

# Metabolički poremećaji kao pokretači kardiovaskularnih bolesti kod muškarca

## *Metabolic Disorders as Drivers of Cardiovascular Disease in Men*

MIRO BAKULA<sup>1</sup>, MIA BAKULA<sup>2</sup>, MAJA BAKULA<sup>3</sup>, SILVIJA CANECKI-VARŽIĆ<sup>4</sup>, DANIELA FABRIS-VITKOVIĆ<sup>5</sup>, KRISTIYAN LIPOVAC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica „Sveti Duh“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb; <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb; <sup>3</sup>Sveučilišna klinika „Vuk Vrhovac“, Klinička bolnica Merkur, Zagreb; <sup>4</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Osijek; <sup>5</sup>Opća bolnica Pula, Služba za internu medicinu, Pula

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Pretilost je rastući javnozdravstveni problem koji snažno utječe na opće zdravlje populacije, stvarajući tzv. *domino efekt* u vidu razvoja brojnih, međusobno povezanih komorbiditeta. U kontekstu muškog zdravlja, pretilost poprima specifične biološke i metaboličke osobine s karakterističnim obrascem raspodjele masnog tkiva koji se očituje povećanim visceralnim masnim naslagama. Ova je vrsta masnog tkiva izrazito metabolički aktivna i snažno povezana s razvojem inzulinske rezistencije, dislipidemije, arterijske hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti. Pretilost, također, značajno povećava vjerojatnost pojave opstruktivne apneje u snu (OAS), što dodatno pogoršava kardiovaskularni rizik. Nadalje, pretilost pridonosi i promjenama u metabolizmu spolnih hormona rezultirajući smanjenom razinom testosterona, što dodatno može pogoršati metaboličku disfunkciju i negativno utjecati na kardiovaskularno i reproduktivno zdravlje. Povezanost između pretilosti, OAS-e i kardiovaskularnih poremećaja stvara začarani krug u kojem se metaboličke, kardiovaskularne i respiratorne patofiziološke promjene međusobno pojačavaju, pogoršavajući opće zdravstveno stanje i smanjujući kvalitetu života. Ove patofiziološke promjene često su praćene psihološkim i socijalnim posljedicama, poput smanjena samopouzdanja, stigmatizacije i povećane pojavnosti depresivnih poremećaja, što dodatno povećava ukupno opterećenje bolešću i pridonosi začaranom krugu smanjene tjelesne aktivnosti i povećanja tjelesne mase. Utjecaj rane terapijske intervencije od iznimne je važnosti, a uključuje promjene načina života, farmakoterapiju i kirurške metode. Naglašava se važnost integriranog pristupa koji uključuje multidisciplinarni nadzor i personalizirane strategije liječenja kako bi se prekinuo *domino efekt* i smanjio dugoročni zdravstveni rizik.

**KLJUČNE RIJEČI:** pretilost, muško zdravlje, kardiovaskularne bolesti, opstruktivna apneja u snu, hipogonadizam

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Obesity is a growing public health problem that strongly affects overall population health, creating a so-called domino effect through the development of numerous interrelated comorbidities. In the context of male health, obesity exhibits specific biological and metabolic characteristics with a distinctive pattern of fat distribution, manifested by increased visceral fat accumulation. This type of adipose tissue is highly metabolically active and strongly associated with the development of insulin resistance, dyslipidaemia, arterial hypertension, and cardiovascular diseases. Obesity also significantly increases the likelihood of developing obstructive sleep apnoea, which further exacerbates cardiovascular risk. Furthermore, obesity contributes to alterations in sex hormone metabolism, resulting in reduced testosterone levels, which can further aggravate metabolic dysfunction and negatively affect cardiovascular and reproductive health. The interplay between obesity, obstructive sleep apnoea, and cardiovascular disorders creates a vicious cycle in which metabolic, cardiovascular, and respiratory pathophysiological changes mutually reinforce each other, worsening overall health and reducing quality of life. These pathophysiological changes are often accompanied by psychological and social consequences, such as decreased self-esteem, stigmatization, and increased prevalence of depressive disorders, further amplifying the overall disease burden and contributing to a vicious cycle of reduced physical activity and weight gain. Early therapeutic intervention is of critical importance and includes lifestyle modifications, pharmacotherapy, and surgical approaches. The importance of an integrated approach is emphasized, involving multidisciplinary monitoring and personalized treatment strategies to interrupt the domino effect and reduce long-term health.

**KEY WORDS:** obesity, male health, cardiovascular diseases, obstructive sleep apnoea, hypogonadism



### Uvod

Morbiditet i mortalitet povezan s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću medicinska je struka prepoznala prije više od dvije tisuće godina (1). Ipak, pretilost i dalje

predstavlja jedan od najozbiljnijih javnozdravstvenih problema 21. stoljeća, sa stalno rastućom incidencijom među odraslima, adolescentima i djecom diljem svijeta. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), pretilost se

opisuje kao *abnormalno ili prekomjerno nakupljanje tjelesne masti koje predstavlja rizik za zdravlje* (2). Premda se nekada smatrala prvenstveno posljedicom neprimjerenog načina života, danas se opisuje kao multifaktorijalna, kronična i progresivna bolest na koju utječu genetska predispozicija, okolišni čimbenici i obrasci ponašanja.

S obzirom na složenu etiologiju i široke zdravstvene implikacije, razumijevanje pretilosti u kontekstu muškog zdravlja ključno je za razvoj ciljanih preventivnih i terapijskih strategija. Takav pristup omogućuje bolje prepoznavanje bioloških, društvenih i bihevioralnih čimbenika rizika specifičnih za mušku populaciju te doprinosi učinkovitijem planiranju javnozdravstvenih intervencija.

## Epidemiologija

Globalna prevalencija pretilosti raste zabrinjavajućom brzinom zahvaćajući populacije svih dobnih skupina, socio-ekonomskih statusa i geografskih područja. Podatci pokazuju da je 2022. godine gotovo 2,5 milijarde odraslih osoba u svijetu imalo prekomjernu tjelesnu masu ili pretilost. To odgovara 43 % odraslih osoba (43 % muškaraca i 44 % žena) s prekomjernom tjelesnom težinom u 2022. godini, što predstavlja porast u odnosu na 1990. godinu, kada je 25 % odraslih osoba imalo prekomjernu težinu (3).

Iako pretilost kao rastući javnozdravstveni problem zahvaća obje spolne skupine, epidemiološki podatci ukazuju na izražene spolne razlike u njezinoj raspodjeli i pripadajućim zdravstvenim rizicima. Povijesno gledano, žene pokazuju nešto višu ukupnu prevalenciju pretilosti, no stopa porasta među muškarcima u mnogim dijelovima svijeta sve brže raste (4). Prevalencija pretilosti među muškarcima najviša je u zemljama s visokim i srednjim dohotkom gdje je veća od prevalencije među ženama, no uzlazni trend sve se češće bilježi i u državama niskog dohotka odražavajući promjene u prehranbenim navikama, urbanizaciju i smanjenu tjelesnu aktivnost (5).

