciji su testosteron, dihidrotestosteron i estradiol. Kvantitativno glavni androgen u muškom organizmu je testosteron. Preko 95% testosterona sekretuje se iz Leydigovih ćelija ukupno 6-7 mg dnevno (6). Prekursor steroidnih hormona uključujući testosteron, je holesterol. Leydigove ćelije imaju veliki kapacitet za sintezu holesterola iz acetata, a cirkulišući lipoproteini niske gustine (low –density lipoprotein, LDL) su glavni ekstracelularni depo. Mobilisani holesterol se pod dejstvom lutenizirajućeg hormona (LH) konvertuje u androgene serijom oksidativnih enzimskih reakcija koje skraćuju njegov bočni lanac sa 27C na 19C atoma (7). Pored njega testisi sekretuju i manju količinu, potentnog androgena, dihidrotestosterona (DHT) i slabih androgena dehidroepiandrosterona (DHEA) i androstenediona. Leydigove ćelije sekretuju i manje doze estradiola, estrona, pregnenolona, progesterona, 17 α -hidrokipregnelonona i 17 α -hidroksiprogesterona. Dihidrotestosteron i estradiol se ne sekretuju jedino iz testisa već njihov deo od oko 80% nastaje konverzijom u perifernim tkivima iz androgenih i estrogenih prekursora sekretovanih i iz testisa i iz nadbubržnih žlezda (6).

1.2. KONTROLA BIOSINTEZE

Biosinteza testosterona je složen proces, pažljivo regulisan povratnom spregom, na koji utiču različiti fiziološki i farmakološki faktori. Hormon koji oslobađa gonadotropine (Gonadotropin-releasing hormon - GnRH) je dekaeptid koji se iz neurona hipotalamusa oslobadja u pituitarnu portalnu cirkulaciju. Za razliku od drugih neurona u hipotalamusu ovi migriraju u toku razvoja embriona iz olfaktivnog bulbusa ka bazi prednjeg mozga. Lokalizovani su širom prednjeg hipotalamusa u zoni preoptičke regije, septuma i ostalih delova prednjeg mozga. Na sekreciju GnRH utiču’’ melanocortin related peptid’’, norepinefrin i γ -aminobutirične kiseline (GABA) (8). Poznato je da stresori mogu modifikovati GnRH sekreciju. Opidni peptidi redukuju negativnu povratnu spregu na gonadne steroide. Povezanost izmedju olfaktivnog i reproduktivnog

sistema je dokumentovana u bihevioralnim studijama o feromonima, derivatima testosterona i kliničkim studijama poremećaja kao što su Kallmannov sindrom (hipogonadotropni hipogonadizam sa anosmijom) ili olfaktorno-genitalna displazija. GnRH ima kratak poluživot od manje od 10 minuta. Zbog toga njegova frekvenca i amplituda pulsatilne sekrecije određuju tip LH i FSH sekrecije (7). GnRH se sekretuje u pulsacijama svakih 90-120 min. u hipotalamo-portnu cirkulaciju. Kada dospe u prednji režanj hipofize GnRH se vezuje za gonadotrope i stimuliše oslobađanje LH i u manjoj meri FSH u cirkulaciju. LH biva preuzet od strane Leydigovih ćelija gde se vezuje za specifični membranski (G-protein receptor) koji sadrži 7 transmembranskih domena. Nakon vezivanja dolazi do aktivacije adenil ciklaze i generacije cAMP što dalje dovodi do sekrecije androgena. Nasuprot tome, visok nivo androgena u cirkulaciji inhibiše sekreciju LH iz prednjeg režnja hipofize. I hipotalamus i hipofiza imaju receptore za androgene i estrogene, ali eksperimentalno je dokazano da čisti androgeni (dehidrotosteron), smanjuju *frekvencu LH pulseva*, dok estradiol smanjuje *amplitudu LH pulseva*. Glavni inhibitorski efekat androgena na nivou hipotalamusa ostvaruje se pomoću estradiola kao medijatora, koji nastaje lokalno procesom aromatizacije iz androgena. Leydigove ćelije, takodje, sekretuju u manjim količinama: oksitocin, renin, hormon koji oslobađa kortikotropin (corticotropin-releasing factor), insulinu sličan faktor rasta, transformišući faktor rasta α i β , interleukin 1, lipotropin, β endorfin, dinorfin, angiotenzin inhibin, peptid koji oslobađa gastrin, faktor stem celija, supstancu P i prostaglandine koji mogu biti od značaja za parakrinu regulaciju sekrecije testosterona (9).

Posle stimulacije od strane GnRH gonadotropne ćelije sekretuju i FSH u sistemska cirkulaciju. Ovaj glikoproteinski hormon se vezuje za specifični receptor na nivou Sertolijevih ćelija i stimuliše produkciju androgen-vezujućeg proteina. FSH je neophodan za inicijaciju procesa spermatogeneze. Proces punog sazrevanja spermatozoida zahteva ne samo prisustvo FSH, već i efekat testosterona. Glavna uloga FSH u spermatogenezi i jeste u tome da stimuliše produkciju proteina koji vezuje androgen, koji omogućava i održava veću intratubularnu koncentraciju testosterona. Sertoli ćelije, takodje, u manjim količinama sintetišu : GnRH sličan peptid, insulinu sličan faktor rasta 1, transferin, plazminogen aktivator, ceruloplazmin, faktor inhibicije

Mülerovog duktusa, H-Y antigen i inhibin. Dve forme inhibina su identifikovane : inhibin A i inhibin B. Oba 32 kDa proteina sadrže istu α i različitu β subjedinicu i svaki može pojedinačno da inhibiše oslobađanje FSH na nivou hipofize bez efekta na LH. FSH direktno stimuliše Sertoli ćelije da sintetišu inhibin. Dokazana je recipročna vrednost između nivoa inhibina B i FSH u cirkulaciji i zato on zajedno sa gonadnim steroidima predstavlja regulator pituitarne sekrecije FSH. Sa starenjem opada nivo inhibina. Još dva proteina imaju ulogu u regulaciji sekrecije FSH , a to su ”*designated follicle regulated peptid*” i *activin*. Strukturno su slični transformišućem faktoru α i in vitro stimulišu sekreciju FSH (10).

1.3. SINTEZA TESTOSTERONA U TESTISIMA

Biosinteza testosterona u Leydigovim ćelijama je pod kontrolom povratne sprege CNS-hipotalamus -hipofiza. Da bi došlo do sinteze T potrebno je da holesterol bude dostupan na spoljašnjoj membrani mitohondrija, kao i da se transportuje u unutrašnju stranu membrane pod kontrolom proteina koji aktivira steroidogenezu (StAR). Ovaj labilni protein se takodje nalazi i u adrenalnim žlezdama i u ovarijumu i on obezbeđuje „ tranzitni put“ između unutrašnje i spoljašnje strane membrane mitohondrija, omogućujući tako transfer holesterola radi njegove konverzije u pregnenolon na početku steroidogeneze.

Početna „ dozno zavisna“ konverzija je katalizovana jednim od oksidativnih enzima, među kojima većina sadrži hem-strukturu proteina i nazivaju se citohrom P450. Ovaj enzim koji se još naziva i 20,22 dezmolaza nalazi se na unutrašnjoj membrani mitohondrija i direktno ga indukuje LH, ali i kompleksna interakcija ostalih hormona kao i lokalni produkti sa autokrinom funkcijom takodje imaju značajnu ulogu. Nakon toga se većina od pregnenolonskih proizvoda transportuje nazad u citoplazmu i konvertuje u različite C19 steroide od strane enzima endoplazmatskog retikuluma, uglavnom P450c17, tako nazvanim jer oksidiše bočni lanac na 17-om ugljenikovom atomu. Ovaj enzim je pod kontrolom LH (11).

1.4. METABOLIZAM ANDROGENA

Testosteron ima kratko vreme poluraspada u cirkulaciji oko 12 minuta. Konstantnost nivoa u cirkulaciji zavisi od stepena produkcije i stepena razgradnje testosterona u jetri u njegove inaktivne metabolite koji se izlučuju putem urina i kože i konverzije u njegove aktivne oblike uglavnom DHT i estradiol.

Mnogi od efekata testosterona zavise od njegove konverzije u DHT pod dejstvom dva tipa 5 α -reduktaza. Tip 1 je prisutan u koži, jetri i mozgu, a tip 2 je pronadjen u prostati. U estrogen zavisnim tkivima kao što su: masno tkivo, jetra i folikul dlake, enzim aromataza citohrom P450 konvertuje testosteron u estrogen koji se nakon toga konvertuje u neaktivne estrone. Poremećaji u razgradnji i klirensu testosterona i njegovih metabolita u bolestima, procesu starenja i pod dejstvom nekih lekova su veoma bitni kao i promene u njegovoj sintezi (11).

1.5. TRANSPORT ANDROGENA

Testosteron ne može biti deponovan u testisima i zato se ekskretuje u cirkulaciju putem spermatične vene. U plazmi je samo oko 2% testosterona u slobodnom obliku „free testosteron“, oko 54% slabo je vezano za albumine, a ostalih 44% je vezano za specifični transportni protein, seks hormon vezujući protein (SHBG). Afinitet SHBG za DHT je oko 1.2-1.3 puta veći nego za testosteron i oko 4 puta veća nego za estradiol. Afinitet SHBG za steroide opada sa porastom temperature. Transport steroida u različita tkiva zavisi od njihovog vezivanja za transportne proteine, stepena disocijacije od tih proteina, prolaznosti kroz membranu i kapilarnog tranzitnog vremena kroz organ. Obzirom da steroidi relativno slabo disociraju od specifičnih proteina za koje su vezani i da je njihovo tranzitno vreme kroz organe brzo, manje od sekunde, pored slobodnog testosterona jedino testosteron vezan za albumine teoretski može doprineti koncentraciji testosterona u tkivima. Zato se ove dve vrste testosterona nazivaju „biološki aktivan testosteron“ (11).

1.6. SEKS HORMON VEZUJUĆI GLOBULIN (SHBG)

SHBG transportuje testosteron i estradiol kroz cirkulaciju i reguliše njihovu biološku aktivnost i dostupnost tkivima. On ima veći afinitet za androgene nego za estrogene. Poslednja naučna saznanja o njegovoj strukturi i genskoj ekspresiji kao i pronalazak specifičnog SHBG receptora (SHBG-R), lokalizovanog na target ćelijama za seks hormon, daje podršku hipotezi da SHBG ima mnogo sofisticiraniji efekat na ćeliskom nivou! Dejstvo SHBG zavisno od receptora, koje koristi ciklični adenzin mono fosfat (cAMP) kao sekundarni glasnik usko je vezano za efekte androgena i estrogena. Sistem SHBG/SHBG-R funkcioniše kao dopunski kontrolni mehanizam koji inhibiše ili amplifikuje efekte androgena ili estrogena na nivou ćelije. Sistem se sastoji od tri komponente: agonista-steroida, SHBG i membranskog receptora SHBG-R. Karakteristike ovog novog signalnog transduccionog sistema od reakcije SHBG sa SHBG-R i konsekvantne cAMP generacije preko G-proteina i efekat sekundarnog glasnika jasno su okarakterisani (12). SHBG je multifunkcionalni protein koji reguliše steroidni odgovor na nekoliko načina. U početku je bio opisivani samo kao protein koji se sintetizuje u jetri i ima ulogu glavnog seks hormon vezujućeg proteina u plazmi čime je regulisao raspoloživost slobodnih steroida i njihov efekat na target tkiva. Sada je dokazano da SHBG funkcioniše kao deo novog steroid-signalnog sistema koji je nezavistan od klasičnih intracelularnih steroidnih receptora. Otkriveno je da se SHBG protein sastoji od N-terminalnog steroid vezujućeg i dimerizacijskog domena i C-terminalnog domena "highly-conserved consensus sequence" za glikolizaciju koji je zaslužan ostale biološke aktivnosti kao što je prepoznavanje površine ćelija. Za razliku od intracelularnih steroidnih receptora koji su ligand aktivišući transkripcioni faktori, SHBG utiče na signalni mehanizam androgena i estrogena na ćelijskoj membrani putem cAMP-a. Da je ovaj put aktivacije i modulacije različit od steroidne akcije dokazano je tako što inhibitori transkripcione aktivacije za androgene receptore (AR) i za estrogene receptore (ER) nisu imali efekta na cAMP odgovor. SHBG nije samo seks hormon vezujuć protein već ima i biološki aktivan efekat preko SHBG receptora na organima na koje polni steroidi preko svojih receptora ostvaruju efekat, kao što su: prostata, kosti, mišići, zid krvnog suda, mozak, ovarijumi i grudi. Na ovaj način SHBG je

sposoban da inhibiše ili pojača preuzimanje i transport androgena i estrogena ćelijski i tkivno specifično (13). Nivo SHBG u krvi regulisan je na različite načine. Estradiol, tamoksifen, fenitoin, terapija tiroidnim hormonom ili hipertiroidizam, ciroza jetre kod muškaraca, podižu nivo SHBG u krvi. Smanjenje nivoa u krvi postiže se primenom, egzogenih androgena, glukokortikoida, hormona rastenja kao i u hipotiroidizmu, akromegaliji i gojaznosti (6). Postoje podaci da je insulin humoralni medijator promena nivoa SHBG. U serumu koncentracije SHBG-a su inverzne u odnosu na naše i glukozom indikovani nivo insulina, a insulin ima direktno inhibitory efekat na sintezu i sekreciju SHBG iz hepatocita. Restrikcija unosa kalorija dovodi do smanjenja nivoa serumskog insulina što dalje prouzrokuje porast nivoa SHBG-a i pad vrednosti slobodnog testosterona, ali izokalorična ishrana kao i dijeta sa smanjenim unosom masti nemaju efekat na nivo SHBG-a (14).

1.7. MEHANIZAM DELOVANJA ANDROGENA I NJIHOV RECEPTOR

Kada slobodni testosteron difunduje u ciljnu ćeliju, prvo se veže za njegov receptor (AR) na DNA, na X hromozomu, lociranom na dugom kraku u blizini centromere. Ovaj receptor pripada „receptorskoj superfamiliji steroidnih hormona“, zajedno sa: glukokortikoidnim (GR), mineralokortikoidnim (MR) i progesteronskim (PR) receptorom. Ova četiri receptora su podgrupa veće familije nuklearnih transkripcionih faktora koji uključuju još: receptor za estrogen i receptor za tiroidni hormon. Zajedničko im je da se vezuju za specifičnu sekvencu genoma DNK i stimulišu RNA sintezu. Članovi ove familije imaju hormon vezujući i DNK vezujući domen koji su veoma slični dok im se N-terminalni domen razlikuje. Ovaj specifični region sadrži polovinu od ukupnog broja AR proteina i sastoji se od mesta za inicijaciju transkripcije, njenog završetka i cAMP osetljivog elementa. Ovaj domen je najheterogeniji i varijabilniji u svojoj veličini među svim članovima steroid receptor familije. On sadrži tri glavna regiona polimernih amino kiselina. Prvi počevši od N-terminalnog kraja je region koji normalno sadrži 21 ± 3 CAG triplet ponavljanja, koji čine kod za glutamin. Ovaj region koji se ponavlja je visoko polimorfan, sa varijacijama ponavljajućeg segmenta između 18 kod Afroamerikanaca do 21 kod bele populacije i on je veoma

koristan kao marker AR defekta. Drugi region čini nastavak od devet prolinskih rezidua koji ne variraju u svojoj veličini, a najbliži DNA-vezujućem domenu nalazi se treći polimorfni region sa dva predominantna alela od 23 ili 24 GGN tripleta koji predstavljaju kod za glicin. Obzirom da CAG i GGN ponavljajući segmenti imaju signifikantno veći broj amino kiselina nego poliprolinski region, oni su češće predmet mutacija i uzrok premećaja funkcije AR. Hromozomske aberacije koje su otkrivene u skorije vreme na AR receptoru odgovorne za sindrom neosetljivosti na androgene, promene na genitalijama i sekundarnim seksualnim karakteristikama. Varijacije u njihovom broju direktno utiču na rizike za kardiovaskularne bolesti, tkivo prostate, spermatogenezu, gustinu kostiju, rast dlake pa čak i na nivo testosterona. DNA-vezujući domen se karakteriše sa dva izbočena, Zn⁺⁺ regiona u obliku “srednjeg prsta i indeksa“, vezana za region za koji se vezuje hormon, koji se reprezentuje u obliku “palca“ ili šarke. Ovaj region menja konformaciju AR tokom vezivanja androgena ili antiandrogena. Najspecifičniji deo receptora naziva se hormon-vezujući domen čija je glavna funkcija visoki afinitet za vezivanje androgena, ali u njihovom odsustvu za ovaj domen su vezani šaperon proteini poznatiji kao heat-shock protein 90 (HSP 90), koji ga čine neaktivnim. U zavisnosti od aktivnosti 5 α -reduktaze u target ćeliji, testosteron ili DHT su aktivni agenti koji se vezuju za AR i vrše njegovu rekonfiguraciju, demaskirajući njegove funkcionalne domene. Ove promene dovode formiranja receptorskih dimera, koji se transportuju u nukleus ćelije gde vrše interakciju sa target DNA. Androgen-AR kompleks može ili da indukuje ili da izvrši supresiju androgen odgovarajućih target gena. Do sada je dokazano više od 30 target gena za androgene, od kojih je većina indukovana od strane androgena. AR ima najveći afinitet za DHT, pa testosteron i veoma mali za adrenalne androgene, kao što su DHEA i androstenedion. U nekim mutacijama AR može pokazati povećan afinitet za neandrogene steroide i antiandrogene (15).

1.8. TESTOSTERON I FAKTORI RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Androgeni, kao i estrogeni, ispoljavaju efekat na mnoge aspekte rizika za kardiovaskularne bolesti (16).