Prema rezultatima nedavno objavljene studije u časopisu *The Lancet*, u Hrvatskoj je 2022. godine zabilježena prevalencija pretilosti od približno 28 % među ženama i 35 % među muškarcima, što predstavlja porast od 15 % za žene, odnosno 24 % za muškarce u usporedbi s podacima iz razdoblja prije trideset godina. S obzirom na udio pretilih muškaraca, Hrvatska se svrstava na visoko treće mjesto među zemljama srednje i jugoistočne Europe, dok na globalnoj razini zauzima 25. mjesto (6).

## Mehanizmi nastanka i čimbenici rizika pretilosti kod muškaraca

Primarni je fiziološki mehanizam koji dovodi do razvoja pretilosti dugotrajni prekomjerni unos kalorija. Posljedična energetska neravnoteža potiče skladištenje viška unesene energije u obliku masnoga tkiva, no postupno narušava

sposobnost adipocita da učinkovito pohranjuju višak energije (7). Posljedično, dolazi do skladištenja lipida i u neadipozna tkiva, poput jetre i skeletnih mišića, što pridonosi inzulinskoj rezistenciji i sustavnoj metaboličkoj disfunkciji (slika 1.). Ovi su procesi posebno izraženi u muškaraca zbog specifičnog nakupljanja visceralne masti koja dodatno povećava rizik od inzulinske rezistencije i metaboličkih komplikacija (8).

Na razvoj pretilosti utječu genetski, hormonsko-spolni i dobnii čimbenici, zatim životne navike, prehranbeni obrasci, tjelesna aktivnost, poremećaji spavanja te korištenje određenih lijekova.

### Genetski, hormonski i doбно uvjetovani čimbenici

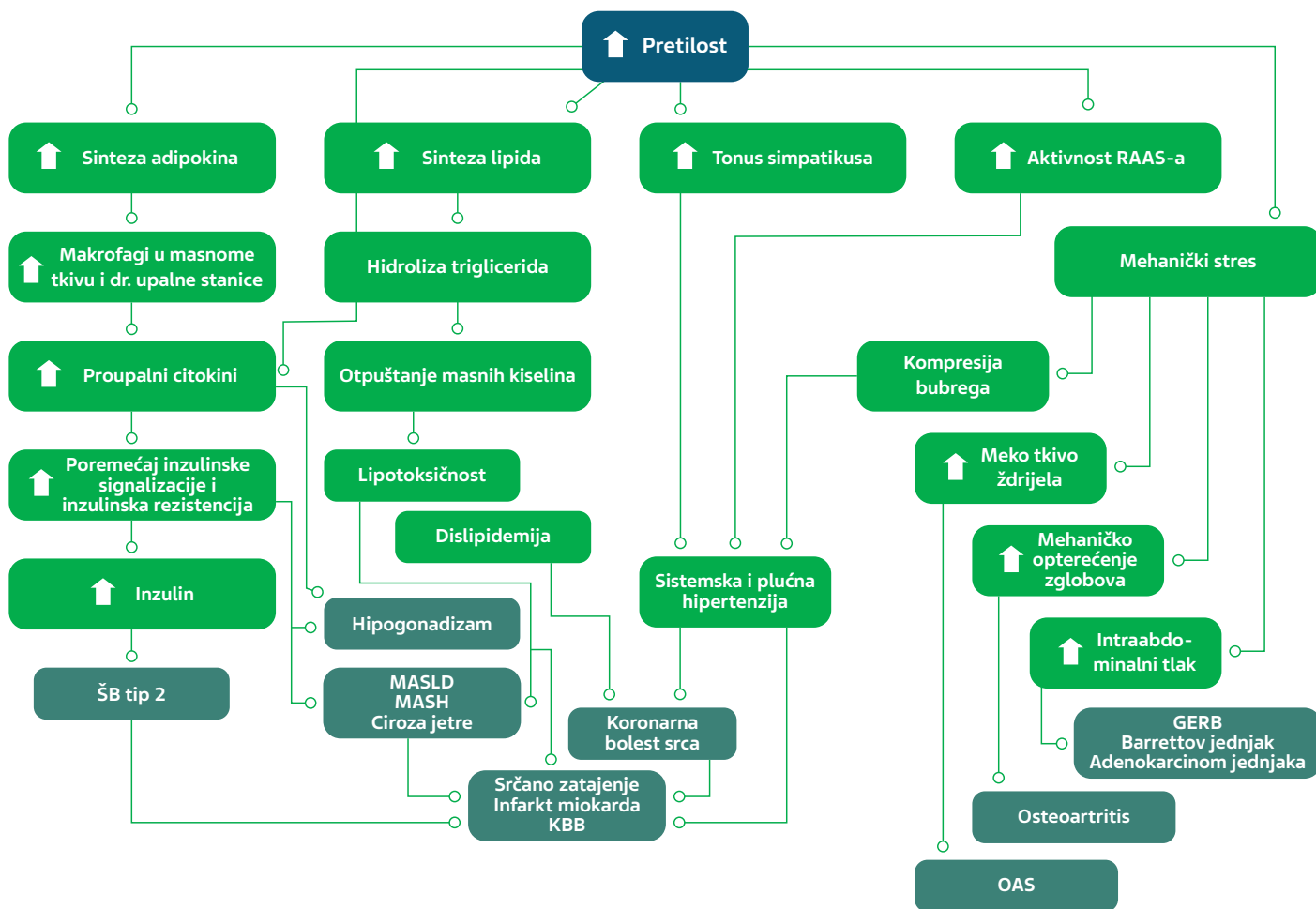
Genetska predispozicija ima važnu ulogu u individualnoj sklonosti razvoju pretilosti. Studije upućuju na to da genetski čimbenici pridonose varijabilnosti indeksa tjelesne mase u odrasloj dobi u rasponu od 40 do 70 posto kod većine osoba (10, 11). Ako je jedan od bioloških roditelja pretio, rizik od razvoja pretilosti u mlade osobe tri do četiri je puta veći u usporedbi s osobama čiji roditelji nisu pretili. Prisutnost pretilosti u oba biološka roditelja povezana je s više od deset puta većim rizikom za razvoj pretilosti (12). Varijacije u genima koji reguliraju apetit, metabolizam i potrošnju energije mogu povećati sklonost nakupljanju tjelesne mase, osobito u kombinaciji s nepovoljnim životnim navikama. Međutim, unatoč identifikaciji genskih lokusa povezanih s pretilošću na razini cijeloga genoma, genetsko testiranje bolesnika s pretilošću nema kliničku primjenjivost.

Kod odraslih osoba porast na tjelesnoj masi prati se između 20. i 65. godine života. Nakon toga, godišnji pad tjelesne mase u prosjeku iznosi 0,65 kg, s velikom varijabilnošću među pojedincima. Do toga djelomično dolazi zbog sarkopenije (gubitka mišićne mase i funkcije koji je povezan sa starenjem) koja započinje u četrdesetim godinama, s istovremenim nakupljanjem masnoga tkiva (13). Pad razine testosterona koji se bilježi u muškaraca kao dio doбно uvjetovanih hormonskih promjena glavni je pokretač povećanog nakupljanja visceralnoga masnog tkiva i gubitka mišićne mase (14).

### Prehranbeni čimbenici

Muškarci su skloniji razvoju pretilosti zbog nezdravih prehranbenih obrazaca koji uključuju velik unos energetski bogate i prerađene hrane popraćenih s većom sklonošću neredovitim obrocima i preskakanju jela. U usporedbi sa ženama, muškarci češće konzumiraju crveno i prerađeno meso, prženu i brzu hranu, a rjeđe u svoju prehranu uključuju biljne proteine i masti, voće i povrće (15). Sastav prehrane jedan je od najznačajnijih čimbenika rizika za razvoj pretilosti. Dugoročna klinička ispitivanja pokazala su da je povećan unos visokokalorijske, ali nutritivno siromašne hrane

SLIKA 1. Pretilost kao pokretač razvoja niza kroničnih bolesti



ŠB – šećerna bolest, MASLD – steatoza jetre povezana s metaboličkom disfunkcijom, MASH – steatohepatitis povezan s metaboličkom disfunkcijom, KBB – kronična bubrežna bolest, RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, OAS – opstruktivna apneja u snu, GERB – gastroezofagealna refluksna bolest (prilagođeno prema (9))

– poput rafiniranih ugljikohidrata, industrijski prerađenih proizvoda, slatkiša i prženih grickalica – snažno povezan s porastom tjelesne mase. Suprotno tome, prehrana bogata voćem, povrćem, cjelovitim žitaricama, orašastim plodovima i jogurtom djeluje zaštitno (16). Novija istraživanja ističu i štetan učinak ultra-prerađene hrane, koja je bogata ugljikohidratima, zasićenim mastima i aditivima (17). Kontrolirane studije pokazale su da takva prehrana povećava dnevni kalorijski unos i tjelesnu masu, dok minimalno prerađena prehrana potiče spontano smanjenje tjelesne mase (18).

### Sedentarni način života

Smanjena razina tjelesne aktivnosti jedan je od najsnažnijih rizičnih čimbenika za razvoj pretilosti, osobito kod muškaraca sa sjedilačkim zanimanjima. Pad dnevne potrošnje energije, u kombinaciji s dugotrajnim sjedenjem i nedostatkom rekreativne aktivnosti, značajno povećava vjerojatnost razvoja pretilosti. Epidemiološki podatci pokazuju da se razina tjelesne aktivnosti smanjuje s dobi, što je usko povezano s postupnim povećanjem tjelesne mase tijekom odrasle dobi (19).

### Poremećaji spavanja i cirkadijani ritam

Trajanje i kvaliteta sna značajno utječu na regulaciju tjelesne mase. Brojne epidemiološke studije povezuju kraće trajanje sna, kasno lijevanje i rad u noćnim smjenama s povećanim rizikom za razvoj pretilosti i metaboličkih poremećaja. Ograničenje sna narušava ravnotežu hormona koji reguliraju apetit – snižava razinu leptina (hormona sitosti), a povećava razinu grelina (hormona gladi), što dovodi do pojačanog apetita i unosa kalorija. S pomoću *neuroimaging* istraživanja ustanovljeno je kako nedostatak sna aktivira moždane regije uključene u sustav nagrađivanja povezan s hranom povećavajući sklonost konzumaciji hrane bogate mastima i ugljikohidratima (20). Ipak, unatoč većoj prevalenciji muškaraca zaposlenih u noćnim smjenama, poremećaji su sna češći u ženskoj populaciji prvenstveno zbog hormonalnih i psiholoških čimbenika (21).

### Lijekovima inducirano povećanje tjelesne mase

Niz često propisanih lijekova može uzrokovati porast tjelesne mase putem različitih metaboličkih i hormonskih me-

**TABLICA 1.** ITM klasifikacija uhranjenosti (SZO) (ITM – indeks tjelesne mase, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija)

ITM, kg/m <sup>2</sup>	KLASIFIKACIJA – KATEGORIJE
< 18,5	Pothranjenost
18,5 – 24,9	Normalna tjelesna masa
25,0 – 29,9	Prekomjerna tjelesna masa
30,0 – 34,9	Pretilost 1. stupnja
35,0 – 39,9	Pretilost 2. stupnja
≥ 40	Pretilost 3. stupnja

hanizama (22). Najčešće pripadaju skupini antipsihotika, antidepresiva, antiepileptika, antidiabetika (poput inzulina i sulfonilureje) te hormonskoj terapiji. Poznavanje tih farmakoloških učinaka ključno je za pravilno kliničko odlučivanje, osobito kod muškaraca s postojećim metaboličkim rizičnim čimbenicima.

## Dijagnostika

Najčešće korišten i najpraktičniji pokazatelj za procjenu prekomjerne tjelesne mase i povezanih zdravstvenih rizika je indeks tjelesne mase (ITM). Riječ je o jednostavnoj metodi koja dobro korelira s masom ukupne tjelesne masti iako ne procjenjuje izravno tjelesni sastav niti raspodjelu masnog tkiva.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), vrijednosti ITM-a klasificiraju se na sljedeći način: pothranjenost (< 18,5 kg/m<sup>2</sup>), normalna tjelesna masa (18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>), prekomjerna tjelesna masa (25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>) i pretilost (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). Pretilost se dodatno dijeli u tri stupnja: stupanj I (30,0 – 34,9 kg/m<sup>2</sup>), stupanj II (35,0 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>) i stupanj III (≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) koji se naziva morbidna pretilost (tablica 1.) (23).

Iako ITM predstavlja vrijedan alat za probir osoba s pretilošću, važno je reći da posjeduje određena ograničenja. Može precijeniti količinu masnog tkiva kod pojedinaca s velikom mišićnom masom, primjerice sportaša, te je podcijeniti kod starijih osoba koje su izgubile mišićnu masu. Iz tih se razloga često preporučuje primjena dodatnih antropometrijskih mjerenja radi preciznije procjene raspodjele masnog tkiva, osobito abdominalne ili visceralne pretilosti kod muškaraca, koja je snažniji prediktor kardiometaboličkog rizika od samog ITM-a (24).

Abdominalna pretilost može se procijeniti s pomoću opsega struka, omjera struk-bok ili omjera struk-visina. Opseg struka najčešće se rabi zbog svoje jednostavnosti i snažne povezanosti s metaboličkim komplikacijama. Opseg struka ≥ 102 cm kod muškaraca ukazuje na povećan rizik od kar-

diovaskularnih bolesti, šećerne bolesti tipa 2, hipertenzije i metaboličkom disfunkcijom povezane bolesti masne jetre.

Dodatni pokazatelji uključuju omjer struk-bok – izračunat dijeljenjem opsega struka s opsegom bokova – pri čemu vrijednosti ≥ 0,90 kod muškaraca upućuju na povišeni metabolički rizik, te omjer struk-visina, dobiven dijeljenjem opsega struka s visinom. Omjer veći od 0,5 povezan je s viškom masnog tkiva i povećanim kardiometaboličkim rizikom.

Zajedno, ova antropometrijska mjerenja omogućuju sveobuhvatniju procjenu pretilosti i s njom povezanih zdravstvenih posljedica, čime se poboljšava stratifikacija rizika i omogućuje učinkovitiji terapijski klinički pristup.