Osnovni trijas faktora rizika za kardiovaskularne bolesti obuhvata : hiperholesterolemiju (visoke vrednosti LDL, snizene HDL) , hipertenziju i konzumiranje cigareta.U predikciji kardio vaskularnih bolesti (KVB) epidemiološke studije su pokazale da je svaki od ovih faktora od visokog značaja u zavisnosti od stepena izloženosti. Zajednička osobina ovih faktora je njihova sposobnost da oštete arterijski endotel. Hipertenzija izlaže krvne sudove povećanom mehaničkom stresoru, pušenje cigareta prouzrokuje prolazno ali intenzivno oslobadjanje slobodnih radikala u arterijski sistem,a oksidovani holesterol se moze ponašati kao endotelni toksin (17). Pored ovih u konvencionalne faktore rizika ubrajaju se još: diabetes melitus, pozitivna porodična anamneza i godine života , a u dopunske faktore ubrajaju se abdominalna gojaznost, konzumiranje alkohola i fizička neaktivnost, što je predstavljalo fokus istraživanja u mnogim studijama (INTERHART, globalna studija faktora rizika za akutni infarkt miokarda) (18). Posebna pažnja u najvećim studijama koje su se zadnjih godina bavile faktorima rizika za KVB , (INTRHART,AMORIS, MONICA/CORA) posvećena je pored gore navedenih faktora i ulozi apolipoproteina kao informativnim indikatorima rizika za KVB i akutni infarkt miokarda (AIM) I to pre svega Apo B i Apo A-1 (19).

1.9. TESTOSTERON I LIPIDI

Uticaj androgena na lipidni status kao i interpretacija rezultata su izuzetno kontroverzni. Androgeni obično smanjuju nivo HDL (lipoproteina visoke gustine) u plazmi što je kroz istoriju korišćeno da ove steroide okarakteriše kao štetne za zdravlje krvnih sudova (20). Ali, uporedo sa ovim promenama uočava se redukcija nivoa Lp (a) i triglicerida u plazmi što bi vodilo smanjenu rizika za nastanak KVB (16). Iako faktori rizika za KVB ne deluju izolovano, a metabolizam holesterola i triglicerida je izuzetno povezan, nivoi

triglicerida variraju iz dana u dan kod individue u mnogo većoj meri nego nivoi holesterola, što je doprinelo tome da se u multivarijantnim statističkim analizama nivo holesterola koristi kao jači prediktor KVB (21).

U pubertetu kod dečaka skok koncentracije testosterona je praćen padom koncentracija HDL holesterola, verovatno kao rezultat indukcije hepatičke lipaze, seks hormon senzitivnog enzima metabolizma lipoproteina. Taj pad nivoa HDL predstavlja osnovnu razliku i viši rizik za raniji nastanak KVB kod muškaraca u odnosu na žene. Za razliku od pubertetskog perioda kod muškaraca u starijem dobu postoji pozitivna korelacija između koncentracije testosterona i HDL-a, koja je uslovljena efektom testosterona na hepatičku sintezu apolipoproteina Apo A-1(22).

Efekat androgena na nivo lipoproteina male gustine LDL u plazmi, koji predstavljaju klasičan metabolički faktor rizika kod muškaraca, je težak za interpretaciju i analizu! Kod nekih muškaraca koji su zloupotrebljavali anabolne androgene steroide (AAS) uočene su izuzetno povišene vrednosti LDL-a, što ukazuje na povišeni rizik za KVB. Nasuprot tome do porasta LDL-a nije dolazilo kod pacijenata koji su koristili androgene u cilju kontracepcije ili supstitucione terapije, a u jednoj od poslednjih studija nivo LDL kod pacijenata iz AAS grupe je uočen pad nivoa LDL-a (21).

Iako su lipoproteini male gustine LDL poznati kao primarni lipid-zavisni faktor rizika za KVB postoji nekoliko limitirajućih faktora za korišćenje samo LDL kao faktora rizika. Noviji podaci govore u prilog apolipoproteina kao značajnijih indikatora i prediktora za KVB. Apolipoproteina Apo B koji predstavlja broj potencijalno aterogenih partikula i apolipoprotein Apo A-1 koji predstavlja anti-aterogen lipoproteine visoke gustine HDL. Nekoliko studija među kojima dve najveće (AMORIS) (22) i (INTERHART) (23), kao i poslednja (MONICA/KORA STUDY) (24), pokazale su veoma jaku direktnu vezu između visokih nivoa Apo B/Apo A-1 količnika i povećanog rizika za fatalni i akutni infarkt miokarda. Apo B se nalazi u lipoproteinima veoma niske gustine VLDL, lipoproteinima srednje gustine IDL, kao i u large boyant LDL i sd-LDL, sa jednom molekulom ApoB u svakoj od ovih aterogenih partikula. Zato totalni Apo B reflektuje ukupan broj aterogenih partikula. ApoB takodje ima ulogu u „zarobljavanju“ ovih lipoproteina u zidove krvnih sudova. ApoB sintetizovan u jetri takodje stabilizuje i omogućava transport holesterola i triglicerida u VLDL-u, IDL-u, large boyant LDL-u i sd-LDL-u u plazmi. Apo B služi i kao ligand za

ApoB i ApoB,E receptore i time olakšava preuzimanje holesterola u perifernim tkivima i jetri. ApoA-1 je glavni protein HDL partikule i glavni je inicijator reverznog transporta holesterola. Balans između ApoB i ApoA-1, kao i ApoB/ApoA-1 količnik indikuje rizik za nastanak KVB, što je količnik veći veći je i rizik.

Pored standardnog lipidnog profila kao i gore pomenutih apolipoproteina, Lp(a), koji nastaje modifikacijom iz LDL, također može da predstavlja jedan od prediktora KVB. Zbog svoje strukturne sličnosti sa plazminogenom, Lp(a) oštećuje sintezu plazmina i proces fibrinolize (25). Takođe Lp(a) ima ulogu u vezivanju za makrofage preko visoko afinitetnih receptora što dovodi do stvaranja penastih ćelija i depozicije holesterola u ateromatozne plakove (26). Veza između Lp(a) i rizika za KVB prvo je sugerisana u nekim studijama preseka i retrospektivnim studijama, dok su u poslednjim prospektivnim studijama dobijeni konflikti rezultati. U prospektivnoj, PROCAM studiji na 788 muškaraca od 35 do 65 godina starosti, praćenih 10 godina rizik za akutni koronarni događaj je bio 2.7 puta veći kod pacijenata sa vrednostima Lp(a) >20 mg/dL (27).

1.10. TESTOSTERON I KARDIOVASKULARNE BOLESTI: ANIMALNI MODEL ATEROSKLEROZE

Animalni modeli su intenzivno korišteni za ispitivanje ateroskleroze u poslednjih 80 godina (28). Poslednjih 10 godina nove publikovane studije bavile su se uticajem androgena na aterosklerozu. U velikom broju studija sugerisano je da prirodni androgeni (posebno testosteron) imaju štetan efekat na arterije što je ukazivalo na to da androgeni povećavaju rizik za KVB (29), ali u mnogim studijama nije napravljena polna razlika između muških i ženskih modela što je ključno za genomske efekte androgena (30). U poslednjim studijama nakon razdvajanja polova dobijeni su značajno drugačiji rezultati (31).

Akutni efekat ekspozicije androgena na tkiva može biti modifikovan i negenomskim efektima (na nivou kalcijumskih kanala) za razliku od uticaja hronične, dugotrajne primene androgene terapije (32). Zato fenomeni dobijeni u eksperimentalnim studijama

ne moraju u potpunosti oslikavati kliničke rezultate kod pacijenata na dugotrajnoj androgenoj terapiji.

Hayashi i sar. u jednoj od skorašnjih studija ispitali su hipotezu o pozitivnom efektu DHEA na aterogenezu preko konverzije u estradiol delovanjem aromataze. Iako su koristili ženski animalni model njihovi rezultati su bili u skladu sa hipotezom i pokazali su endotelijumski zavistan porast sinteze azot oksida (NO). Na osnovu toga su prepostavili da svi aromatizovani androgeni mogu koristiti taj put i da lokalna sinteza estrogena na vaskularnom nivou može imati ulogu u zaštiti od ateroskleroze (33).

Dobijene različite koncentracije testosterona kao i varijabilni efekti na krvne sudove ukazuju na potrebu daljih primena i ispitivanja na animalnim modelima u cilju dobijanja što sigurnijih odgovora o adekvatnom putu primene androgena (oral, i.v....) , doze i potencijalnih efekata kod muške populacije .

1.11. TESTOSTERON I BOLEST ARTERIJA

Ranija uverenja da androgeni izazivaju koronarnu arterijsku bolest kod muškaraca bila su bazirana na smanjenoj incidenci tih događaja kod žena u reproduktivnom periodu iste starosne dobi kao i ranijim rezultatima nekih animalnih modela. Pored toga, nije bilo podataka o direktnoj povezanosti fizioloških doza testosterona i porasta incidence KVB-i. Poslednje studije dokazuju suprotno. U studijama (Philipsa i sar.) dokazana je pozitivna korelacija između niskih doza ukupnog i slobodnog testosterona i rizika za nastanak koronarne arterijske bolesti i infarkta miokarda (34). Rosano (35) i Webb (36) su čak dokazali produžetak perioda do 30 min., potrebnog fizičkom opterećenju da izazove ishemiju miokarda kod pacijenata koji su pre opterećenja primili infuziju testosterona. Takođe je uočen značajan porast vremena potrebnog za depresiju ST segmenta na elektrokardiogramu muškaraca sa koronarnom arterijskom bolešću koji su 12 nedelja pored klasične antianginozne terapije dobijali i transdermalne flastere testosterona. Odgovor je bio značajno bolji kod muškaraca koji su pre uvođenja flastera imali niži nivo testosterona (37). Akutna primena testosterona pojačava protok kroz brahijalnu arteriju delujući pozitivno na promene dijametra što je dokazano kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću i govori u prilog pozitivnog efekta na

odgovore zavisne od endotela (38). Ovi nalazi su u potpunoj diskrepanci sa rezultatima studije koja je pokazala poboljšanu vazoreaktivnost kod muškaraca na terapiji za karcinom prostate, kod kojih je uradjena orhidektomija ili su na antiandrogenoj terapiji (39)!?

Poslednja ispitivanja govore u prilog da fiziološki nivoi testostosterona ne povećavaju rizik za infarkt miokarda, za razliku od podataka dobijenih od grupe pacijenata koji zloupotrebljavaju androgene gde se uočava pojačana progresija ateroma (40), negativni efekti na lipidni status (41), hemostatičke faktore (42) što dovodi do povećanog rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (43).

2. CILJ

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Da se dokaže da muškaraci stariji od 40 godina, oboleli od AIM, imaju niže koncentracije endogenog testosterona od kontrolne grupe.
2. Da se ispita povezanost nivoa endogenog testosterona sa faktorima rizika za KVB kod muškaraca starijih od 40 godina u AIM, sa posebnim osvrtom na ApoB/ApoA1 količnik kao nezavisni faktor rizika
3. Da se uporede vrednosti nivoa endogenog testosterona u AIM sa vrednostima endogenog testosterona u periodu rehabilitacije, šest meseci, nakon AIM.

3. METODE

Materijal i metode

Studija je izvedena kao prospektivna studija. Ispitivanja, kao i regrutacija pacijenata vršena su u Klinici za endokrinologiju dijabetes i bolesti metabolizma u Kliničkom centru Srbije, kao i u Klinici za kardiologiju Urgentnog centra, (Koronarna jedinica), laboratorijska ispitivanja su obavljena u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije.

Pacijenti

Svi pacijenti su podeljeni u IV grupe:

- I grupu čini 80 muškarca životne dobi od 40-80 godina sa AIM.
- II grupu (podgrupa grupe I) čini 35 muškarac životne dobi od 40-80 godina kojima su analize rađene 6 meseci nakon AIM .
- III kontrolnu grupu čini 20 zdravih muškarca životne dobi od 40-80god.
- IV grupu (podgrupa grupe I) čini 5 muškarca kod kojih je nastupio letalan ishod u periodun praćenja od 6 meseci

Sve grupe su homogene po pitanju indeksa telesne mase i godina starosti. Totalno ishemijsko vreme u prvoj grupi je kraće od 12 sati.

Svi ispitanici su neposredno upoznati sa načinom i metodologijom testiranja i dobrovoljno su bili uključeni u ispitivanja.

Laboratorijske metode

Svim ispitanicima izvađena je krv za :

1. osnovne biohemijske analize I faktore inflamacije: SE, CRP, IL-6, IL-1.

2. lipidni profil: ukupni holesterol, trigliceridi, lipoproteini male gustine (LDL), lipoproteini velike gustine (HDL), lipoprotein a (Lp(a)), apolipoprotein A-1 (ApoA1), apolipoprotein B.
3. Troponin, PSA, mioglobin.
4. Hormonske analize: testosteron, estradiol, progesteron, folikulostimulirajući hormon (FSH), lutenizirajući hormon (LH), seks hormon vezujući globulin (SHBG), dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), vitamin D (25OHD3)

Hormonske i biohemijske vrednosti merene su neposredno u AIM (za prvu grupu ispitanika), kao i šest meseci nakon otpusta (za drugu grupu ispitanika). Ispitivanje je izvedeno uz potpuno poštovanje Helisinske povelje o ljudskim pravima.

Referentni opseg normalnih vrednosti svih laboratorijskih analiza (hormoski i biohemijski parametri) dat je u Tabeli 1.

Statističke metode

Dobijeni podaci su obrađeni standardnim deskriptivnim (minimalna, maksimalna, srednja vrednost, modalna i medijalna vrednost) i analitičkim statističkim metodama (Studentov t test, T par test,). Za analizu paralelizma praćenih parametara korišćene su Spearmanova i Pearsonova korelacija. Vrednost $p < 0.05$ smatrana je statistički značajnom. Baza podataka je formirana u Microsoft Office Excel. Za statističku obradu podataka korišćeni su standardni statistički paketi (SPSS 18.0, MedCalc) a dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Tabela 1. Normalne vrednosti biohemijskih i hormonskih ispitivanja:

Holesterol	3.1-5.2	mmol/l
HDL	0.78-1.6	mmol/l
LDL	1.55-3.4	mmol/l
Trigliceridi	0-1.7	mmol/l
ApoA-I	1.04-2.02	g/l
ApoB	0.66-1.33	g/l
Lp(a)	0-0.3	g/l
FSH	1.5-12.4	mIU/ml
LH	1.7-7.6	mIU/ml
Testosteron	8.64-29.0	nmol/l
Free testosteron	32-168	pg/ml
DHEAS	1.2-9.98	μmol/l
Estradiol	28-156	pmol/l
Progesteron	0.7-4.3	nol/l
SHBG	18.3-76.7	nmol/l
Kortizol	171-536	nmol/l
25OHD3	>75	mmol/l
Interleukin 1 (IL-1)	0.3-1.4	pg/ml
Interleukin 6 (IL-6)	0.5-7	pg/ml
NTproBNP	10-138	pg/ml
Mioglobin	28-72	nmol/l
Troponin I	0.16-0.3	μg/l
PSA	0.26-4.14	g/l

4. REZULTATI

Parametri lipidnog statusa i aterogenih indeksa, kod pacijenata u akutnom infarktu miokarda (AIM), pacijenti grupe 1, prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2. Lipidni status i aterogeni indeksi

	N	Min	Max	SV	SD
Holesterol	81	2.07	12.56	5.533	1.777
HDL	80	0.30	3.80	1.042	0.443
LDL	79	0.95	9.70	3.693	1.479
Trigliceridi	81	0.32	8.36	1.686	1.160
ApoA1	81	1.03	5.44	2.235	0.731
ApoB	81	0.48	5.01	1.504	0.750
Lp(a)	80	0.17	2.78	0.470	0.445
ApoB/Apoa1	80	0.24	1.40	0.670	0.204

U tabeli 2. prikazane su minimalne (Min), maksimalne (Max), srednje vrednosti (SV) i standardna devijacija (SD) parametara lipidnog statusa i aterogenih indeksa. Kako se u tabeli može videti, pacijenti iz grupe 1, imali su srednje vrednosti ukupnog holesterola, HDL holesterola i triglicerida u granicama referentnih vrednosti, dok je srednja vrednost LDL holesterola bila povišena (3.693 ± 1.479 mmol/l). Takođe, srednja vrednost apolipoproteina A1 (ApoA1) bila je u granicama referentnih vrednosti, dok je srednja vrednost apolipoproteina B (ApoB) bila povišena (1.504 ± 0.750 g/l), kao i srednja vrednost lipoproteina a (Lp(a)) (0.470 ± 0.445 g/l). Vrednosti aterogenog indeksa, količnika vrednosti ApoB i ApoA1 kretala se od minimalnih 0.24 do maksimalnih 1.40 sa srednjom vrednosti od 0.670 ± 0.204 .

Vrednosti steroidnih hormona i gonadotropina, kod pacijenata u akutnom infarktu miokarda, prikazani su Tabeli 3.

Tabela 3 Steroidni hormoni i gonadotropini

	N	Min	Max	SV	SD
Testosteron	83	1.52	52.05	16.61	8.96
Free testosteron	80	4.80	134.00	60.17	27.18
DHEAS	83	0.31	8.69	3.24	1.84
Estradiol	68	106	1885	217.92	212.47
Progesteron	71	0.2	6.3	1.6	0.94
SHBG	80	15.88	200.00	69.30	35.82
Kortizol	76	49.87	2069.25	657.23	371.67
25OHD3	84	17.00	121.00	39.93	14.72
FSH	62	1.56	1911	195.01	509.03
LH	62	1.4	45.1	6.57	6.4

U tabeli 3. prikazane su minimalne (Min), maksimalne (Max), srednje vrednosti (SV) i standardna devijacija (SD) steroidnih hormona i gonadotropina. Kako se u tabeli može videti, pacijenti iz grupe 1, imali su srednje vrednosti testosterona, free testosterona, DHEAS, progesterona, SHBG i LH u granicama referentnih vrednosti, dok su srednje vrednosti estradiola (217.92 ± 212.47 pmol/l), FSH (195.01 ± 509.03 mIU/ml) i kortizola (657.23 ± 371.67 nmol/l) bile povišene S druge strane, srednja vrednost vitamina D (39.93 ± 14.72 mmol/l) bila je snižena

Vrednosti parametara inflamacije, mišićne destrukcije i tumor markera za prostatu, kod pacijenata u akutnom infarktu miokarda, prikazani su Tabeli 4.

Tabela 4. Parametri inflamacije, mišićne destrukcije i prostatni tumor marker

	N	Min	Max	SV	SD
Sedimentacija	68	2.00	105.00	32.18	25.83
CRP	86	0.40	635.00	35.91	90.59
IL-1	56	1.16	12.80	4.18	2.21
IL-6	86	1.10	228.00	15.75	34.16
Troponin I	83	0.01	418.15	31.41	70.97
Mioglobin	72	2.05	1000.0	202.88	235.6
NTproBNP	61	6.40	896.60	262.07	208.66
Total PSA	81	1.01	21.20	5.80	5.01

U tabeli 4. prikazane su minimalne (Min), maksimalne (Max), srednje vrednosti (SV) i standardna devijacija (SD) parametara inflamacije, mišićne destrukcije, kao i prostatni specifični antigen (PSA). Kako se u tabeli može videti, pacijenti iz grupe 1, imali su povišenu srednju vrednost citokina, i to kako IL1 tako i IL6. Takođe, srednja vrednost sedimentacije bila je ubrzana, a srednja vrednost vrednost CRP povišena. Srednje vrednosti parametara destrukcije miokarada su takođe bili povišeni, kao i srednja vrednost PSA.

Nakon 6 meseci od AIM, urađena je kontrola lipidnog statusa i aterogenih indeksa (Tabela 5).

Tabela 5. Lipidni status i aterogeni indeksi, 6 meseci nakon AIM

	N	Min	Max	SV	SD
Holesterol	20	2.66	8.25	4.70	1.29
HDL	20	0.63	2.15	1.05	0.29
LDL	20	0.00	5.94	2.79	1.23
Trigliceridi	20	0.76	6.03	1.98	1.12
ApoA1	20	1.16	3.53	2.01	0.43
ApoB	20	0.49	2.64	1.10	0.40
Lp(a)	20	0.16	1.11	0.31	0.23
ApoB/Apoa1	20	0.26	1.25	0.56	0.20

U tabeli 5. prikazane su minimalne (Min), maksimalne (Max), srednje vrednosti (SV) i standardna devijacija (SD) parametara lipidnog statusa i aterogenih indeksa, kod pacijenata iz grupe 2, odnosno 6 meseci nakon AIM. Kako se u tabeli može videti, pacijenti iz grupe 2, imali su srednje vrednosti ukupnog holesterola, HDL holesterola i LDL holesterola u granicama referentnih vrednosti, dok je srednja vrednost triglicerida bila povišena. Takođe, srednja vrednost apolipoproteina A1, kao i srednja vrednost apolipoproteina B bila u granicama referentnih vrednosti, a srednja vrednost lipoproteina a (Lp(a)) neznatno iznad gornje granice referentnog opsega. Vrednosti aterogenog indeksa, količnika vrednosti ApoB i ApoA1 kretala se od minimalnih 0.26 do maksimalnih 1.25 sa srednjom vrednosti od 0.56 ± 0.20 .

Vrednosti steroidnih hormona i gonadotropina, takođe su kontrolisani kod pacijenata 6 meseci nakon akutnog infarkta miokarda, a rezultati su prikazani u Tabeli 6.

Tabela 6 Steroidni hormoni i gonadotropini, 6 meseci nakon AIM

	N	Min	Max	SV	SD
Testosteron	20	6.88	47.12	18.32	7.97
Free testosteron	20	33.00	165.00	69.37	24.75
DHEAS	23	1.14	9.05	2.88	1.66
Estradiol	20	54.50	311.20	166.37	78.82
Progesteron	26	0.2	4.10	1.07	0.93
SHBG	20	21.50	184.00	66.98	33.05
Kortizol	34	34.13	928.55	439.70	175.88
25OHD3	20	18.00	82.00	39.31	15.77
FSH	29	2.38	88.09	15.13	19.90
LH	30	1.2	42.8	6.22	7.82

U tabeli 6. prikazane su minimalne (Min), maksimalne (Max), srednje vrednosti (SV) i standardna devijacija (SD) steroidnih hormona i gonadotropina, kod pacijenata iz grupe 2, odnosno 6 meseci nakon AIM. Kako se u tabeli može videti, pacijenti iz grupe 2, imali su srednje vrednosti testosterona, free testosterona, DHEAS, progesterona, SHBG, kortizola i LH u granicama referentnih vrednosti, dok su srednje vrednosti estradiola i FSH bile povišene s druge strane, srednja vrednost vitamina D bila je snižena.

Nakon 6 meseci od akutnog infarkta miokarda urađena je i kontrola parametara inflamacije, destrukcije mišića. kao i prostatnog specifičnog antigena (Tabela 7).

Tabela 7. Parametri inflamacije, mišićne destrukcije i prostatni tumor marker, 6 meseci nakon AIM

	N	Min	Max	SV	SD
CRP	36	0.20	123.20	2.91	13.5
IL-1	32	0.80	3.11	1.92	0.67
IL-6	36	0.93	333.00	23.38	59.19
Troponin I	36	0.00	45.00	12.25	10.01
Mioglobin	29	8.84	235.20	42.23	42.18
NTproBNP	33	16.00	795.50	231.01	220.54
Total PSA	36	0.98	14.10	4.51	3.02

U tabeli 7. prikazane su minimalne (Min), maksimalne (Max), srednje vrednosti (SV) i standardna devijacija (SD) parametara inflamacije, mišićne destrukcije, kao i prostatni specifični antigen (PSA), kod pacijenata iz grupe 2, odnosno 6 meseci nakon akutnog infarkta miokarda. Kako se u tabeli može videti, pacijenti iz grupe 2, imali su povišenu srednju vrednost citokina, i to kako IL1 tako i IL6. S druge strane, srednja vrednost CRP je bila u granicama referentnih vrednosti. Srednje vrednosti parametara destrukcije miokarada troponina i Ntpro BNP su bili povišene, dok je srednja vrednost mioglobina bila u granicama referentnih vrednosti. Srednja vrednost PSA, kod pacijenata iz grupe 2, bila je blago povišena..

Tabela 8. Srednje vrednosti testosterona i količika ApoB/ApoA1 kontrolne grupe

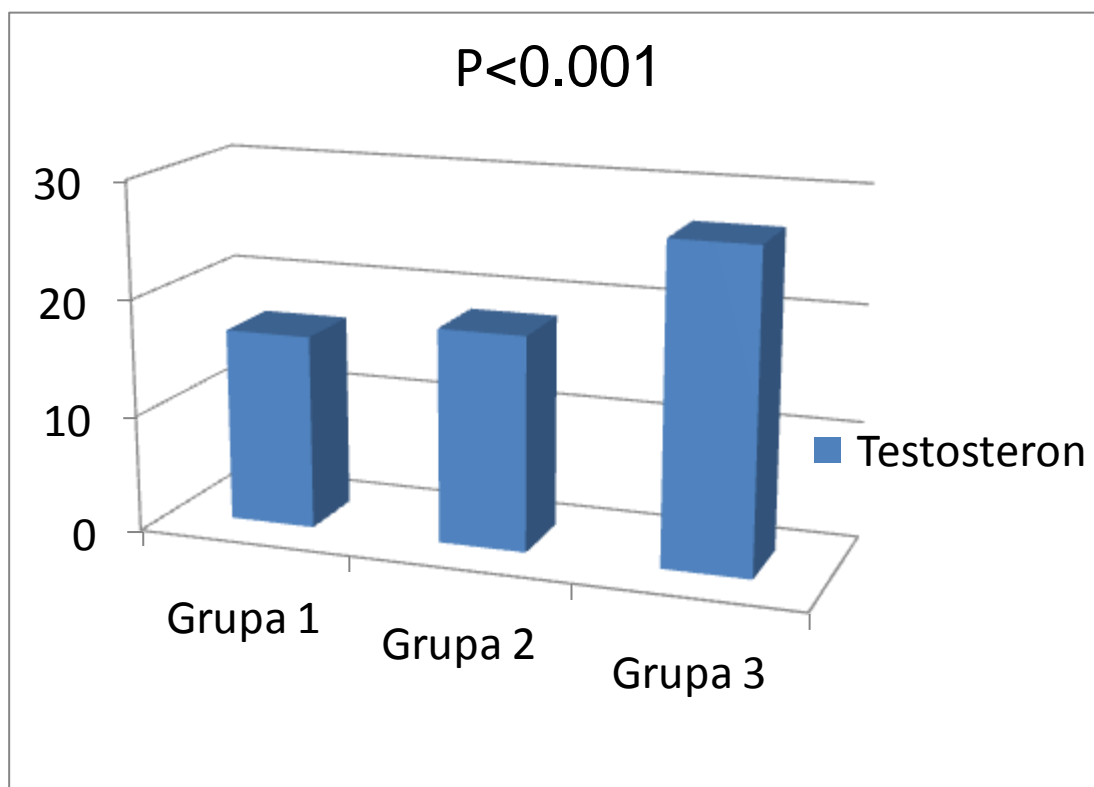
	N	Minimum	Maximum	SV	SD
ApoB/ApoA1	10	0.001	1.24	0.85	0.424
TESTOSTERON	11	15.80	49.04	27.11	10.48

Poređenjem vrednosti testosterona pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i vrednosti kontrolne grupe dobijena je visoko statistički značajan razlika. Vrednosti testosterono kod pacijenta sa AIM bile su visoko statistički značajno niže nego vrednosti testosterona u zdravoj populaciji $p < 0.001$. Obe grupe bile su homogene po pitanju starosti i BMI-a.

Takođe poređenjem vrednosti testosterona kod pacijenata 6 meseci posle AIM (grupa 2) sa vrednostima kontrolne grupe takođe je dobijena visoko statistički značajna razlika. Vrednosti kod testosterona kod pacijenata 6 meseci nakon AIM bila je visoko statistički značajno manja u odnosu na kontrolnu grupu, $p < 0.001$

Za vrednosti testosterona kod pacijenata u AIM i 6 meseci nakon AIM nije dobijena statistički značajna razlika $p > 0.05$

Grafikon 1. Poređenje vrednosti Testosterona po grupama

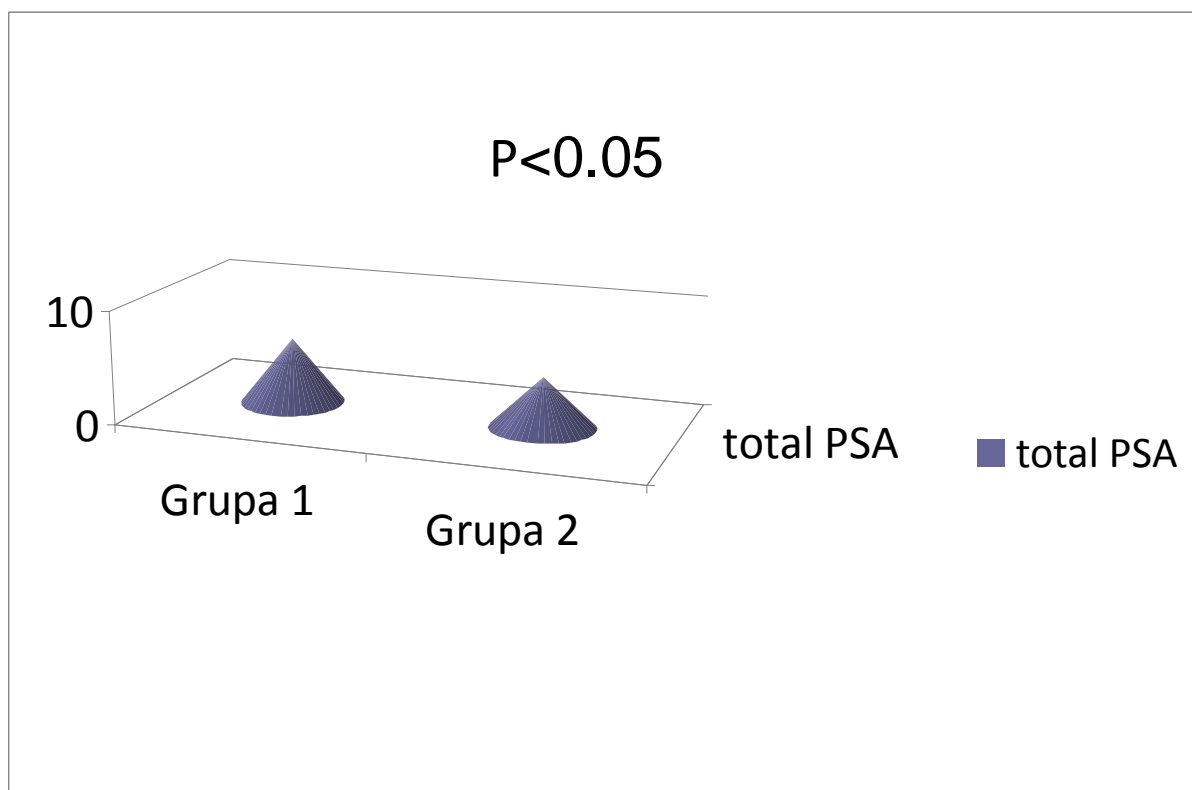


Poređenjem vrednosti količnika ApoB/ApoA1 u grupi preživelih i onih sa letalnim ishodom nije dobijena statistički značajna razlika.

Poređenjem vrednosti parametara pacijenta iz prve grupe (u AIM) sa vrednostima parametra nakon 6 meseci dobijene su sledeće vrednosti:

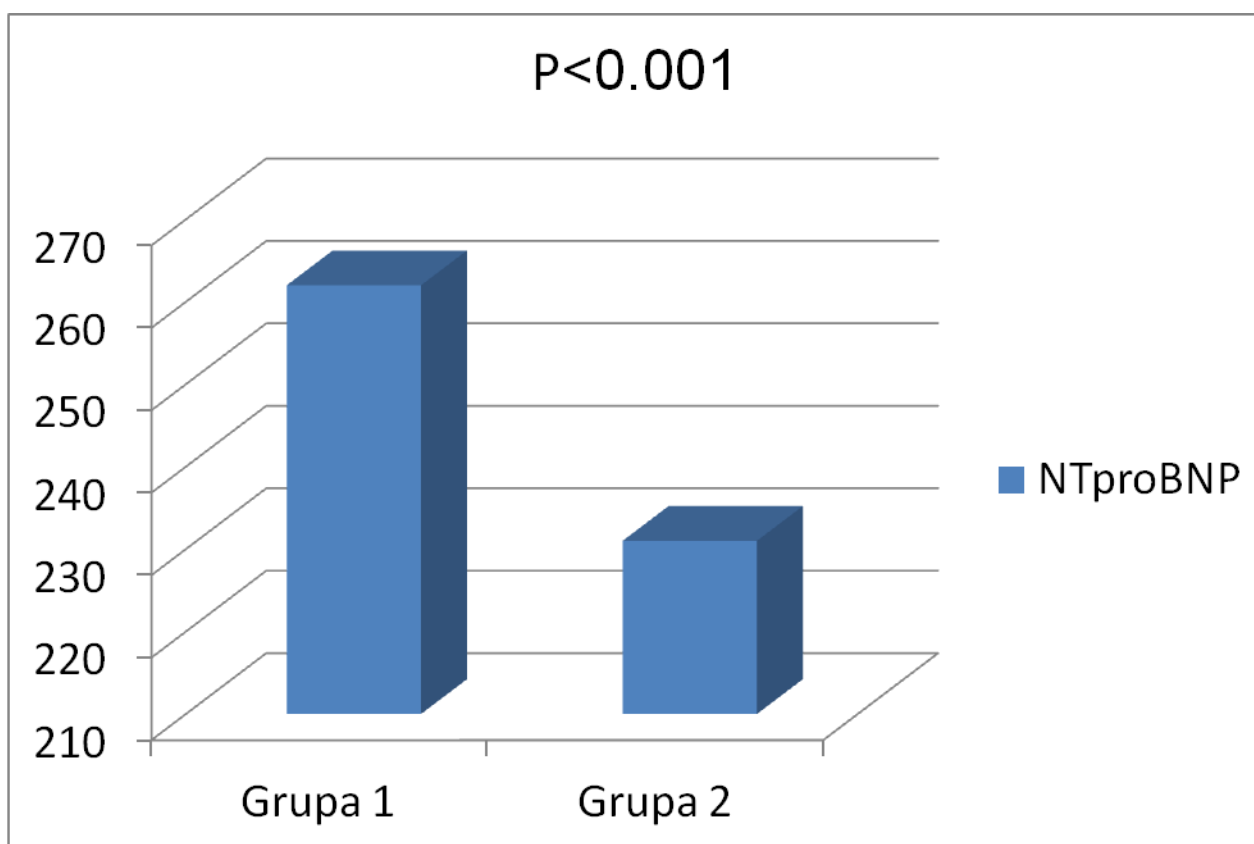
1. Za vrednosti testosterona kako je ranije navedeno nije dobijena statistički značajna razlika u trenutku AIM, u odnosu na vrednosti 6 meseci kasnije kod istih pacijenta (grupa 2). $p > 0.05$,
2. Za vrednosti ukupnog PSA dobijena je statistički značajno veća vrednost u AIM (grupa 1) u odnosu na vrednosti 6 meseci nakon AIM (grupa 2) $p < 0.05$