## Kardiovaskularni poremećaji

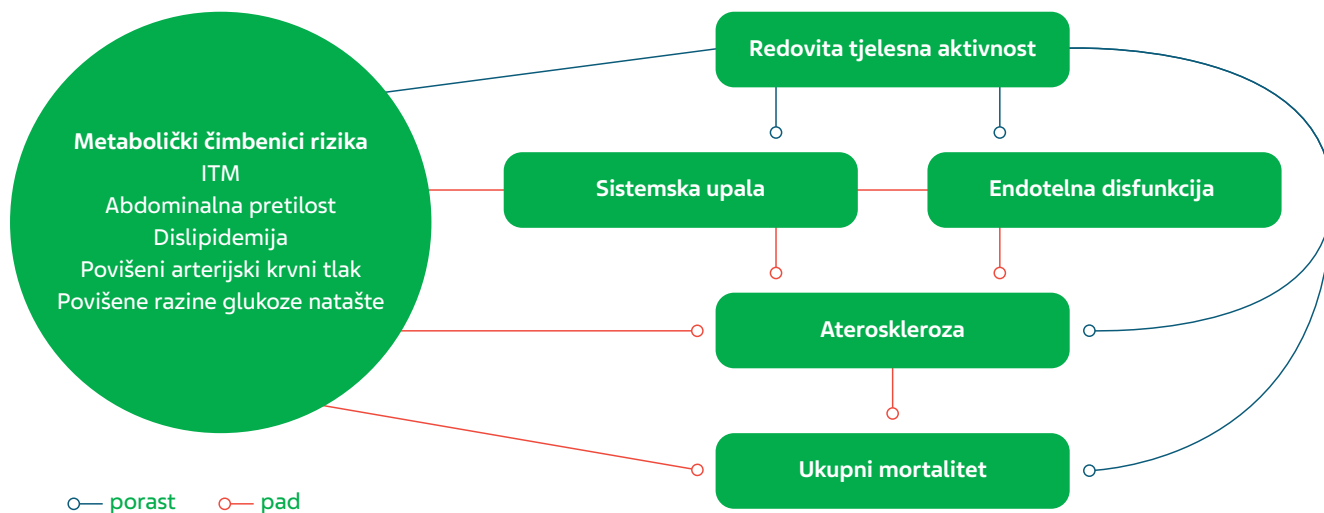
Kardiovaskularni mortalitet veći je u muškaraca, što se djelomično može objasniti biološkim i životnim čimbenicima, poput sklonosti nakupljanju masnog tkiva u području abdomena te izraženijim stresnim odgovorima. Hormonalne razlike također imaju važnu ulogu, osobito zaštitni učinak estrogena u žena prije menopauze (25).

Pretilost predstavlja jedan od najvažnijih čimbenika rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti (KVB) i povezana je s povećanim morbiditetom i mortalitetom. Brojne epidemiološke i kliničke studije potvrđuju da su povišeni indeks tjelesne mase (ITM) i centralna pretilost povezani s višim rizikom od razvoja koronarne bolesti i zatajenja srca, atrijske fibrilacije te iznenadne srčane smrti (26). Posebno je važno naglasiti da abdominalna ili visceralna pretilost predstavlja pouzdaniji prediktor kardiometaboličkih komplikacija od samog ITM-a, osobito kod muškaraca koji su, za razliku od žena, skloniji nakupljanju upravo visceralne masti. Sklonost muškaraca nakupljanju visceralne masti proizlazi iz kombinacije hormonskih, genetskih, metaboličkih i ponašajnih faktora. Estrogen potiče nakupljanje masti u supkutanome području, stoga relativni manjak estrogena u muškaraca zajedno sa specifičnim postprandijalnim metabolizmom masti objašnjavaju razvitak visceralne masti, odnosno oblika tijela poput „jabuke“ (27). Patofiziološka veza između pretilosti i KVB-a je multifaktorijalna i uključuje metaboličke, upalne i hemodinamske mehanizme (slika 2.).

### Metabolički sindrom

Pretilost, osobito abdominalna, povezana je s rezistencijom na učinke inzulina na perifernu utilizaciju glukoze i masnih kiselina, što često dovodi do razvoja predijabetesa, a kasnije i šećerne bolesti (ŠB) tipa 2. Inzulinska rezistencija, uz nju povezane hiperinzulinemija i hiperglikemija te citokini koje izlučuju adipociti (adipokini), uzrokuju endovaskularnu disfunkciju, poremećaj lipidnog profila i arterijsku hipertenziju – čimbenike koji dovode do razvoja aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, a čine skup simptoma nazvan metabolički sindrom. Sličan metabolički profil može se uočiti i

SLIKA 2. Povezanost metaboličkih čimbenika rizika i kardiorespiratorne kondicije s aterosklerotskom bolešću



ITM – indeks tjelesne mase (prilagođeno prema (28.))

u osoba s abdominalnom pretilošću koje nemaju povećanu ukupnu tjelesnu masu. Epidemiološki podatci sugeriraju da osobe s metaboličkim sindromom imaju otprilike trostruko veći rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja u usporedbi s osobama koje ne boluju od metaboličkog sindroma (29). Više od 80 % slučajeva ŠB-a tipa 2 može se pripisati pretilosti. U usporedbi s osobama bez ŠB-a, osobe koje boluju od ŠB-a imaju veću učestalost koronarne bolesti što uključuje povećanu incidenciju akutnog infarkta miokarda, češće i izraženije epizode simptomatske i asimptomatske ishemije miokarda (30).

Dislipidemija je još jedan značajan pokazatelj metaboličke disfunkcije povezane s pretilošću. Pretili muškarci razvijaju aterogene promjene u smislu povišene razine ukupnoga kolesterola, lipoproteina niske gustoće (LDL), vrlo niske gustoće (VLDL) i triglicerida, uz smanjene razine lipoproteina visoke gustoće (HDL). Utjecaj dislipidemije na nastanak koronarne bolesti srca izraženiji je kod muškaraca nego kod žena, osobito u srednjoj životnoj dobi, zbog sinergističkog učinka muškog spola i nepovoljnog lipidnog profila. To se očituje većim rizikom od infarkt miokarda i drugih kardiovaskularnih događaja (31). Niske vrijednosti HDL-a neovisno povećavaju rizik za koronarnu bolest srca, ali se one smatraju modifikatorom rizika, a ne primarnim ciljem liječenja. Povišeni je LDL izravno uzročno povezan s aterosklerotskim promjenama i glavni je cilj u prevenciji koronarne bolesti srca.

Pozitivna korelacija između vrijednosti ITM-a i krvnog tlaka dosljedno je dokazana u velikim studijama, pri čemu gotovo polovica osoba s pretilošću zadovoljava dijagnostičke kriterije za hipertenziju. Hipertenzija povezana s pretilošću prvenstveno je posredovana povećanom aktivnošću simpatičkoga živčanog sustava, zadržavanjem natrija u bubrezi-

ma i aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) (32). Dodatno, zadržavanje natrija u bubrezi i aktivacija RAAS-a povećavaju volumno opterećenje srca.