Grafikon 2. Poređenje vrednosti ukupnog PSA u AIM i nakon 6 meseci



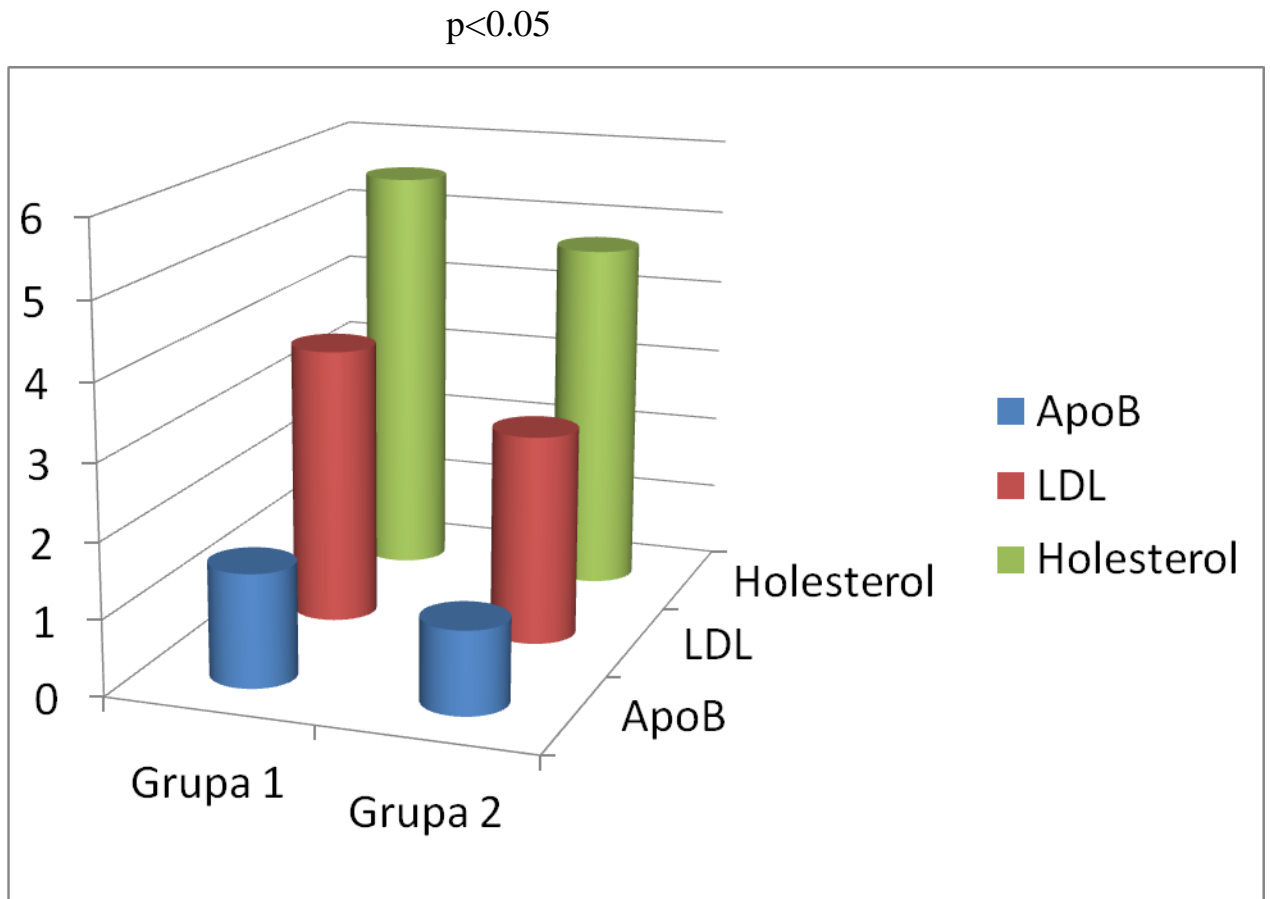
3. Za vrednosti NTpro BNP-a dobijene su visoko statistički veće vrednosti u AIM (grupa 1) u odnosu na vrednosti 6 meseci nakon AIM (grupa 2). $p < 0.001$

Grafikon 3. Vrednosti NtProBNP za vreme AIM (grupa 1) i 6 meseci nakon AIM (grupa 2).



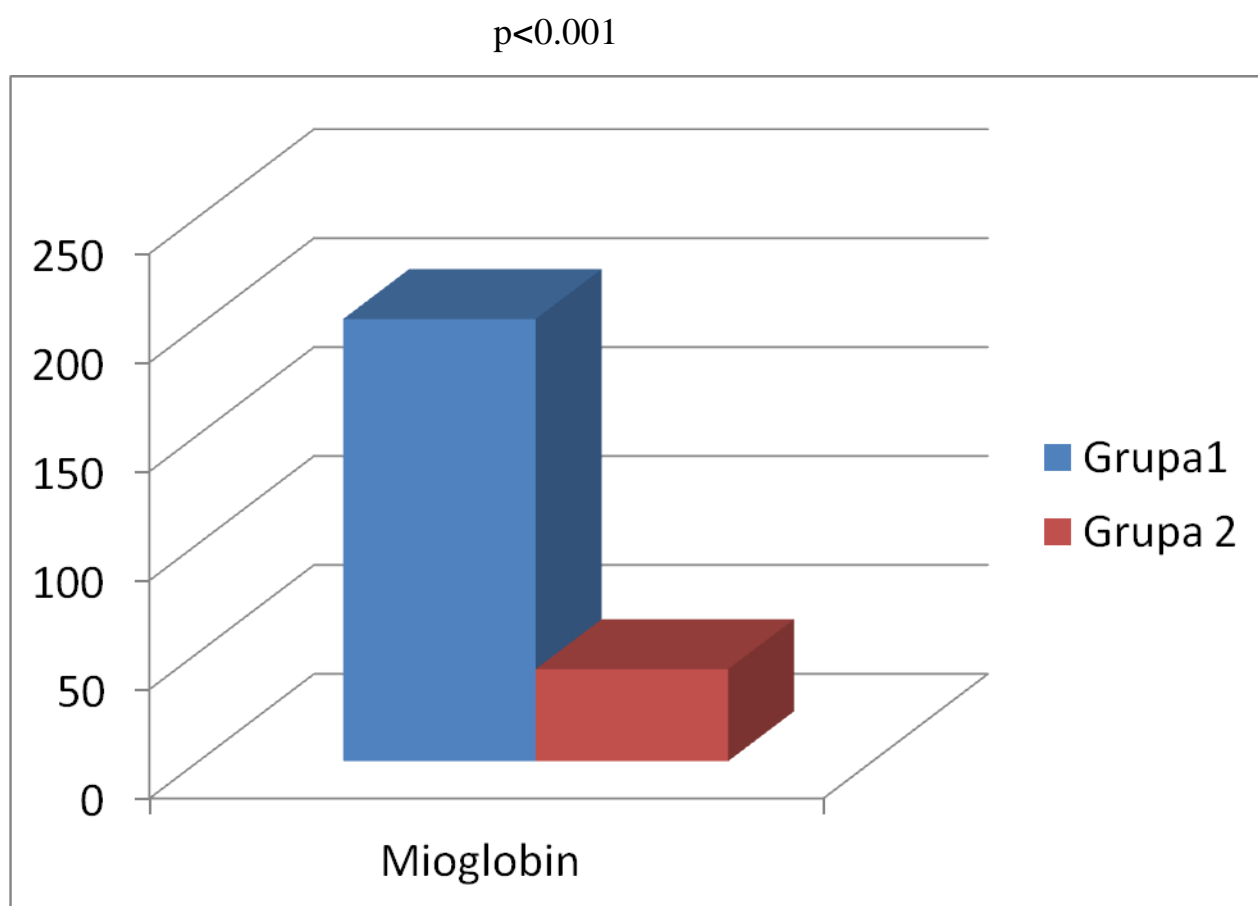
Statistički značajno više vrednosti za holesterol, LDL i ApoB dobijen su u AIM (grupa 1) u odnosu na period 6 meseci nakon AIM (grupa 2) $p < 0.05$

Grafikon 4. Poređenje vrednosti holesterola, Apo B i LDL-a u AIM (grupa 1) sa vrednostima 6 meseci nakon AIM (grupa 2)



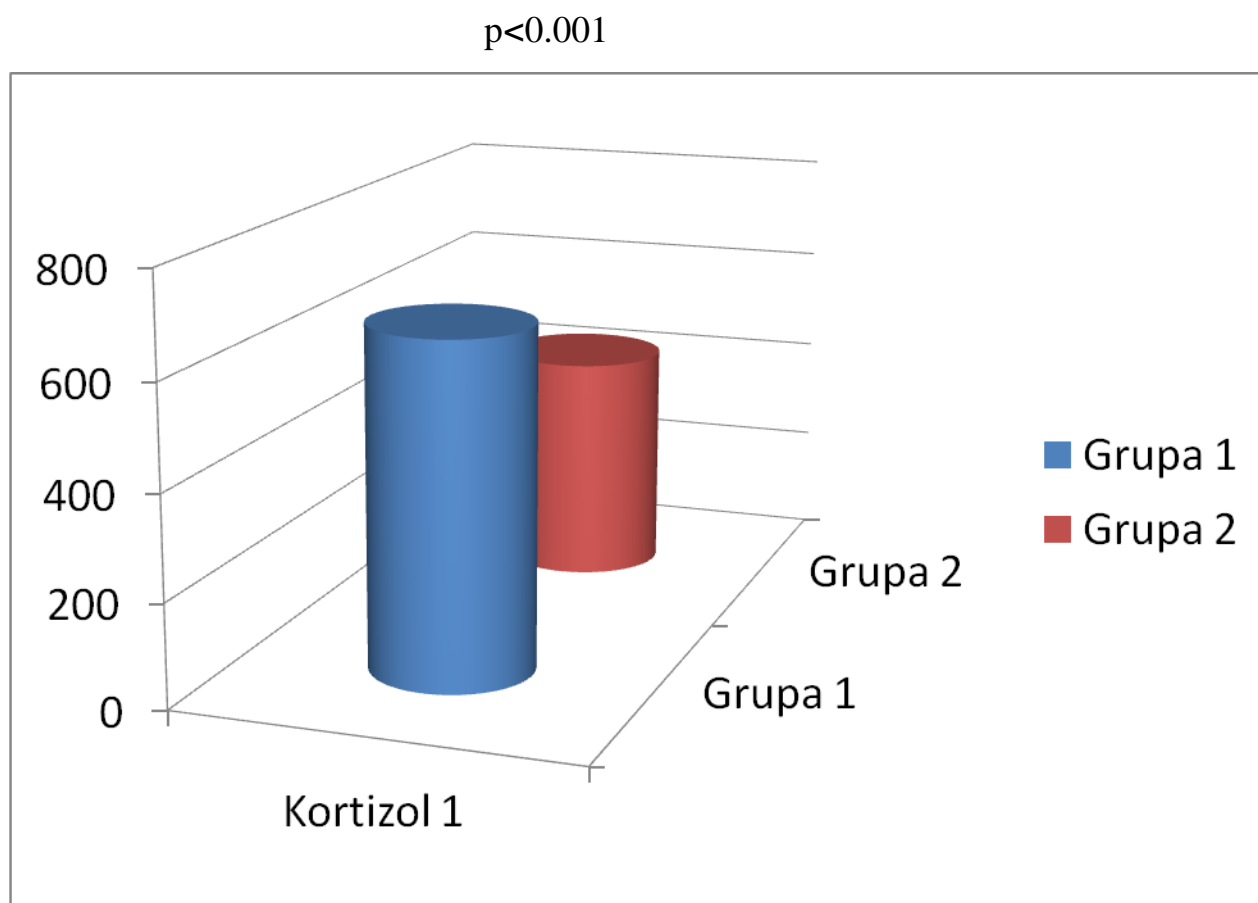
Poređenjem vrednosti markera razgradnje srčanog mišića, mioglobina, kod bolesnika u AIM i 6 šest meseci nakon AIM, kao što je i očekivano, dobijene su visoko statistički značajno manje vrednosti u drugoj grupi, $p < 0.001$.

Grafikon 5. Poređenje vrednosti mioglobina u AIM (grupa 1) sa vrednostima 6 meseci nakon AIM (grupa 2)



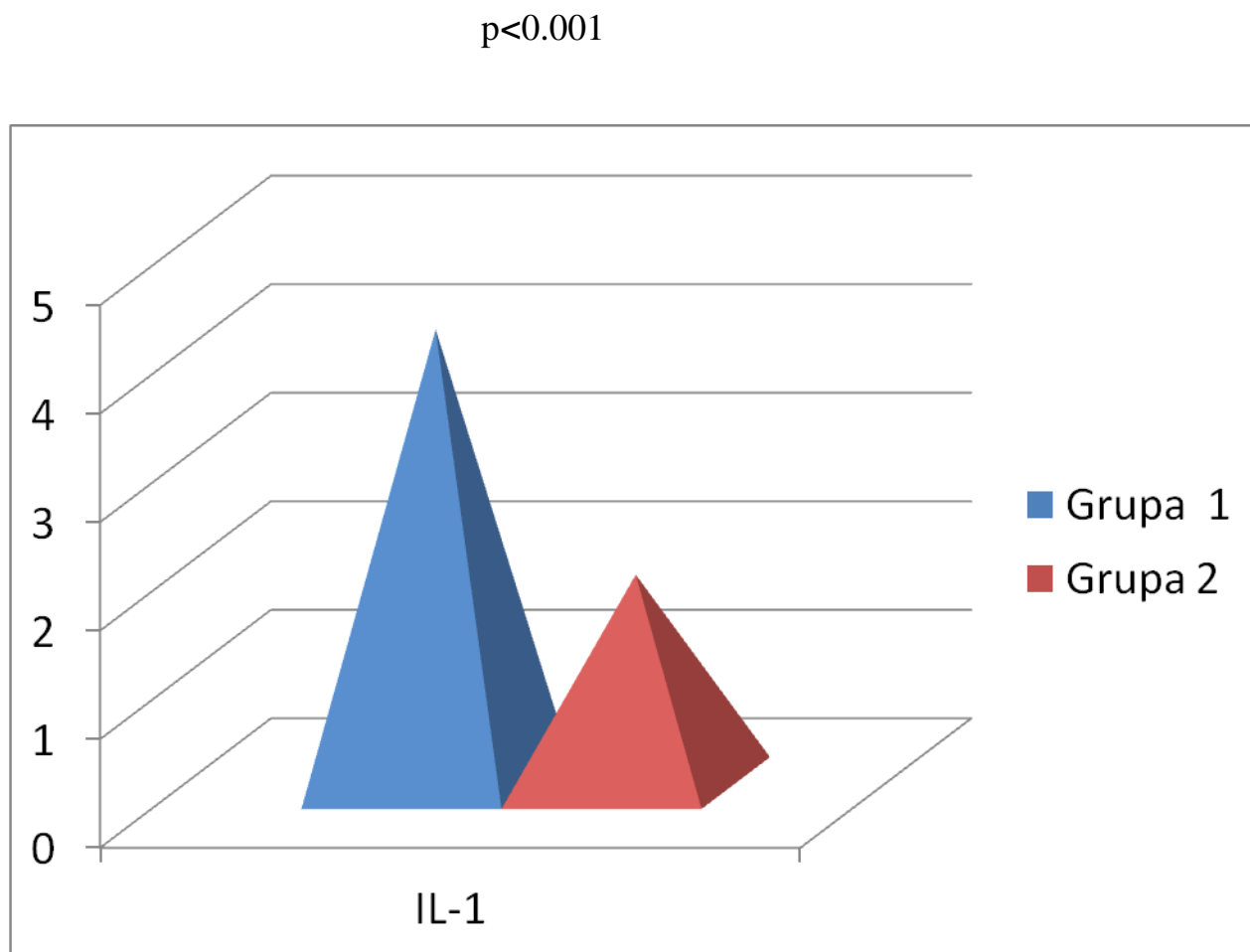
Upoređivanjem vrednosti kortizola kod bolesnika u AIM i 6 šest meseci nakon AIM, dobijene su visoko statistički značajno manje vrednosti u drugoj grupi, $p < 0.001$

Grafikon 6. Poređenje vrednosti kortizola u AIM (grupa 1) sa vrednostima 6 meseci nakon AIM (grupa 2)



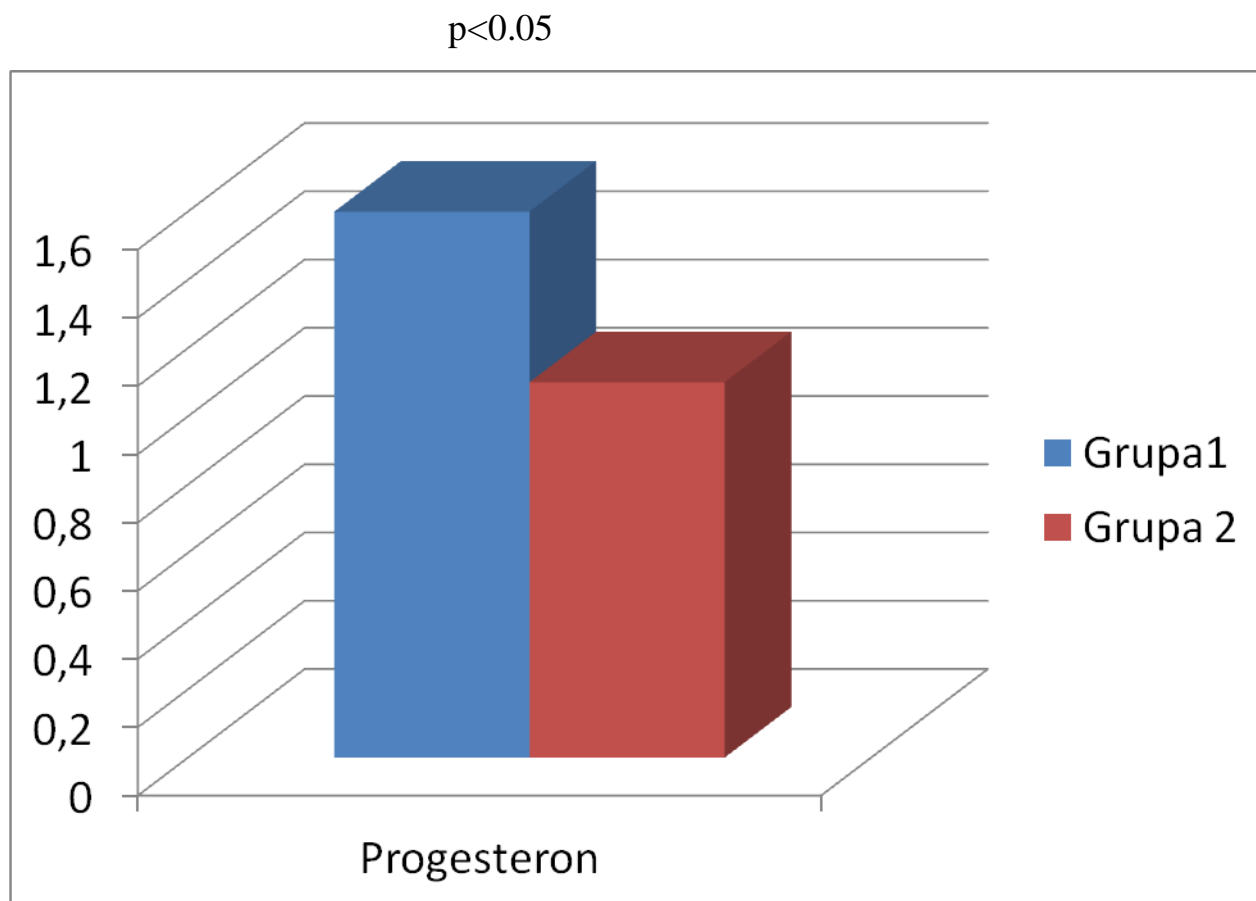
Poređenjem vrednosti inflamatornih citokina, interleukina 1 (IL-1), kod bolesnika u AIM i 6 šest meseci nakon AIM, dobijene su visoko statistički značajno manje vrednosti u drugoj grupi, $p < 0.001$

Grafikon 7. Poređenje vrednosti IL-1 u AIM (grupa 1) sa vrednostima IL-1, 6 meseci nakon AIM (grupa 2)



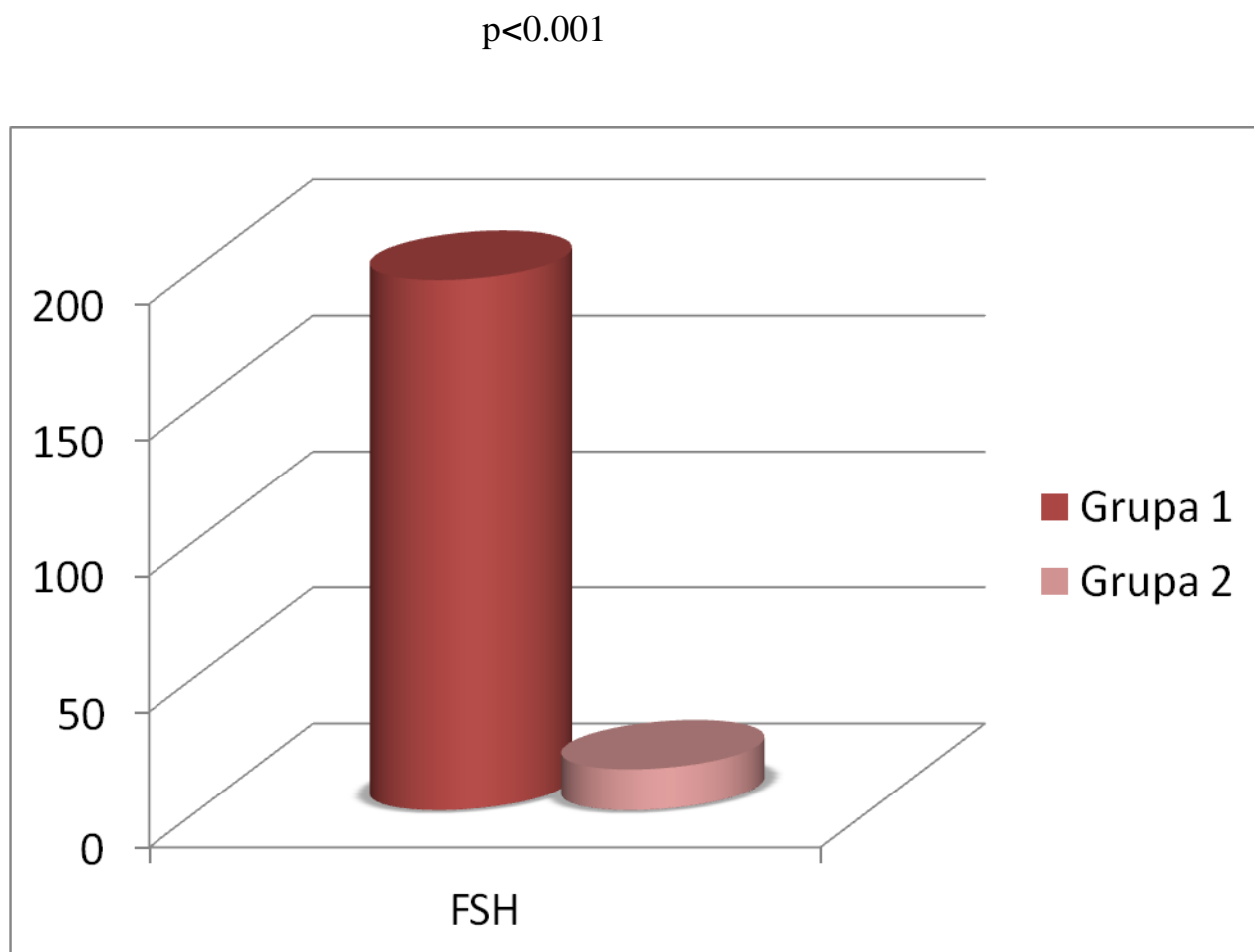
Statistički značajno više vrednosti za progesteron dobijene su u AIM (grupa 1) u odnosu na period 6 meseci nakon AIM (grupa 2) $p < 0.05$

Grafikon 8. Poređenje vrednosti progesterona u AIM (grupa 1) sa vrednostima 6 meseci nakon AIM (grupa 2)



Upoređivanjem vrednosti FSH ,kod bolesnika u AIM i 6 šest meseci nakon AIM, dobijene su visoko statistički značajno manje vrednosti u drugoj grupi, $p < 0.001$

Grafikon 9. Poređenje vrednosti kortizola u AIM (grupa 1) sa vrednostima 6 meseci nakon AIM (grupa 2)



Nažalost u periodu praćenja od 6 meseci 5 bolesnika je doživelo egzitus.

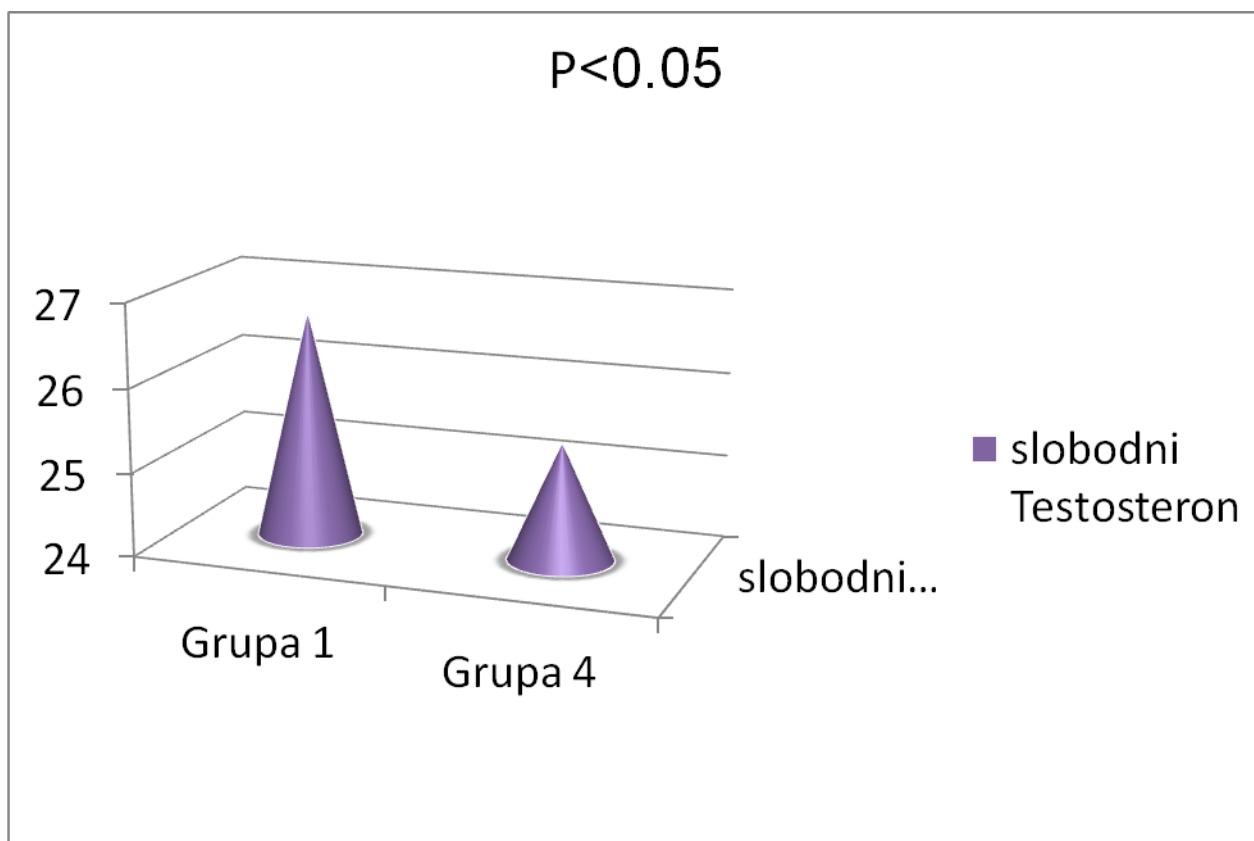
Tabela 9. Vrednosti parametra kod bolesnika sa letalnim ishodom nakon AIM (grupa 4)

	N	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Standardna greška
Free Testosteron	5	34.20	25.403	12.702
Total PSA	5	8.34	2.14	0.96

Poređenjm parametara bolesnika koji su preživeli AIM (grupa 1) i onih koji su nažalost egzistirali (grupa 4), dobijene su sledeće vrednosti

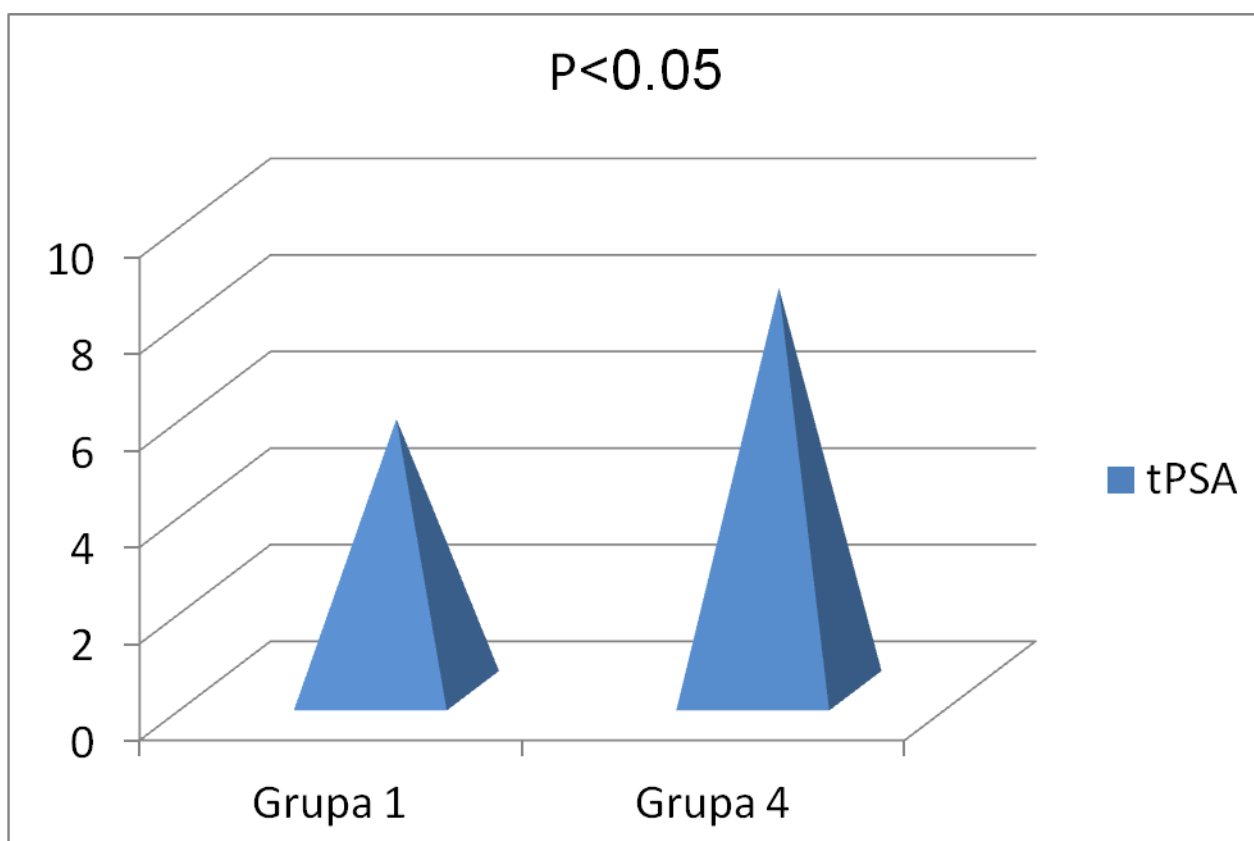
Statistički značajno više vrednsoti slobodnog testosterona u grupi preživelih $p < 0.05$

Grafikon 10. Vrednosti slobodnog tetsosterona kod pacijenata koji su preživeli AIM u poređenju sa vrednostima bolesnika koji su egzistirali



Dok su nasuprot tome kod pacijenata koji su umrli u periodu praćenja statistički značajno $p < 0.05$, bile veće vrednosti tPSA.

Grafikon 11. Poređenje vrednosti t PSA kod pacijenata sa AIM koji su preživeli i onih koji su umrli nakon AIM



Radene su i korelacije vrednosti testosterona sa lipidnim profilom kod pacijenata u akutnom infarktu miokarda (grupa 1)

Tabela 10. Korelacije vrednosti testosterona i lipidnog statusa kod pacijenta sa AIM (grupa 1)

	r	p-level
Testosteron & holesterol	0.285	0.014
Testosteron & HDL	0.221	0.061
Testosteron & LDL	0.215	0.069
Testosteron & trigliceridi	-0.034	0.773
Testosteron & ApoA1	0.341	0.002
Testosteron & ApoB	0.256	0.022
Testosteron & ApoB/A1	-0.100	0.927
Testosteron & Lp(a)	0.081	0.465

Pored toga dobijena je visoko statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracije endogenog testosterona i globulina koji vezuje polne hormone (SHBG) $p < 0.001$ kod pacijena sa AIM

Statistički značajna negativna korelacija dobijena je između vrednosti ukupnog i slobodnog testosterona i vrednosti ukupnog PSA kod bolesnika sa AIM (grupa 1) $p < 0.05$.

Kod pacijenta u AIM (grupa 1) dobijena je statistički značajna negativna korelacija vrednosti testosterona i vrednosti: CRP-a, mioglobina i kortizola, $p < 0.05$

Tabela 11. Korelacije vrednosti testosterona sa vrednostima: CRP-a, mioglobina i kortizola kod pacijenta sa AIM (grupa 1)

	r	p-level
Testosteron & CRP	-0.218	<0.05
Testosteron & Mioglobin	-0.245	<0.05
Testosteron & Kortizol	-0.268	<0.05

Statistički značajna pozitivna korelacija dobijena je između vrednosti količnika ApoB/apoA1 i Troponina I i Lp(a), kao i visoko stistički značajna pozitivna korelacija količnika ApoB/ApoA1 i holesterola i LDL-a kod bolesnika sa AIM (Grupa 1)

Tabela 12. Korelacija količnika ApoB/ApoA1, lipidnog profila kao i vrednosti Troponina I kod bolesnika sa AIM (grupa1)

ApoB/apoA I	Holesterol	LDL	Lp(a)	Troponin I
r	0.447**	0.715**	0.250*	0.248*
p	0.000	0.000	0.024	0.033
N	72	70	80	74

U grupi bolesnika sa AIM (grupa 1) dokazana je staistički značajna pozitivna korelacija između vrednosti ApoA1 i SHBG.

Pored toga rađena je i korelacija parametara infalamacije za sve vrednosti ispitanika. Dobijena je stistički značajna negativna korelacija IL-1 i slobodnog tetsosterona $p < 0.05$. Nasuprot tome dobijene su statistički značajne pozitivne korelacije IL-1 sa količnikom ApoB/ApoA1, $p < 0,05$, a visoko stistički značajne pozitivne korelacije IL-1 sa CRP-om kao i sa, IL-6 i mioglobinom, $p < 0,001$. Visokostatistički značajna pozitivna korelacija dobijena je i između vrednosti CRP-a i IL-6.

Tabela 13. Korelacije vrednosti parametara inflamacije, slobodnog tetsosterona, količnika ApoB/apoA1 i mioglobina za sve vrednosti ispitanika

	r	p
IL1 & freeT	-0.244	<0.05
IL1 & ApoB/ApoA1	0.249	<0.05
IL1 & CRP	0.463	<0.001
IL1 & IL6	0.395	<0.001
IL1 & mioglobin	0.375	<0.001
IL6 & CRP	0.687	<0.001

5. DISKUSIJA

Muškarci za razliku od žena, u srednjim godinama ne doživljavaju naglo smanjenje koncentracije i produkcije polnih hormona, ali je postepeni pad endogenog testosterona prisutan već od 30 godine života svakog muškarca. Kao nova oblast endokrinologije koja je svoju premijeru doživela 1998. Prvim svetskim kongresom za procese starenja kod muškaraca „Aging male“, za poslednjih 20 godina smanjenje nivoa testosterona je prešlo svoj put od „Andropauze“ pa sve do „Hipogonadizma sa kasnim početkom“ (late onset hypogonadism LOH), i na kraju „Involutivne hipoandrije“ kao najprihvatljivije definicije promena koncentracije endogenog testosterona u procesu starenja kod muškaraca (44).

Problem oko naziva i nomenklature je samo deo kontroverzi koje se vezuju za testosteron i njegovu ulogu u nastanku različitih patoloških procesa kod muškaraca.

Mnoge velike studije sa velikim brojem ispitanica pokušavale su i donekle uspele da daju odgovor o ulozi polnih hormona i njihovom uticaju na kardiovaskularni sistem kod žena, ali kod muškaraca to uglavnom nije bio slučaj. Upravo zbog toga, a posebno zbog dijametralno različitih rezultata dobijenih na animalnim modelima i nekim manjim studijama, u poslednjih 10 godina sve veća pažnja se poklanja ulozi polnih hormona u prevenciji, lečenju i uzrokovanju KVB I AIM kod muškaraca (45).