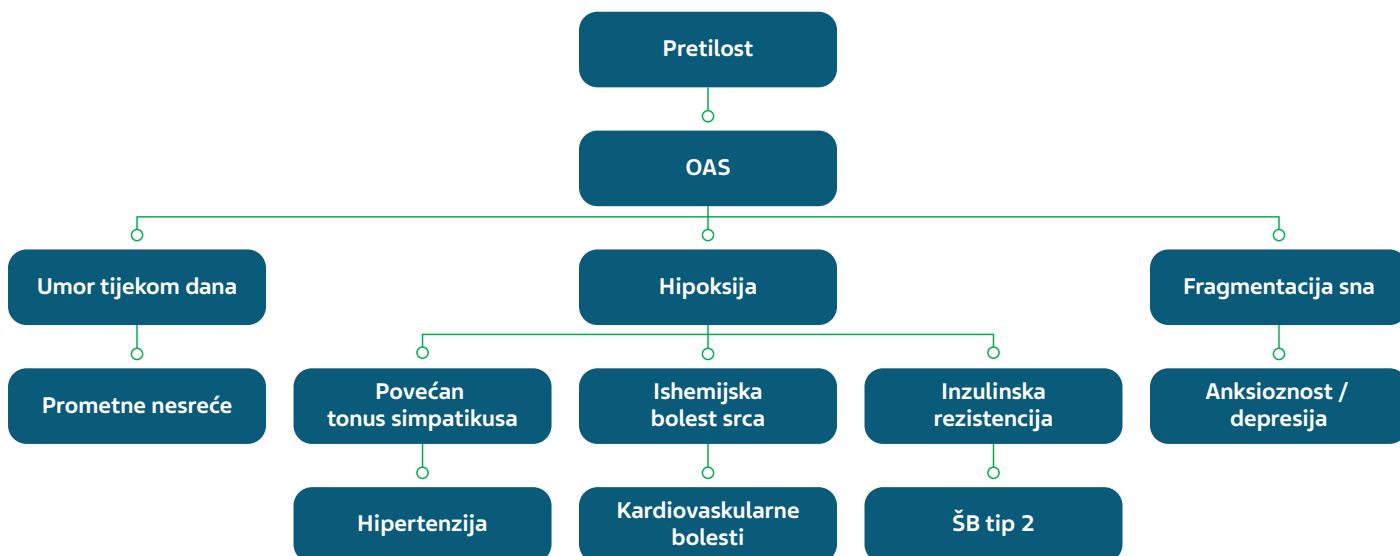
### Strukturne i funkcionalne promjene miokarda

Trajno volumno opterećenje srca, nastalo kao posljedica pretilosti, rezultirat će povišenim tlakom punjenja, visokim krajnjim dijastoličkim volumenom te naposljetku hipertrofijom lijeve klijetke i dijastoličkom disfunkcijom. Klinički je to iznimno važno zbog svoje povezanosti sa zatajenjem srca (posebno zatajenjem srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom), ventrikularnim aritmijama, smrtni nakon infarkta miokarda i iznenadnom srčanom smrtni. Podaci iz studija pokazuju da svaki porast ITM-a za 1 kg/m<sup>2</sup> povećava rizik od zatajenja srca za otprilike 5 % kod muškaraca (33). Iako je najčešće prijavljeni uzrok smrti kod osoba s pretilošću zatajenje srca, postoji sve više dokaza o povećanom riziku od iznenadne srčane smrti kod pretilih osoba. Upravo se povišen ITM i centralna pretilost povezuju s većom vjerojatnosti produženja QT intervala, što se navodi kao potencijalni mehanizam iznenadne srčane smrti u pretilih osoba, uz već povećani rizik od koronarne bolesti srca (34).

### Atrijska fibrilacija

Višak masnog tkiva doprinosi atrijskome remodeliranju, konkretno dilataciji lijevog atrija, fibrozi miokarda i elektrofiziološkom preuređenju, što predstavlja predisponirajući čimbenik za razvoj najčešće trajne aritmije u odraslih – atrijske fibrilacije (AF). Studije procjenjuju da gotovo jedan od pet slučajeva AF-a može biti pripisan pretilosti (35). S druge strane, kako je uočeno i kod drugih KVB-a, sugerira se da, iako pretilost povećava rizik od nastanka AF-a, pacijenti s otprije dijagnosticiranim AF-om koji su pretili ili imaju

SLIKA 3. Shematski prikaz pretilosti, OAS-a i povezanih komorbiditeta



OAS – opstruktivna apneja u snu, ŠB – šećerna bolest

prekomjernu tjelesnu masu imaju niži kardiovaskularni i ukupni mortalitet, u usporedbi s pacijentima niže tjelesne mase, što upućuje na tzv. paradoks pretilosti (36).

### Sistemska upala i utjecaj na endotel

Proupalno djelovanje metabolički aktivnoga visceralnog masnog tkiva u muškaraca, povećani oksidativni stres, inzulinska rezistencija, hemodinamski stres i hormonalni poremećaji dovode do kronične niske razine sistemske upale i disfunkcije endotela što dodatno ubrzava aterosklerotske procese. Povišene razine upalnih medijatora poput C-reaktivnog proteina (CRP), interleukina-6 (IL-6) i tumorskoga nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- $\alpha$ ) doprinose oštećenju vaskularnog endotela i nestabilnosti aterosklerotskih plakova (37). Također, smanjena bioraspoloživost dušikovog oksida (NO) i povećan oksidativni stres smanjuju kapacitet vazodilatacije, dodatno povećavajući kardiovaskularni rizik.

### Poremećaji spavanja

Poremećaji spavanja povezani s pretilošću, osobito opstruktivna apneja u snu, pogoršavaju kardiovaskularni morbiditet putem kronične hipoksije, aktivacije simpatičkoga živčanog sustava i disregulacije krvnog tlaka. Nedostatak sna, umor tijekom dana i učestali poremećaji cirkadijanog ritma izazvani noćnim smjenama negativno utječu na kardiovaskularno zdravlje (38). Apneja u snu disproporcionalno je češća u muškaraca, što čini ovaj komorbiditet posebno relevantnim u kontekstu muške pretilosti.

Opstruktivna apneja u snu (OAS) predstavlja jedan od najčešćih poremećaja spavanja kod odraslih muškaraca, a karakterizira je ponavljajuće epizodičko zatvaranje gornjih dišnih puteva tijekom sna, što dovodi do epizoda apneje ili hipo-

pneje unatoč nastojanju za disanjem. Prevalencija OAS-e znatno je viša kod muškaraca nego kod žena, osobito kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilošću, pri čemu se procjenjuje da jedan od četvero muškaraca srednje dobi doživljava barem umjereni oblik OAS-e (39).

### Patofiziologija

Patofiziološki ključni znak OAS-e je ponavljajući kolaps gornjih dišnih puteva, što je u pretilih muškaraca uzrokovano nakupljanjem masnoga tkiva u području vrata. Posljedično, tijekom noći se ponavljaju ciklusi povremene hipoksemije, hiperkapnije i fragmentacije sna. Ove smetnje pokreću kaskadu fizioloških odgovora, uključujući aktivaciju simpatičkoga živčanog sustava, sustavnu upalu, povećani oksidativni stres, disfunkciju endotela i prokoagulantno stanje. Ovi mehanizmi doprinose ne samo kliničkim manifestacijama OAS-e, poput hrkanja, pretjerane dnevne pospanosti i umora, već i širokom spektru kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija (slika 3.).