U poslednjih nekoliko godina nekoliko studija, ispitivanja, kao i prikaza slučaja (46) bavila su se povećanim rizikom za nastanak AIM kod muškaraca koji su primal inekcionu terapiju testosteronom. Tako je u studiji Laytona i saradnika publikovanoj 2018 godine, na 2898 pacijenata sa koronarnim događajem dokazan povećan rizik za AIM, CVI I nestabilnu angina pectoris kod bolesnika koji su neposredno pre toga bili tretirani injekcijama T. (47) Ono što je odvek izazivalo kontroverze kada je nivo testosterona u pitanju jesu u stvari odgovarajuće, „normalne“, vrednosti nivoa testosterona u zavisnosti od životne dobi. Izbegavanjem suprafizioloških doza i održavanjem fiziološkog balansa izbegavaju se potencijalno neželjeni efekti testosterona. Upravo zato poslednjih godina sprovedena je jedna od najvećih studija,

retrospektivna kohortna studija Li H I saradnika, gde je na 200000 ispitanika poređen efekat terapije testosteronom na nastanak AIM u odnosu na 200000 hipogonadnih bolesnika koji nisu dobijali terapiju testosteronom u period od godinu dana I nije dobijena asocijacija između terapije testosteronom i AIM (48). U prilog pozitivnog efekta supstitucione terapije testosteronom kod hipogonadnih muškaraca govori i velika kohorta Chetthama CT i saradnika, gde je na 8808 ispitanika dokazan mnaji rizik za nastanak AIM u period praćenja od 3.4 godine.(49)

Ono što je našu studiju razlikovalo od skorašnjih ispitivanja jeste to što smo pratili nivo testosterona i posle 6 meseci kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i poredili sa zdravom populacijom, grupom koja je bila homogenom po pitanju godina i indeksa telesne mase. Dobijene vrednosti govore o visoko stistički značajno nižim vrednostima testosterona kako u ishemiskom vremenu oh 12 od nastanka AIM tako i nakon 6 meseci posle akutne faze u odnosu na zdravu kontrolnu grupu.

Pored endogenog testosterona veliki značajna nastanak KVB i AIM, ima i nivo SHBG upravo zbog njegove uloge u vezivanju testosterona ali i zbog saznanja o ulozi SHBG u remodelovanju i rekonfiguracije efekata polnih hormona zahvaljujući novootkrivenom SHBG receptoru (50) . U našem ispitivanju dobili smo visoko stistički značajnu pozitivnu korelaciju između vrednosti testosterona i SHBG-a u grupi bolesnika sa AIM-a.

Lipidni status sa svim svojim komponentama (holesterol, HDL, LDL, Lp a, trigliceridi, ApoA-I, ApoB) potpuno je obrađen i vršene su statističke analize u cilju utvrđivanja korelacija sa koncentracijom nivoa endogenog i testosterona.

Statistički značajno više vrednosti dokazane su za LDL i holesterol kod ispitanika sa akutnim infarktom miokarda u odnosu na vrednosti nakon 6 meseci kod istih ispitanika Za vrednosti ukupnog holesterola, nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracije endogenog testosterona i ukupnog holesterola kod svih ispitanika ($p=0.014$).

Lipoproteini velike gustine (HDL) sa svojim antiaterogenim efektom predstavljaju jednu od čestih kontroverzi vezanih za koncentraciju endogenog teststerona i njegovog uticaja na nivo HDL. Dokazan pad koncentracije HDL u pubertetu sa skokom testostosterone (negativna korelacija) usled indukcije seks hormon senzitivnog enzima

metabolizma lipoproteina, hepatičke lipaze, predstavlja jedan od osnovnih uzroka za raniji nastanak KVB kod muškaraca u odnosu na žene (22). Nasuprot tome kod starijih muškaraca u mnogim studijama dokazana je pozitivna korelacija između nivoa endogenog testosterona i HDL (51), što je viđeno i u našoj studiji. Iako nije dokazana statistička značajnost viđena je jasna pozitivna korelacija sa vrednostima koje su bile blizu nivoa statističke značajnosti, ($p=0.061$). Ta pozitivna korelacija je objašnjena hepatičkim efektom testosterona na produkciju ApoA-I. U "Massachusetts male aging" studiji (MMAS), dobijena je pozitivna i visoko statistički značajna korelacija nivoa HDL i endogenog testosterona, kod muškaraca starijih od 40 godina sa i bez dokazanih KVB, čime je razlika efekta endogenog T na HDL i faktore rizika kod starijih u odnosu na muškarce neposredno posle puberteta definitivno dokazana (52). Slični rezultati su dobijeni u San Antonio Heart Study, gde je dokazana pozitivna korelacija između koncentracija endogenog testosterona i HDL u 178 muškaraca sa normalnim vrednostima glikemije i zaključeno da manje aterogeni lipidni profil (niže vrednosti triglicerida i više vrednosti HDL-a), je prisutan kod muškaraca sa višom koncentracijom endogenog testosterona, za razliku od žena kod kojih je povećana koncentracija androgena u jakoj korelaciji sa visokim nivoom triglicerida i niskim vrednostima HDL-a (53).

Što se korelacije vrednosti testosterona i slobodnog testosterona sa nivom triglicerida tiče, dobijena je negativna korelacija, koja iako nije bila statistički značajna u mnogo čemu odgovara rezultatima velikih studija. Tromso Study se takođe bavila uticajem nivo endogenog testosterona na nivo triglicerida tokom dana kod 1274 muškaraca koji nisu imali verifikovano kardio vaskularno oboljenje, a bili su deo populacione studije (Tromso studije u periodu od 1994-95 godine). Analiziranjem vrednosti triglicerida koje su uzimane tokom dana, dokazan je linearan porast vrednosti triglicerida kod ispitanika sa vrednostima endogenog testosterona ispod 50 percentila. Nasuprot tome kod muškaraca sa vrednostima endogenog testosterona iznad 50-og percentila nije bilo statistički značajnih promena vrednosti triglicerida tokom dana. Takođe visoko statistički negativna korelacija nađena je između vrednosti triglicerida i endogenog testosterona, a visoko pozitivna sa HDL-om. Muškarci sa lošim lipidnim profilom (HDL<0.9 i TG>1.8) imali su značajno niže vrednosti testosterona u odnosu na muškarce sa normalnim lipidnim profilom (54). Zaključak ove velike studije da je nizak

nivo endogenog testosterona u korelaciji sa linearnim porastom triglicerida tokom dana ,kao i da je nezavisno vezan za loš lipidni profil ukazao je da nizak nivo testosterona utiče na loš metabolizam triglicerida.

Lipoproteini male gustine (LDL) predstavljaju jedan od faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti i za razliku od HDL-a su pozitivnoj korelaciji sa tim rizikom (55). Pored toga uloga Lp(a) kao značajnog faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti potencirana je unazad više godina. Zbog strukturne sličnosti sa plazminogenom, kao i sposobnosti vezivanja za makrofage sa velikim afinitetom i formiranje penastih ćelija, Lp(a) direktno utiče na nastanak kardiovaskularnih bolesti (56). U našim ispitivanjima nisu dobijene stistički značajne korelacije nivoa endogenog i slobodnog testostosterone sa vrednostima LDL-a i Lp(a), kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda.

Posebnu pažnju u našem ispitivanju smo posvetili koncentrcijama apolipototeina: ApoA-I i ApoB, njihovom količniku kao i njihovim korelacijama sa nivoima endogenog testosterona, upravo zato jer slična poređenja nisu rađena do sada ni u jednoj poznatoj studiji. Uloga ApoA-I, ApoB kao i njihovog količnika u nastanaku KVB i AIM, poznata je iz velikih studija kao što su AMORIS (22), INTERHART (23) i MONICA/CORA (24).

U AMORIS studiji je pokazano da visoki nivo Apo B u visokoj korelaciji sa povećanim rizikom za nastanak KVB i AIM, dok je nivo Apo A-I imao protektivnu ulogu i kod muškaraca i kod žena. U ovoj prospektivnoj studiji praćeno je više od 175000 muškaraca i žena švedske populacije, prosečno 98 meseci , od kojih je skoro 2000 umrlo od infarkta miokarda. U ovoj studiji ApoB je bio označen kao jači marker za KVB nego LDL, a pogotovo za one ispitanike sa normalnim/nizim vrednostima za LDL (22). Pojedinačna varijabla koja je bila najjači indikator za nastanak fatalnog infarkta miokarda bio je količnik ApoB/ApoA-I. Ovaj količnik je bio indikator za rizik fatalnog infarkta miokarda nezavisno od lipidnog fenotipa, a pogotova kada su ostale vrednosti lipida bile normalne ili niske (57). Ovaj količnik bio je jači faktor rizika za KVB od svih ostalih količnika TC/HDL, LDL/HDL ili non HDL/HDL (58).

Impresivna INTRHARTH studija koja je bila bazirana na 30000 ipitanika iz 52 zemlje širom sveta, takođe je pokazala da je količnik ApoB/ApoA-I najjači od svih konvencionalnih faktora rizika za nastanak akutnog infarkta miokarda (23).

Nekoliko drugih studija potvrdilo je da ApoB/ApoA-I količnik u jakoj korelaciji sa povećanom intima –medija debjinom karotidnih arterija i da njegov količnik progresivno raste kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. Ovaj količnik bio je u pozitivnoj korelaciji i sa rizikom za KVB koje su bile opisane kao prvi ili ponovni infarkt miokarda(59).

MONICA / KORA studija obuhvatala je 1414 muškarca i 1436 žena starosti od 35-64 godine bez prethodne istorije za infarkt miokarda.Period praćenja iznosio je u proseku 13 godina, tokom kojih je 114 muškaraca i 31 žena imalo koronarni događaj, od kojih je 71 bio fatalan a 74 ne. Najjača korelacija dokazana je za visoke vrednosti ApoB i rizik za infarkt miokarda, kao i za količnik ApoB/ApoA-I (19). Rezultati MONIKA/KORA studije u potpunosti su koherentni sa onima dobijenim u INTERHART studiji koja je bazirana na 15000 pacijenata AIM poređenih sa 15000 zdravih koji su činili kontrolnu grupu, a obe studije su pokazale da je količnik ApoB/ApoA-I ,najjači od svih rizik faktora uključujući :pušenje, hipertenziju,abdominalnu gojaznost, dijabetes, alkohol, psiho-socijalni stres, unos vitamina i fizičku aktivnost.Rezultati su bili nezavisni od pola, starosti i etničke pripadnosti. Količnik ApoB/ApoA je i nakon urađenih multivarijantnih analiza ostao najjači faktor rizika (23). U poslednjih nekoliko godina brojne studije su se bavile ulogom kao i značajem količnika ApoB/Apoa-I u nastankun KVB I AIM. U studiji publikovanoj 2015 godine, ispitivana je prediviktivna vrednost količnika ApoB/Apoa-I I vrednosti non-HDL-C na nastanak KVB. Ispitivanje je izvršeno na 826 pacijenata od kojih je 532 imalo KVB i to njih 165 jednosudovnu, 175 dvosudovnu bolest a 192 višesudovnu bolest srca o poređeni su sa 294 zdravih . Nakon perioda pražena od 3 godine u zaključku dokazana je pozitivna korelacija visokih vrednosti količnika ApoB/Apoa-I I non-HDL-c sa najtežim, višesudovnim oblicima koronarne srčane boelsti kao i sa povežanim rizikom za nastanak neželjenih događaja kao što su: angina pectoris, AIM,novonastala srčana insuficijencija, mošdani udar kao I smrt uzrokovana KVB (60).

U našem ispitivanju dobijene su statistički značajno više vrednosti ApoB u grupi pacijenta sa AIM u odnosu na iste ispitanike 6 meseci nakon infarkta miokarda. Pored toga dobijena je statistički značajna pozitivna korelacija između vrednosti nivoa tetstosterona i ApoB i visokostatistički značajna pozitivna korelacija sa vrednostima protektivnog ApoA-I. Ono što je po prvi put pokazano jeste, iako ne statistički značajna ali jasna negativna korelacija koncentracije endogenog tetstosterona i količnika ApoB/ApoA-I, kao najjačeg nezavisnog rizik faktora za nastanak KVB i AIM. Pored toga dokazana je i visoko stistički značajna pozitivna korelacija količnika ApoB/ApoA1 sa vrednostima holesterola i LDL-a kao i stistički značajna pozitivna korelacija sa vrednostima Lp(a) i Troponinom I u grupi bolesnika sa AIM, kao i statistički značajna pozitivna korelacija sa proinflamatornim citokinom /IL-1/, što samo potvrđuje poveznost visokih vrednosti navedenog količnika i rizika za novonastalu KVB i AIM.

Analiza do sada urađenih studija, kao i rezultati iz našeg ispitivanja sugerišu da prirodni endogeni testosteron ima pozitivan ili neutralan efekat na nastanak kardiovaskularnih bolesti i AIM. Antiaterogeni mehanizam testosterona je i dalje velikim delu nepoznat, ali je nekoliko rešenja do sada ponuđeno. U pojedinim podacima govori se o modulišućem efektu endogenog testosterona na faktore rizika za KVB, kao što su: dijabetes (61), insulinska rezistencija (62), gojaznost (63), hiperholesterolemija (64,65) i hipertrigliceridemija (64). Pretpostavljeno je ,da je porast nivoa triglicerida modifikovan promenama hepatičke triglicerid lipaze (66). Nasuprot tome, endogeni testosteron može ostvariti direktan efekat na HDL-holesterol, povećanjem hepatičke produkcije apolipoproteina A-I, kao glavnog proteinskog sadržaoća nascentnog lipoproteina velike gustine (64). U nekoliko članaka podržana je teza asocijacije između hipogonadizma i insulinske rezistencije kod muškaraca. To je indirektno dokazano na animalnim modelima, gde je kastracijom muških pacova dobijena insulinska rezistencija, koja je nestala nakon supstitucione terapije testosteronom (67). Još uvek je nepoznato da li je taj odnos sa niskim testosteronom direktan ili indirektno, jer odnos testosterona i insulina nije još u potpunosti razumljiv (61).

Androgeni receptori su distribuirani širom kardio vaskularnog sistema, dokazani su i u humanim i žiotinjskim sistemskim arterijama, uključujući aortu, koronarne, plućne i karotidne arterije (68,69). Zahvaljujući njihovoj lokaciji efekat andrgena je moguć putem modulacije tonusa glatkih mišića krvnih sudova (70). Takođe preko tih receptora

testosteron može uticati na nastanak ateroskleroze direktnim efektom na migraciju i proliferaciju glatko mišićnih ćelija zida krvnih sudova, obzirom da taj proces ima direktni udeo u nastanku ateroskleroze. Receptori za androgene takođe su dokazani u perifernim vaskularnim, komorskim i pretkomorskim ćelijama sisara, kao i u megakariocitima i trombocitima kod ljudi (69,71). Pronalazak testosteronskih receptora na megakariocitima pruža nam novu moguću strategiju u ispitivanju protrombičkih efekata androgena (71). Pomoću vaskularnog androgenog receptora testosteron može vršiti medijaciju efekta na arterijski zid. "Up regulacijom" ekspresije mRNA, arterijskog androgenog receptora, testosteron značajno smanjuje neointimalnu produkciju plaka (72).

Dokazano je da testosteron vrši dilataciju koronarnih, brahijalnih i krvnih sudova aorte, preko endotel zavisnog i endotel nezavisnog mehanizma (73). Zbog genomskog puta kojim se vrši medijacija efekata steroida, za steroidnim hormonom indukovani odgovor potrebno je najmanje 1- 2 sata. U nekim ispitivanjima dokazani su i negenomski efekti steroidne aktivacije (74). Na animalnom modelu je pokazano da testosteron indukuje relaksaciju nezavisnu od endotela na izolovanim zečijim koronarnim arterijama, aorti i koronarnim miocitima, relaksaciju nezavisnu od efekata prostaglandina I₂ ili cikličnog GMP (73). Potencijal i provodljivost kalijumskih kanala mogli bi igrati ulogu u negenomskoj relaksaciji indukovanoj testosteronom (75). Rezultati daljih istraživanja (76) sugerisali su da testosteron ostvaruje svoj vazodilatatorni efekat delujući kao kalcijumski antagonist. U jednom od ispitivanja dokazano je da testosteron blokira vazodilatatorni efekat u odgovoru na adenzin u jednom izolovanom animalnom srčanom modelu pacova (77). Takav efekat testosteron ostvaruje medijacijom oslobađanja tromboksana. Tromboksan deluje na površinske receptore membrane u cilju agregacije trombocita i konstrikcije glatkih mišića krvnih sudova (42). Zahvaljujući ovim rezultatima pokazano je da efekat testosterona na krvne sudove predstavlja fini balans vazodilatacije putem endotelijalnih i ne endotelijalnih efekata i vazokonstrikcije usled aktivacije tromboksana i drugih medijatora. Kad govorimo o efektu testosterona na kardiovaskularni sistem ne smemo zaboraviti i njegov direktan anabolički efekat na srčane miocite, što može dovesti do modifikacije promena u srčanoj masi leve komore (78). Testosteron može da vrši atenuaciju rane ateroskleroze putem još jednog mehanizma koji predstavlja delimična lokalna konverzija testosterona u estradiol putem

enzima aromataze, bez značajnih promena u nivou cirkulišućeg estradiola (79). Relevantnost ovog mehanizma u korelaciji sa fiziološkim koncentracijama testosterona još uvek je potrebno do kraja istražiti.

Studija Phillipsa i saradnika (34) je bila prva koja je pokazala jaku inverznu korelaciju između slobodnog testosterona i stepena koronarne arterijske bolesti kod 55 muškaraca kojim je rađena angiografija, a nisu imali raniju istoriju KVB. Naredne studije pokazale su sličnu inverznu korelaciju testosterona sa aterosklerozom karotida (80) i sa progresijom ateroskleroze na aorti (81) i karotidnim arterijama (82).