### Kardiovaskularne posljedice

Opstruktivna apneja u snu prepoznata je kao čimbenik rizika za nekoliko kardiovaskularnih poremećaja, čak i nakon kontrole pretilosti koja je česti komorbiditet. Mehanizmi koji povezuju OAS s kardiovaskularnim morbiditetom uključuju ponovljena oštećenja uzrokovana hipoksijom i reoksigencijom, disfunkciju vaskularnog endotela i metaboličku disregulaciju.

Arterijska hipertenzija: Trajna aktivacija simpatičkoga živčanog sustava i renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava doprinosi razvoju i održavanju arterijske hipertenzije. Povećani simpatički tonus rezultat je kombinacije stimulacije

kemoreceptora (zbog hipoksemije i hiperkapnije), barorefleksa, plućnih aferentnih puteva, zatim promjena u minutnom volumenu srca i venskog povrata u srce te ponovljenih buđenja, što konačno dovodi do izostanka tipičnoga noćnog pada krvnog tlaka i smanjenja otkucaja srca, sistemne hipertenzije i povećanoga kardiovaskularnog opterećenja (40).

Bolest koronarnih arterija i infarkt miokarda: Umjereni do teški oblik OAS-e povećava rizik od akutnih koronarnih događaja, uključujući infarkt miokarda i akutni koronarni sindrom. Oštećenje endotela izazvano hipoksijom, povećani oksidativni stres i protrombotsko stanje djeluju kao glavni pokretači aterosklerotskih promjena i posljedično bolesti krvnih žila. U bolesnika koji već boluju od koronarne bolesti srca, OAS će pogoršati postojeće stanje (41), dok će i sama koronarna bolest srca utjecati na daljnje pogoršanje OAS-e (42).

Srčane aritmije: Atrijska fibrilacija (AF) najčešće je održavana aritmija u bolesnika s OAS-om, s učestalošću do četiri puta većom nego u populaciji bez OAS-e (43). Ponovljena noćna hipoksemija i fluktuacije intratorakalnog tlaka doprinose remodeliranju atrija i električnoj nestabilnosti. Opstruktivna apneja u snu je povezana i s drugim noćnim srčanim aritmijama, koje se često poboljšavaju terapijom kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putevima (CPAP).

Iznenadna srčana smrt: Teška ili neliječena opstruktivna apneja u snu može povećati rizik od iznenadne srčane smrti, prvenstveno zbog maligne srčane aritmije izazvane hipoksemijom i epizodama pojačane simpatičke aktivnosti (44).

Plućna hipertenzija (PH): Oko 20 % pacijenata s umjerenim do teškom OAS-om pokazuje PH, obično blagu u odsutnosti sukladne bolesti pluća (45). Faktori rizika uključuju dnevnu hipoksemiju, sindrom hipoventilacije kod pretilosti i povišeni indeks apneje-hipopneje. Prisutnost PH kod pacijenata s OAS-om povezana je s lošijom prognozom i većim kardiovaskularnim morbiditetom. Iako liječenje CPAP-om smanjuje tlak u plućnoj arteriji kod mnogih bolesnika, to smanjenje je umjereno, a dokazi o poboljšanju klinički važnih ishoda za bolesnike zasad su ograničeni.

Venska tromboembolija (VTE): Novi dokazi sugeriraju da OAS povećava rizik od VTE-a dva do tri puta. Proupalno stanje, zajedno s intermitentnom hipoksijom, povezano je s povećanom koagulabilnošću krvi, venskom stazom i disfunkcijom endotela, što može dovesti do razvoja duboke venske tromboze i plućne embolije. Kod pacijenata s OAS-om zabilježene su povišene razine fibrinogena i inhibitora aktivatora plazminogena-1 u jutarnjim satima, što podupire povezanost između povremene hipoksije i povećane trombogeničnosti (46).

Gubitak tjelesne mase, postignut promjenom prehrambenih navika, povećanom tjelesnom aktivnošću ili medikamentozno, ključni je čimbenik u liječenju OAS-e, dok je konvencionalni oblik liječenja CPAP. CPAP terapija značaj-

no ublažava simptome OAS-e, no ne postoje jasni dokazi da značajno djeluje na kardiovaskularne posljedice (48).

## Muški hipogonadizam

Pretilost predstavlja jedan od ključnih čimbenika rizika za razvoj funkcionalnoga hipogonadizma u muškaraca. Višestruki mehanizmi povezani s disfunkcijom visceralnoga masnog tkiva, stanjem kronične upale, inzulinskom rezistencijom i niskim razinama globulina koji veže spolne hormone (SHBG) rezultiraju narušenom hormonskom ravnotežom. U odraslih muškaraca hipogonadizam se klinički očituje smanjenim libidom, umorom, depresivnim poremećajima, gubitkom mišićne mase i snage, prorjeđivanjem dlaka, ginekomastijom i neplodnošću.

Testosteron ima protuupalno djelovanje jer sprječava disfunkciju i hipertrofiju adipocita, poboljšava inzulinsku osjetljivost i smanjuje razinu C-reaktivnog proteina. Testosteron i njegov produkt aromatizacije – estradiol – aktiviraju androgen receptore (AR) i estrogenske receptore (ER $\alpha$  i ER $\beta$ ) u visceralnome masnom tkivu, smanjujući izlučivanje proupalnih adipokina (leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6) i povećavajući izlučivanje protuupalnih medijatora poput adiponektina. Povećana aktivnost aromataze prisutna u masnome tkivu ubrzava pretvorbu testosterona i androstendiona u estradiol i estron, smanjujući cirkulirajuće razine testosterona. Nastala hormonska neravnoteža posljedično potiče hipertrofiju adipocita, inflamatorno stanje i inzulinsku rezistenciju. Povećane razine estrogena, leptina, inzulina i proupalnih citokina dovode do supresije osi hipotalamus – hipofiza – testis, sprječavajući kompenzacijsko stvaranje testosterona unatoč normalnoj sekreciji gonadotropina. U teškoj pretilosti, hormonska neravnoteža može uključivati i disfunkciju hipotalamo-hipofizne osi, što će dovesti do razvoja sekundarnog hipogonadizma (49).

Također, u pretilosti se javlja smanjena koncentracija SHBG-a, proteina koji prenosi testosteron u plazmi. Kako razine SHBG-a opadaju proporcionalno stupnju pretilosti, ukupna koncentracija testosterona u serumu se smanjuje, iako slobodni testosteron može ostati u granicama normale (50). Ovakav obrazac, poznat kao „poremećaj vezanja“, obično je reverzibilan nakon gubitka prekomjerne tjelesne mase. Ova dvosmjerna povezanost između pretilosti i hipogonadizma stvara začarani krug: prekomjerna količina masnoga tkiva potiskuje sintezu testosterona, dok snižene razine testosterona potiču dodatno nakupljanje masnog tkiva i gubitak mišića. Stoga hipogonadizam ne pridonosi samo razvoju pretilosti, već i otežava liječenje.

Gubitak tjelesne mase, postignut farmakološki ili kirurški, poboljšava razine testosterona i gonadotropina te može preokrenuti hipogonadotropni hipogonadizam izazvan pretilošću, naglašavajući dvosmjerni odnos između prekomjerne tjelesne mase i muškoga reproduktivnog zdravlja.

## Ostale zdravstvene posljedice

Osim dobro dokumentirane povezanosti s kardiovaskularnim bolestima, pretilost ima dubok utjecaj gotovo na svaki organski sustav i doprinosi širokom spektru patoloških stanja. Te zdravstvene posljedice zajednički smanjuju kvalitetu života, povećavaju morbiditet i skraćuju očekivano trajanje života kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću.

### Onkološke bolesti

Pretilost u djetinjstvu značajno povećava rizik od razvoja malignih bolesti u odrasloj dobi, utvrđujući kako rana izloženost metaboličkim i hormonskim promjenama može imati dugoročne onkogene učinke. Među preživjelim onkološkim pacijentima, pretilost i prekomjerna tjelesna masa povećavaju vjerojatnost razvoja drugoga primarnog malignoma, kao i smrtnost povezanu s malignomom (51). Podležeći biološki mehanizmi uključuju promjene u metabolizmu spolnih hormona, inzulinu i signalizaciji faktora rasta sličnog inzulinu (IGF), sekreciji adipokina i kroničnu upalu niskog stupnja. Važno je napomenuti da su maligne bolesti povezane s pretilošću ipak češće u ženskoj populaciji, što odražava spolno-specifične hormonske i metaboličke utjecaje.

### Mišićno-koštane i metaboličke bolesti

Pretilost značajno povećava rizik od osteoartritisa, prvenstveno zbog prekomjernoga mehaničkog opterećenja zglobova i pretilošću induciranih upalnih promjena unutar zglobne hrskavice. Sukladno tome, povišena tjelesna masa u odrasloj dobi povezana je s povećanim rizikom od hiperuricemije i samoga gihta, posredovano povećanom proizvodnjom mokraćne kiseline i smanjenom bubrežnom eliminacijom.

Značajna metabolička komplikacija u sklopu pretilosti javlja se i u obliku steatoze jetre povezane s metaboličkom disfunkcijom (engl. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD). Pretilost doprinosi nakupljanju masnoće u jetri, upali i fibrozi, često progresivno dovodeći do steatohepatitisa i ciroze.

### Gastrointestinalni učinci

Pretilost je predisponirajući čimbenik za razvoj gastrointestinalnih poremećaja, uključujući gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB), erozivni ezofagitis i adenokarcinom jednjaka, pri čemu povišen intraabdominalni tlak predstavlja jedan od ključnih mehanizama nastanka. Osim toga, pretilost je povezana s malignom bolešću želuca i drugim malignostima gornjega gastrointestinalnog trakta (52).

Nadalje, pretilost je dobro utemeljen čimbenik rizika za bolesti žučnog mjehura, uključujući kolelitijazu iolecistitis. Metaanalize pokazuju pozitivnu povezanost između ITM-a i

patologije žučnog mjehura, čak i unutar normalnog raspona ITM-a. Međutim, brz gubitak mase paradoksalno može povećati rizik od formiranja žučnih kamenaca, što naglašava potrebu za postupnim i održivim strategijama smanjenja tjelesne mase (53).

### Neplodnost

Kod muškaraca, pretilost negativno utječe na plodnost putem hormonske disregulacije, poremećaja spermatogeneze i već spomenutog smanjenja razine testosterona. Također je čimbenik rizika za erektilnu disfunkciju, posredovanu disfunkcijom endotela, upalom i smanjenom vaskularnom reaktivnošću.

### Kronična bubrežna bolest

Veza pretilosti s kroničnom bubrežnom bolesti je složena i dvosmjerna. Visoki ITM djeluje kao prediktivni čimbenik pada bubrežne funkcije, iako su komorbiditeti poput hipertenzije, šećerne bolesti i metaboličkog sindroma ključni posrednici. Podatci iz studija sugeriraju da pretilost može izravno pridonijeti oštećenju glomerula kroz hiperfiltraciju, glomerulomegaliju i mezangijalnu ekspanziju, što rezultira pretilošću posredovanom glomerulopatijom – stanjem koje se može poboljšati gubitkom tjelesne mase. Pretilost je također povezana s povećanim rizikom od nefrolitijaze i predstavlja značajne izazove u liječenju dijalizom, kao i za samu transplantaciju bubrega (54).

### Respiratorne i imunološke posljedice

Osim OAS-e, pretilost povećava rizik od astme, pri čemu postoji ovisnost vrijednosti ITM-a i incidencije astme, osobito kod nealergijske astme. Pretilošću inducirane promjene u plućnoj mehanici – poput povećanoga abdominalnog pritiska na dijafragmu, smanjene plućne elastičnosti, smanjenoga ventilacijskog poticaja te smanjena snaga i izdržljivost respiratornih mišića – dodatno doprinose smanjenju respiratorne funkcije (55).

Pretilost oštećuje imunosnu funkciju rezultirajući povećanom osjetljivošću na infekcije, uključujući postoperativne, bolničke, respiratorne i infekcije mekog tkiva. Iako precizni mehanizmi još nisu potpuno razjašnjeni, vjeruje se da su zaslužni kronična upala, promjene u citokinskoj proizvodnji i izlučivanju te promijenjeni stanični imunski odgovori (56).

### Mentalno zdravlje

Patofiziološke promjene u sklopu pretilosti često su praćene psihološkim i socijalnim posljedicama, poput smanjena samopouzdanja, stigmatizacije i povećane pojavnosti depresivnih poremećaja, što dodatno povećava ukupno opterećenje bolešću i pridonosi začaranom krugu smanjene tjelesne aktivnosti i povećanja tjelesne mase.

## Liječenje pretilosti

Učinkovito liječenje pretilosti kod muškaraca zahtijeva sveobuhvatan, multidisciplinarni pristup koji uključuje promjene načina života u vidu prehrane i tjelesne aktivnosti te, po potrebi, farmakološke ili kirurške intervencije. Početna procjena treba uključivati anamnezu, fizikalni pregled i laboratorijske pretrage (glukoza natašte ili HbA1c, lipidni profil, hormon štitnjače, jetreni enzimi) radi identificiranja metaboličkih abnormalnosti i planiranja individualiziranih terapijskih strategija.

Stratifikacija rizika temelji se na procjeni stupnja pretilosti (ITM), prisutnosti abdominalne pretilosti te komorbiditetima poput šećerne bolesti tipa 2, hipertenzije, dislipidemije i opstruktivne apneje u snu. Dob početka i dinamika povećanja mase dodatno ukazuju na rizik i samu prognozu. Naime, pretilost nastala rano u životu i umjereno povećanje mase ( $\geq 5$  kg) u muškaraca nakon 20. godine života značajno povećavaju rizik od kardiom metaboličkih bolesti (57).