Pored ranije navedenih studija koje govore u prilog koncentracija endogenog testosterona i njegovog pozitivnog i preventivnog efekta na kardiovaskularne bolesti i akutni infarkt miokarda, u pojedinim studijama nije nađena značajna korelacija. Cauley sa saradincima u 6-8 godina dugoj studiji (multiple risk Factor Investigation Study) koja je pratila 163 muškaraca koji su imali koronarni događaj, nije našao statistički značajnu razliku u koncentraciji endogenog testosterona sa 163 zdrava muškarca u kontrolnoj grupi (83). U Honolulu Heart Study nakon 20 godina praćenja nije uočena razlika u koncentraciji endogenog testosterona kod 96 muškaraca sa srčanim oboljenjem u odnosu na 96 zdravih (84). U Rancho Bernardo Study od 872 zdravih muškarca starosti od 40-79 godina njih 114 umrlo je od kardiovaskularnih bolesti, a 82 od koronarne bolesti. Nakon 12 godina praćenja nije utvrđena značajna statistička razlika između onih koji su imali srčani događaj i onih koji nisu (85). Contoreggi sa saradnicima nije našao statistički značajnu razliku u koncentracijama testosterona 46 muškaraca koji su razvili arterijsku bolest srca, sa 124 muškarca koji nisu nakon perioda praćenja od 9.5 godina (86). Caerphilly Study je pratila 2512 muškaraca starosne dobi od 45-59 godina u periodu od 5 godina. Kod 153 muškarca koji su razvili ishemijsku bolest srca nije nađena razlika u bazalnim vrednostima endogenog testosterona u odnosu na zdravu kontrolnu grupu (87). U studiji koja je pratila blizance od 566 ispitanika nije viđena statistički značajna razlika u koncentraciji testosterona kod onih sa prevalencom (n=78), odnosno onih sa incidencom koronarne bolesti (n=154) i zdrave kontrolne grupe (88). U Framingham studiji takođe nije nađena korelacija između koncentracije endogenog testosterona i kardiovaskularnih bolesti kod 2084 muškarca, praćenih 10 godina od kojih je 386 imalo akutni srčani događaj (89). Odsustvo statistički značajne korelacije testosterona sa kardiovaskularnim događajima u ovim prospektivnim studijama, od

strane nekih istraživača dovedeno je u vezu sa greškama u merenju, karakterizaciji koncentracija endogenog testosterona kod individua sa samo jednim uzorkom, kao i metodološkim razlikama vezanih za esej testosterona kao i stabilnost smrznutih uzoraka (90).

Dve velike prospektivne studije su se bavile opštim uticajem koncentracija endogenog testosterona i povećanim rizikom za smrtnost od kardiovaskularnih i svih drugih uzroka smrtnosti. European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective population Study za koju su autori naveli da je najveća studija koja se ikada bavila koncentracijama endogenog testosterona i njegovim efektom na zdravlje muške populacije. Uprkos nekim limitirajućim faktorima ova studija je obuhvatila 11606 muškaraca starosti od 40-79 godina. Od ispitanika koji nisu bolovali od KVB ili karcinoma na početku studije njih 825 je umrlo tokom deset godina koliko je trajala studija. Ti ispitanici su upoređeni sa kontrolnom grupom od 1489 zdravih muškaraca. Od 825 smrtnih slučajeva u ovoj studiji za 369 kardiovaskularne bolesti su bile uzrok, a za 304 neki od karcinoma. Rezultati su pokazali da je koncentracija endogenog testosterona bila je statistički značajno niža kod muškaraca koji su umrli usled bilo kog uzroka, KVB ili karcinoma, u odnosu na zdravu kontrolnu grupu. Visoke vrednosti endogenog testosterona su inverzno bile povezane sa smrtnošću usled kardiovaskularnih bolesti i karcinoma, tako da je razlika između onih muškaraca sa najvišim i najnižim vrednostima iznosila i do 30%. Dokazano je da za svaki porast od 6 nmol/l endogenog testosterona postojao je za 14% manji rizik za smrtnost. Koncentracije testosterona su ovoj studiji bile u statistički značajnoj korelaciji sa nekoliko faktora rizika za kardiovaskularne bolesti u smislu preventivnih vrednosti i to za :HDL, trigliceride, BMI i prevalencu dijabetesa a u negativnom smislu sa ukupnim holesterolom i LDL-om. Odnos između svih uzroka smrtnosti ,kardiovaskularnih bolesti i karcinoma i koncentracija endogenog testosterona ostao je isti i po uključivanju svih poznatih rizik faktora i ostalih hormona u statističku analizu studije (91). Jedna od studija koja se bavila koncentracijama endogenog testosterona i smrtnošću muškaraca a u kojoj je bilo uključeno 794 muškarca stosti od 50-91, kojima je testosteron bazalno izmeren u periodu od 1984-1987 i koji su bili praćeni da jula 2004 godine, sa prosečnim periodom praćenja od 11.8 godina. U njoj su američki naučnici došli do sličnih zaključaka da je insuficijencija testosterona kod starijih muškaraca u korelaciji sa većim rizikom za

smrtnost u periodu od 20 godina, nezavisno od multiplih faktora rizika i nekih preegzistirajućih tegoba (92). Kao i gore navedene studije u kojim nije dokazana korelacija T i KVB, i ove dve velike studije su imale limitirajuće faktore. Kao i u svim većim studijama jedan od najvećih limitirajućih faktora bila je jedna vrednost endogenog testosterona uzeta za karakterizaciju grupa ispitanika, zbog varijacija koncentracije T u odnosu na individualne diurnalne varijacije, godišnje doba i epizodične varijacije. Ipak u nekim podacima pojedinačni uzorci su okarakterisani kao dovoljni za populacione studije (90), ali u svakom slučaju varijacije mogu pre da smanje korelaciju nego li da daju lažno pozitivnu (91).

Inflamacija igra važnu ulogu u patofiziologiji akutnog koronarnog sindroma i same ateroskleroze. Tokom akutne srčane ishemije, dolazi do amplifikacije lokalne i sistemske inflamatorne reakcije, nakon čega nastaje povećanje ekspresije proinflamatornih citokina, posebno interleukina-6, koji dovodi do meidjacie produkcije C reaktivnog proteina (CRP-a) od strane hepatocita. CRP aktivira kaskadu sistema komplementa i dovodi do lize i uklanjanja oštećenih kardiomiocita. Kada govorimo o inflamaciji u AIM, pored nivoa CRP-a porednjih godina se sve više pažnje poklanja i ulozi interleukina 1 i interleukina 6 kao i njihovih signalnih puteva.

U nekim od poslednjih istraživanja, ispitivan je efekat tetstosterona i inflamacije na nastanak AIM kao i na njegovu težinu. U ovoj studiji publikovanoj 2017 godine, poređene su vrednosti nivo endogenog tetstosterona i CRP-a kod 103 muškaraca sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom /STEMI/ u odnosu na isti broj muškaraca bez istorije srčanih bolesti. U rezultatima koje su dobili zaključeno je da su visoke vrednosti CRP i niske vrednosti endogenog testosterone bile udružene povećanom učestalosti nastanka /STEMI/ akutnog infarkta miokarda (93). U našoj studiji dobijena je statistički značajna negativna korelacija između vrednosti testosterona i CRP, kao i vrednosti testosterona i mioglobina u grupi pacijenata sa akutnim infarktom miokarda . Pored toga statistički značajna negativna korelacija dokazana je i između vrednosti slobodnog tetsosterona i interleukina 1 kod svih ispitanika. Upravo ove negativne korelacije kao i staistički značajno dokazne niže vrednosti testosterona u akutnom infarktu miokarda koa i šest meseci nakon AIM, u odnosu na zdravu mušku populaciju iste životne dobi, otvaraju pitanje potencijalne hronične hipotetsosteronemije kao jednog od nezavisnog faktora rizika za nastanak AIM

kod muškaraca. Uloga CRP-a, proinflammatoryh citokina, IL1, IL-6 i aterogenih indeksa , količnika ApoB/ApoA1 u AIM kao i njihova međusobna amplifikacija, pokazana je i u našoj studiji. Statistički značajna pozitivna korelacija dobijena je za vrednosti IL-1 i aterogenog količnika ApoB/ApoA1. Pored toga visoko statistički značajna pozitivna korelacija dobijena je za vrednosti IL1 i CRP kao i IL-1 i IL-6. Dokazna je i međusobna visoko statistički značajna pozitivna korelacija između vrednosti IL-1 i IL-6 kod svih ispitanika. Vrednosti IL-1 su bile visoko statistički značajno veće u grupi bolesnika sa akutnim infarktomiokarda u odnosu na ispitanike 6 meseci nakon AIM, što još jednom apodstrofiru ulogu IL-1 u AIM.

Kada govorimo o ulozi hormona u KVB-a i AIM-a , važno je spomenuti i kortizol. U nekim od poslednjih ispitivanja, dokazana je korelacija kortizola sa porastom kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom kao i lošijom prognozom nakon AIM-a. U studiji Jutla (2014.god), merene su vrednosti kortizola kod 995 bolesnika u AIM-a. U studiji je ispitivan uticaj kortizola na velike neželjene kardiovaskularne događaje nakon AIM I to u smislu svih uzroka smrti, kombinacije svih uzroka smrtnog ishoda i rehospitalizacije zbog srčane insuficijencije kod bolesnika sa preležalim AIM-a. Tokom dve godine praćenja dokazano je da su se veliki neželjeni kardiovaskularni događaji javili kod 261 pacijenta (27.3%). Kod tih bolesnika dokazana su statistički značajno više vrednosti kortizola u odnosu na one kod kojih se ti neželjeni događaji nisu javljali (609.4 / 549.4 pmol/ml, $P=0.0073$) (105). U našoj studiji dokazano su visoko statistički značajno više vrednosti kortizola u grupi bolesnika sa AIM u odnosu na njihove vrednosti kortizola 6 meseci nakon AIM ($p<0.001$). Pored toga statistički značajna negativna korelacija dobijena je za sve vrednosti tetosterona u odnosu na vrednosti kortizola u periodu praćenja od 6 meseci.

Jedan od hormona koji se pogrešno naziva i vitaminom a čiji efekat u AIM je u poslednje vreme ispitivan u mnogim studijama je i hormon D. On po svojoj funkciji kao i strukturi u potpunosti zaslužuje naziv hormon. Zahvaljujući širokoj rasprostranjenosti svog receptora, hormone D deluje na skoro sva tkiva u organizmu, samim tim i na krvne sudove. Njegov imunomodulirajući efekat, kada se primeni u dovoljnoj koncentraciji i adekvatnom obliku opisan je još u pionirskim radovima Anđelkovića i saradnika (94). Efekat "vitamina" D. Uloga Vitamina D u AIM opisan je u brojnim studijama. U jednoj

od poslednjih publikovanoj karjem 2017 Anstasi sa saradnicima dokaza je negativnu korelaciju nivoa Vit. D I troponina kao i učestalosti AIM (95). Slično kao sa testosteronom najveći broj dogma i predrasuda vezan je za “normalne “ vrednosti hormona D u krvi. U svom radu Zittermann A. sa saradnicima uporedio je različite vodiče i preporuke za očekivane normalne vrednosti hormona D, kao i njegovu ulogu nastanku brojnih bolesti (96). Ono što je voma važno znati kada govorimo o hormonu D je da njegova koncentracija u krvi varira u zavisnosti od godišnjeg doba, ako uzmemo u obzir njegov put nastajanja i metabolizam (96). Kako su naši ispitanici uključeni u ispitivanje u period februar –mart očekivano je da su imali niže vrednosti “vitamina” D u krvi. Statistički značajna negativna korelacija između vrednosti hormona D i Troponina I u našoj studiji nije dokazana.

I ako su neke manje studije sa supstitucionom testosteronskom terapijom bile sprovedene , rezultati i interpretacija podataka u tim studijama bili su često limitirani. Kao razlozi navode se : neadekvatno randomiziranje, slepo sprovođenje, nedostatak visoko selektovanih grupa pacijenata. Pored toga u studijama su korišćene fiziološke doze testosterona a mnoge od njih za krajnji cilj nisu imale ispitivanje efekta na kardiovaskularne bolesti. Neke supstitucione studije pokazale su pozitivan efekat testosteron undecanoata oralnog ili i.m. na simptome angine pectoris, elektrokardiogramske nalaze i kardiovaskularnu funkciju (97, 98). Najveću prepreku do sada za sprovođenje velikih supstitucionih studija činili su podaci da supresija koncentracija testosterona dovodi do regresije karcinoma prostate (99) što je stvorilo opštu zabrinutost da bi vioke koncentracije testosterona mogle dovesti do karcinoma prostate ili drugih muških reproduktivnih karcinoma. Nausprot tome prospektivne i supstitucione studije (100,101) nisu dokazale značajnu korelaciju između koncentracija endogenog testosterona i suplementacije testosterona sa karcinomom prostate, što je pokazano i u velikoj Norfolk Prospective Population Study (91). U prilog tome govore i vrednosti iz našeg ispitivanja, gde smo dobili jasnu negativnu korelaciju nivoa tPSA sa koncentracijama ukupnog i slobodnog testosterona, kod ispitanika sa AIM. Pored toga kod pacijenta koji su letalno završili dokazane su statistički značajno više vrednosti tPSA u odnosu na ispitanike koji su preživeli AIM. Statistički značajno više vrednosti NTpro BNP dokazane su kod bolesnika u AIM u odnosu na grupu nakon 6meseci praćenja što bi se moglo objasniti novonastalim

srčanim slabostima u AIM-a, kao i reorganizaciji i oporavku srčanog mišića nakon 6 meseci u grupi preživelih ispitanika koji su prženi 6 meseci nakon AIM.

Poučeni iskustvima nekih ranijih velikih studija kod žena kao što su Women's Health Initiative (102) i Hormone and Estrogen Replacement Study (103) i zahvaljujući višedecenijskim iskustvima suplementacije testosteronom kod muškaraca mišljenja smo da su stvoreni svi uslovi za veliku kontrolisanu prospektivnu supstitucionu studiju kod muškaraca. Zbog ranije navedenih limita naše i predhodnih supstitucionih studija kao i potrebe da se efekat testosterona isprati u dužem vremenskom periodu i pri većim terapijskim dozama, većitu dogmu hormonske supstitucione terapije kod muškaraca moguće je naučno razbiti samo velikim prospektivnim supstitucionim studijama.

6. ZAKLJUČCI

1. Muškarci stariji od 40 god u AIM imaju visoko statistički značajno niže koncentracije endogenog testosterona u odnosu na zdravu mušku populaciju iste dobi.
2. Koncentracija testosterona neposredno posle AIM zadržava niže vrednosti i u periodu rehabilitacije u trajanju od 6 meseci u odnosu na zdravu mušku populaciju stariju od 40 god.
3. Kod pacijenata koji su završili letalno dokazane su statistički značajno niže vrednosti slobodnog testosterona u odnosu na grupu ispitanika koji su preživeli AIM, u period praćenja od 6 meseci. Ovo otvara pitanje potencijalnog efekta hronične hipotestosteronemije kao nezavisnog faktora rizika za nastanak AIM kod muškaraca starijih od 40 godina kao i za njegovu prognozu. Da bi se dokazala ova pretpostavka neophodne su velike prosektivne studije na većem broju ispitanika i sa dužim periodom praćenja ispitanika.
4. Po prvi put u nekom istraživanju dokazana je, iako ne statistički značajna, jasno negativna korelacija nivoa endogenog i slobodnog testosterona i količnika ApoB/ApoA-I, kao jednog od najjačih indikatora za nastanak fatalnog infarkta miokarda. Pored toga dokazana je statistički značajna negativna korelacija testosterona i CRP-a kao jednog od najznačajnijih prediktora loše prognoze AIM-a. Upravo ove negativne korelacije otvaraju pitanje o ulozi supstitucione androgene terapije u prevenciji nastanka KVB i AIM i moguću ulogu testosterona u regulaciji i kontroli metabolizma i faktora rizika kod muškaraca starijih od 40 godina

7. LITERATURA

1. Malcom Carruthers. History of testosterone, [In] Androgen deficiency in the Adult Male, U. K. Taylor&Francis: 2004. p. 13-17
2. David K, dingemane E, freud J, Laquer E. Ueber krystallinisches maennliches hormon aus Hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. Hoppe-Seyl Z Physiol Chem. 1935; 233:281-2
3. Butenandt FJ, Hanish G. Uber Testosteron. Unwanlung des Dehydroandrosterons in Androstenediol und testosterone, ein Weg zur Darstellung des testosterons aus Cholesterin. Hoppe-Seyl Z Physiol Chem, 1935; 237:89-98
4. Ruzicka L, Wettstein A. Synthetische Darstellung der Testishormons, Testosteron (Androsten 3 on 17-ol). Helv Chim Acta. 1935; 18:1264-75
5. Werner AA. The male climacteric. J Am Med Assoc. 1939; 112:1441-3
6. Glenn D. Braunstein. Testes, [In] Francis S. Greenspan, David G. Gardner, Basic & Clinical Endocrinology. 2001. p. 422-26
7. Malcom Carruthers. Causes of androgen deficiency, [In] Androgen deficiency in the Adult Male, U. K. ; Taylor& Francis: 2004. p. 48-50
8. Schwanzel-Fukuda M, Jorgenson KL, bergen HT, Weesner GD, Pfaff DW. Bilology of normal luteinizing hormone-releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode. Endocr Rev. 1992; 13:623-34
9. Genessi L. Fabbri. Spera G. Gonadal peptides as mediators of development and functional control of the testis: An integrated system with hormones and local enviroment. Endocr Rev. 1997;18:541
10. Illingworth PJ et al. Inhibin-B, A likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. J. Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:1321
11. Rommerts FFG. Testosterone, an overview of biosynthesis, transport, metabolism and non-genomic actions. [In] Nieschlag E, Behre HM, eds. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. Cambridge; Cambridge University Press: 2004. p. 1-37

12. Rosner W, Hryb DJ, Khan MS, Nakhla AM, Romans NA. Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999; 69:481-5
13. Kahn SM, Hryb DJ, Nakhala AM, Romans NA, Rosner W. Sex hormone binding-globulin is synthesized in target cells. *J. Endocrin.* 2002; 175:113-34
14. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Robinson S. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function, *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995; 53:529-31
15. Zizmann M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness, *Int J Androl.* 2003; 26:76-83
16. Von Eckardstein A. Androgens, cardiovascular risk factors and atherosclerosis, [In] Nieschlag E, Behre HM, eds, *Testosterone*, Berlin: Springer, 1998, 229-58
17. Ian F Godsland. Changes in metabolic inflammatory and endothelial indices of cardiovascular risk, [In] Bruno Lunenfeld, Louis Gooren, *Textbook of Men's Health*, London: The Parthenon Publishing Group. 2002; 317-18
18. Yusuf S, Hawken S, Öunpau S, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study, *Lancet.* 2004; 364:953-62
19. Göran Walldius, Ingmar Jungner. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy, *European Heart J.* 2005; 26(3):210-12
20. Godslah IF, Wynn V, Crook D, Miler NE. Sex plasma lipoproteins and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions, *Am Heart J.* 1987; 114:1467-503
21. Dickerman RD, McConathy WJ, Zachariah NY. Testosterone, sex hormone binding globulin, lipoproteins and vascular disease risk. *J Cardiovasc Risk.* 1997; 4:363-6
22. Walldius G, Junger I., Holme I, Aastveit AH, Kolar W, steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in the prediction of

- fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study, *Lancet*. 2001; 358:2026-2033
23. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study, *Lancet*. 2004; 364:937-52
 24. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-1 in the prediction of myocardial infarction in the middle-age men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study, *Eur Heart J*. 2005; 26:271-78
 25. Palabrica TM, Liu AC, Arnovitz MJ, et al. Antifibrinolytic activity of apolipoprotein(a) in vivo: Human apolipoprotein(a) transgenic mice are resistant to tissue plasminogen activator-mediated thrombolysis, *Nat Med*. 1995; 1:256
 26. Zionecheck TF, Powel LM, Rice GC, et al. Interaction of recombinant apolipoprotein(a), and lipoprotein(a) with macrophages, *J Clin Invest*. 1991; 87:767
 27. Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk, *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:434
 28. Antischkow N. Über die atherosclerose der aorta beim Kaninchen und über deren entstehungsbedingungen, *Beitr path anatomie allgem Pathol*. 1914; 59:306-48
 29. Obasanjo IO, Clarkson TB, Weaver DS. Effects of the anabolic steroid nandrolone decanoate on plasma lipid and coronary arteries of female cynomolgus macaques, *Metabolism*. 1996; 17:2192-9
 30. Bruck B, Brheme U, Guel N, et al. Gender specific differences in the effects of testosterone and estrogen on the development of atherosclerosis in rabbits., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17:2192-9
 31. Stokes KI, Benguzzi HA, Cameron JA. Physiological responses associated with sustained delivery of T, DHT, and AED in male rats, *Biomed Sci Instrum*. 2000; 36:209-14
 32. Yue P, Chatterjee K, Beale C, et al. Testosterone relax rabbit coronary arteries and aorta, *Circulation*. 1995; 91:1154-60

33. Hayashi T, Esaki T, Muto E, et al. Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen: the possible role of nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:782-92
34. Phillips GB, Pinkernel BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men, *Arterioscler Thromb.* 1994;14:701-6
35. Rosano GMC, Leonardo F, Pagnotta P, et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation.* 1999; 99:1666-70
36. Webb CM, Adamson DL, de Ziegler D, Collins P. Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease, *Am J Cardiol.* 1999; 83:437-9
37. English KM, Steeds RP, Jones TH, et al. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomised double blind, placebo-controlled study. *Circulation.* 2000;102:1906-11
38. Ong PJJ, Ptrizzi G, Chong WCF, et al. Testosterone enhance flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2000;85:14-17
39. Herman SM, Robinson JT, McCredie RJ, et al. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium dependent dilatation in adult men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:2004-9
40. Adams MR, Williams JK, Kaplan JR. Effects of androgens on coronary artery atherosclerosis and atherosclerosis-related impairment of vascular responsiveness, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15:562-70
41. Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, et al. Contrasting effects of testosterone and stanozolol on serum lipoprotein levels. *J Am Med Assoc* 1989, 261:1165-8
42. Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV. Testosterone increase human platelet thromboxane A₂ receptor density and aggregation responses, *Circulation.* 1995; 91:2742-7
43. Bagattel CJ, Bremner WJ. Androgens in men-uses and abuses, *N. Engl J Med.* 1996; 334:707-14

44. Vujović S, Barać B, Stojanović M, Penezić Z, Ivović M, Marina LJ, Miletić M, Drezgić M. Hypothalamic-pituitary-testicular axis sensitivity in aging male, *The Aging Male*. 2006;9:11-13
45. Majon M, Yvonne T, van der Schoouw, Jos HHT, Diderick EG. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men, *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:5076-5086
46. Christou GA, Christou KA, Nikas DN. Acute myocardial infarction in a young bodybuilder taking anabolic androgenic steroids: A case report and critical review of the literature. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Nov;23(16):1785-1796. Epub 2016 May 16.
47. Bradley Layton J, Li D , Meier CR , Sharpless JL , Stürmer T, Brookhart AM. Injection testosterone and adverse cardiovascular events: A case- crossover analysis. *Clinical Endocrinology*. 2018;88(5): 719-727.
48. Li H, Mitchell L, Zhang X, Heiselman D, Motsko S. Testosterone Therapy and Risk of Acute Myocardial Infarction in Hypogonadal Men: An Administrative Health Care Claims Study. *J Sex Med*. 2017 Nov;14(11):1307-1317. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.09.010.
49. Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ, Niu F, Sidney S, Quesenberry CP, VanDenEeden SK. Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency. *JAMA Intern Med*. 2017 Apr 1;177(4):491-499. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9546
50. Fortunati N. Sex hormone-binding globulin: not only a transport protein. What news is around the corner?, *J Clin Endocrinol Invest*. 1999; 22:223-24
51. Svartberg J, von Mühlen D, Schirmer H, Barret-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; 150:65-71
52. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Mogami S, Hirata C, Ichio N, Wada K, Hasegawa G, Yoshikawa T. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes, *Diabetes Care*. 2003; 26(6): 1869-73

53. Fogari R, Zoppi A, Preti P, Rinaldi A, Marasi G, Vanasia A, Mugellini A. Sexual activity and plasma testosterone levels in hypertensive males, *Am J Hypertens*. 2002;15:217-21
54. Duell PB, Bierman EL. The relationship between sex hormones and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy adult men, *Arch Intern Med*. 1990; 11:489-94
55. Page ST, Mohr BA, Link CL, O'Donnell AB, Bremner WJ, McKilay JB. Higher testosterone levels are associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in men with cardiovascular disease: results from the Massachusetts Male Aging Study, *Asian J Androl*. 2008;10(2):193-200
56. Haffner SM, Mykkänen L, Valdez RA, Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men, *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77(6):1610-5
57. Walldius G, Junger I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy, *J Intern Med*. 2004;255: 188-205
58. Walldius G, Junger I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sinderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk, *Clin Chem Lab Med*. 2004;42: 1355-1363
59. Wallenfeldt K, Bokemark L, Wikstrand J, Hulthe J, Fagerberg B. Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men, *Stroke*, 2004;35:2248-2252
60. Liting P, Gouping L, Zhenyue C. Apolipoprotein B/ apolipoprotein A1 ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol. *Herz*. 2015; 40(1):1-7.
61. Oh JY, Barret-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study, *Diabetes Care*. 2002; 22:55-60
62. Livingstone C, Collision M. Sex steroids and insulin resistance, *Clin Sci (Lond)*. 2002; 102:151-166

63. 63. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostron L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels, *Metabolism*. 1990; 39:897-901
64. 64. Zmuda J, Cauley J, Glynn N, et al. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular risk factors in middle-aged men, A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor International Trial participants, *Am J Epidemiol*. 1997; 146:609-17
65. Haffner SM. Androgens in relation to cardiovascular disease and insulin resistind in aging male. [In] Oddens BJ, Vermulen A, eds, ansrogens and the aging male, New York: the Parthenon Publishing Group. 1996; 68-72
66. 66. Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, Sipinen SU. High density lipoprotein-2 and hepatic lipaze: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel, *J Clin Endocrinol Metab*. 1982; 54:1113-1117
67. Holmang A, Bjorntorp P. The effects of testosterone on insulin sensitivity in male rats, *Acta Physiol scand*. 1992; 146:505-510
68. Lin AL, McGill Jr HC, Shain SA. Hormone receptors of the baboon cardiovascular system, biochemical characterization of aortic and myocardial cytoplasmatic progesterone receptors, *Circ Res*. 1982; 50:610-616
69. Marsh JD, Lehmann MH, Ritchie RH, Gwathmey JK, Green GE, Schiebinger RJ. Androgen receptors mediated hypertrophy in cardiac myocytes, *Circulation*. 1998; 98:256-261
70. Horwitz KB, Horwitz LD. Canine vascular tissues are targets for androgens,estrogens and progestins and glucocorticoids, *J Clim Invest*. 1982; 69:750-758
71. Khetawat G, Faraday N, Nealen ML, Vijayan KV, Bolton E, Noga SJ, Bray PF. Human megakaryocytes and platelets contain the estrogen receptor β and androgen receptor (AR): testosterone regulates AR exspression, *Blood*. 2000; 95:2289-96
72. Hanke H, Lenz C, Hess B, Spindler KD, weidemann W. Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall. *Circulation*. 2001; 103:1382-85

73. Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, Ko E, Amidon TM, Collins P, Chatterjee K. Testosterone induces dilatation of canine coronary conductance and resistance arteries in vivo, *Circulation*. 1996; 94:2614-19
74. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease, *Circulation*. 1999; 100:1690-96
75. Deenadayalu VP, White RE, Stallone JN, gao X, Garcia AJ. Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 281:H1720-H1727
76. English KM, Jones RD, Jones TH, Morice AH, Channer KS. Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium antagonist action, *J Endocrinol Invest*. 2002; 25:455-8
77. Ceballos G, Figueroa L, Rubio I, Gallo G, Garcia A, Martinez A, yanez R, Perez J, Morato T, Chamorro G. Acute and nongenomic effects of testosterone on isolated and perfused rat heart, *J Cardiovasc Pharmacol*. 33:691-7
78. Hayward CS, Webb CM, Collins P. Effect of sex hormones on cardiac mass, *Lancet*. 2001; 357:1354-6
79. Nathan L, Shi W, Dinh H, Mukherjee TK, Wang X, Lusic AJ, Chaudhuri G. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase, *Proc Natl acad Sci USA*. 98:3589-93
80. Van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men, *Am J Epidemiol*. 2003;157:25-31
81. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study, *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:3632-9
82. Muller M, van den Beld AW, Bots ML. Grobbee DE, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men, *Circulation*. 2004; 109:2074-79
83. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, Dai WS. Usefulness of sex steroid hormone levels in predicting coronary artery disease in men, 1987; 60:771-7

84. Phillips GB, Yano K, Stemmermann GN. Serum sex hormone levels and myocardial infarction in the Honolulu Heart Program: pitfalls, in prospective studies on sex hormones, *J Clin Epidemiol*. 1988; 41:1151-6
85. Barrett-Connor, Khaw KT. Endogenous sex hormone and cardiovascular disease in men: a prospective population-based study, *Circulation*. 1988; 78: 539-45
86. Contoreggi CS, Blackman MR, Andres R, Muller DC, Lakatta EG, Felgs JL, harman SM. Plasma levels of estradiol, testosterone and DHEAS do not predict risk of coronary artery disease in men, *J Androl*. 1990; 11:460-470
87. Yarnell JW, Beswick AD, Sweetnam PM, Riad-Fahmy D, endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men: the caerphilly prospective study, *Arterioscler Thromb*. 1993;13:517-20
88. Mikulec KH, Holloway L, Karsnow RE, Javitz H, Swan GE, Reed T, Marcus R, Carmelli D. Relationship of endogenous sex hormones to coronary heart disease: a twin study, *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:1240-5
89. Arnlöv J, Pencina MJ, Amin S, Nam BH, Benjamin EJ, Murabito JM, Wang TJ, Knapp PE, D'Agostino RB Sr, Bhasin S, Vasani RS. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men, *Ann Intern Med*. 2006; 145:176-184
90. Vermulen A, Verdnock G. Representativeness of single point plasma testosterone level for the long term hormonal milieu in men, *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74:939-42
91. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, Welch A, Day N. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease and cancer in men: European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective population Study, *Circulation*. 2007;116:2694-701
92. Laughlin GA, Barret-Connor E, bergstorm J. Low serum testosterone and mortality in older men, *J Clin Endo & Metabolism* 2008, 93(1):68-75
93. Wickramatilake CM, Mohideen MR, Pathirana C. Association of testosterone, inflammation with the severity of first acute ST-elevation myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2017 Mar - Apr;69(2):291. doi: 10.1016/j.ihj.2017.02.002. Epub 2017 Feb 12

94. Wickramatilake CM, Mohideen MR, Pathirana C. Association of testosterone, inflammation with the severity of first acute ST-elevation myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2017 Mar - Apr;69(2):291. doi: 10.1016/j.ihj.2017.02.002. Epub 2017 Feb 12
95. 94. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D, Pavlica L, Stefanovic D. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1999 Jul-Aug;17(4):453-6.
96. Anastasi E, Suppa M, Viggiani V, Tartaglione S, Angeloni A, Granato T. Serum 25-hydroxy vitamin D concentration in acute coronary syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017 Jul-Sep;31(3):823-827
97. Zittermann A et al: Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br.J. Nutrition.* 2003;89,552-572
98. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Circulation.* 2000; 102:1906-11
99. Webb CM, Adamson DL, de Zeigler D, Collins P. Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease, *Am J Cardiol.* 1999; 83:437-9
100. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer, I: the effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate: 1941, *J Urol.* 2002;168:9-12
101. Liverman CT, Blazer DG, eds. *Testosterone and Aging.* Washington, DC: Institute of Medicine, National Academic Press, 2004.
102. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer.* 1999; 80:95-103
103. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy

postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial, JAMA. 2002; 288:321-33

104. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERES) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA, 1998; 280:605-13
105. Jutla SK, YuYun MF, Quinn PA, Ng LL. Plasma cortisol and prognosis of patients with acute myocardial infarction, J.Cardiovasc. Med.2014; 15(1):33-41.

SKRAĆENICE

AIM: akutni infarkt miokarda
KVB: kardio vaskularne bolesti
T: tetsosteron
fT: slobodni tetsosteron
SHBG: seks hormon vezujući globulin
PSA: prostata specifični antigen
LDL: lipoprotein male gustine
HDL: lipoprotein velike gustine
ApoA: apolipoprotein A
ApoB: apolipoprotein B
Lp(a): lipoprotein a
SE: sedimentacija
CRP: C reaktivni protein
IL-1: interleukin 1
IL-6: interleukin 6
TNF alfa: tumor nekrotični faktor alfa
LH: lutenizirajući hormon
DHT: dihidrotetsosteron
DHEA: dehidroepiandrosteron
GnRH: gonadotropin oslobađajući hormon
GABA: gama aminobuterična kiselina
FSH: folikulo stimulišući hormon
StAR: protein koji aktivira steroidogenezu
cAMP: ciklični adenzin monofosfat
AR: androgen receptor
GR: glukokortikoidni receptor
MR: mineralokortikoidni receptor
PR: progesteronski receptor
AAS: anabolni androgeni steroid

BIOGRAFIJA AUTORA

Branko Barać, rođen je 08.07.1975. godine u Beogradu, gde je završio osnovnu i srednju školu. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirao je 2003. godine sa prosečnom ocenom 9.23.

Usmeni magistraski ispit iz endokrinologije položio maja 2007. godine sa ocenom 10 (deset).

Magistarsku tezu pod nazivom: „Uticaj endogenog testosterona na faktore rizika za kardiovaskularne bolesti i novonastalu primarnu hipertenziju kod muškaraca starijih od 50 godina“, odbranio je 3.7.2009, pod mentorstvom Prof. dr Svetlana Vujović

Trenutno je na užoj specijalizacije iz reumatologije. Specijalizirao je internu medicinu 2013 god., sa odličnim uspehom u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Od avgusta 2009. god. zaposlen je u Institutu za reumatologiju u Beogradu

Od aprila 2007. god. je na specijalijaciji iz interne medicine u Kliničkom centru Srbije.

Od avgusta 2006. god. zaposlen je u Internističkom kabinetu i centru za osteoporozu „Rheuma Praxis“, u Beogradu.

Od februara 2005. god. zaposlen u Domu zdravlja „Vizim“.

Volontirao je u Institutu za Endokrinologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od februara 2003 do februara 2005. godine.

U periodu od septembra 1998. god. do februara 2000 god. Volontirao je u Anatomskom institutu, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

Autor je i koautor više od 50 radova iz oblasti endokrinologije i reumatologije objavljenih u časopisima, zbornicima radova ili prezentiranih na inostranim i domaćim kongresima. Autor je i koautor više poglavlja u knjigama i monografijama.

Završio je sve kurseve UZ-a za muskuloskeletni sistem pod pokroviteljstvom EULARA. Zvanični je sertifikovani EULAR trener za muskuloskeletni UZ.

Zvanični je konsultant najveće svetske firme u oblasti regenerativne medicine Regen lab iz Švajcarske i to u oblasti: Regenerativen medicine, muskusloskeletnog ultrazvuka kao i reumatologije

Član je i:

1. Etičkog odbora Reumatološkog instituta u Beogradu
2. Svetskog udruženja za procese starenja kod mškaraca (International Society of the Study of the Aging Male).
3. Svetskog udruženja za ginekološku endikrinologiju(International Society of Gynecological Endocrinology
4. Srpskog multidisciplinarnog društva za menopauzu i andropauzu (MUMIA)
5. Srpskog udruženja endokrinologa
6. Srpskog udruženja reumatologa
7. Generalni je sekretar Srpskog udruženja za ispitivanje procese starenja u muškaraca (Serbaian Society of the Study of Aging male)

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu je svojom odlukom od 26.03.2013. dalo saglasnost za izradu doktorske disertacije pod nazivom “Uloga polnih steroida u infarktu miokarda kod muškaraca starijih od 40 godina”, čiji je mentor prof. dr Svetlana Vujović., a komentor prof. dr Zorana Vasiljević- Pokjrajčić.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Branko Barać

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Uloga polnih steroida u infarktu miokarda kod muškaraca starijih od 40 godina

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 29.6.2018.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora __Branko Barać_____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada __Uloga polnih steroida u infarktu miokarda kod muškaraca starijih
od 40 godina“_____

Mentor _Prof. dr Svetlana Vujović

Potpisani _____Branko Barać_____

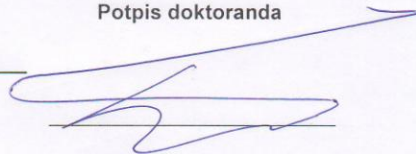
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, _29.6.2018._____



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

Uloga polnih steroida u infarktu miokarda kod muškaraca starijih od 40 godina

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, __29.6.2018._____