Pristupi liječenju temelje se na tri stupnja rizika (58):

- Nizak rizik (ITM 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup> bez abdominalne pretilosti i komorbiditeta) – cilj je prevencija daljnjeg povećanja mase uz savjetovanje o prehrani i redovitu tjelesnu aktivnost.
- Srednji rizik (ITM 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup> s abdominalnom pretilošću ili komorbiditetima, ili ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> bez komorbiditeta) – zahtijeva strukturiranu terapiju koja uključuje:
  - promjenu prehrane – kalorijski deficit s nutritivno bogatim, uravnoteženim obrocima
  - povećanu tjelesnu aktivnost – najmanje 150 minuta tjedno intenzivne vježbe ili 300 minuta tjedno umjerenog intenzivne tjelesne aktivnosti
  - ako promjena načina života ne daje pozitivne rezultate, farmakološka terapija može se primijeniti kao dodatak (ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ili  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> s komorbiditetima).
- Visoki rizik (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> s abdominalnom pretilošću i komorbiditetima) – zahtijeva intenzivno multidisciplinarno liječenje, medicinsku i nutricionističku suradnju, promjenu načina života i medikamentozno liječenje, a mogu se razmatrati i kirurške metode liječenja.

### Prehrana

Redukcijska prehrana koja se rabi u svrhu smanjenja tjelesne mase zasniva se na raznovrsnom i povoljnom odnosu namirnica koje se i inače konzumiraju. Kao najbolje rješenje pokazala se mediteranska prehrana. Relevantna istraživanja su utvrdila da mediteranska dijeta doprinosi značajnom smanjenju smrtnosti od svih uzroka za 8 %, smanjenju smrtnosti i pojavnosti kardio i cerebrovaskularnih bolesti za 10 %, smanjenju smrtnosti i učestalosti neoplastičnih bolesti za 6 % te smanjenju učestalosti neurodegenerativnih bolesti za 13 % (59).

### Tjelesna aktivnost

Redovita tjelesna aktivnost mobilizira visceralne masti i smanjuje rizik od komplikacija debljine. Oko 300 minuta aktivnosti umjerenog intenziteta ili 150 minuta intenzivnije aktivnosti tjedno dovoljno je za mobilizaciju visceralne masti. Novije su studije i metaanalize pokazale kako osobe s debljinom koje su dosegle visoku kardiorespiratornu kondiciju imaju manji rizik od smrtnosti svih etiologija u usporedbi s osobama normalne tjelesne mase koje žive sjedilački (60).

### Farmakoterapija

Medikamentozno liječenje debljine indicirano je za osobe s ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ili ITM  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> s najmanje jednom komplikacijom povezanom s debljinom kada dosadašnjim pristupom nisu uspjele postići klinički značajan gubitak tjelesne mase ( $> 5$  % ukupne tjelesne mase) i za održavanje izgubljene tjelesne mase, kako bi se podržala redukcijaska prehrana, tjelesna aktivnost i psihološke intervencije. Gubitak tjelesne mase od 5 % treba postići tijekom 3-mjesečnog liječenja. Ako to nije slučaj, terapiju treba prekinuti. U Hrvatskoj četiri lijeka za kontrolu tjelesne mase imaju odobrenje za kliničku upotrebu: liraglutid, orlistat, semaglutid i tirzepatid (61). Liraglutid i semaglutid agonisti su GLP-1 receptora. Djeluju na način da stimuliraju sekreciju inzulina ovisno o glukozu, smanjuju sekreciju glukagona, usporavaju pražnjenje želuca i povećavaju osjećaj sitosti, što rezultira smanjenjem tjelesne mase i poboljšanjem glikemije. Tirzepatid je dualni agonist GLP-1 i GIP receptora. Osim učinaka GLP-1 agonista, dodatno aktivira GIP receptore, što pojačava inzulinsku sekreciju, regulira energetske balans i djeluje na masno tkivo. Ova kombinacija rezultira većim gubitkom tjelesne mase i boljom glikemijskom kontrolom. Orlistat je inhibitor gastrointestinalnih lipaza zbog čega smanjuje apsorpciju masti i inducira kalorijski deficit.

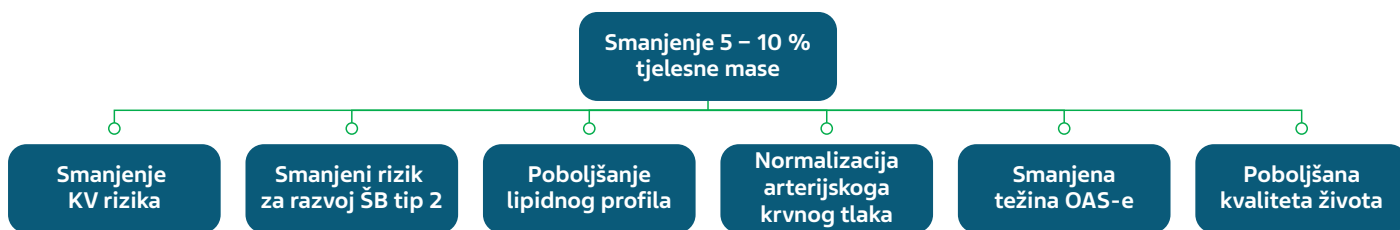
### Kirurško liječenje

Barijatrijska kirurgija je rezervirana za osobe s visokim stupnjem debljine ITM  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ili za osobe s ITM  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> ako imaju debljini pridružene bolesti poput šećerne bolesti, arterijske hipertenzije, dislipidemije i sl., a drugim metodama nisu uspjele postići i održati poželjnu tjelesnu masu. Radi se o najučinkovitijoj metodi liječenja debljine.

## Povoljni učinci smanjenja tjelesne mase

Smanjenje tjelesne mase ima pozitivan i dalekosežan učinak na cjelokupno zdravlje, značajno poboljšavajući ili čak sprječavajući mnoge štetne čimbenike rizika povezane s pretilošću i kardiovaskularnim bolestima. Čak i umjereni gubitak mase od približno 5 – 10 % početne tjelesne mase pokazuje značajna metabolička i kardiovaskularna poboljšanja (slika 4.) (24). Ovi učinci posebno su izraženi kod muškaraca, gdje smanjenje visceralne masti izravno smanjuje kardiometa-

SLIKA 4. Povoljni učinci smanjenja tjelesne mase



KV rizik – kardiovaskularni rizik, ŠB – šećerna bolest, OAS – opstruktivna apneja u snu (63)

lički stres i sistemnu upalu te regulira hormonsku ravnotežu. Brojne kliničke studije dosljedno su pokazale da održivi gubitak mase dovodi do mjerljivih fizioloških, metaboličkih i vaskularnih poboljšanja. Među najvažnijim ishodima ističu se smanjenje arterijskoga krvnog tlaka kod pacijenata s hipertenzijom, niža incidencija inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tipa 2, poboljšani lipidni profil karakteriziran smanjenjem triglicerida i povećanjem koncentracije HDL-a, smanjene koncentracije CRP-a i poboljšanje endotelne funkcije (62). Sveukupno, ove fiziološke prilagodbe rezultiraju smanjenim morbiditetom i mortalitetom povezanim s pretilošću, smanjenom potrebom za lijekovima te poboljšanjem kvalitete života.

## Zaključak

Pretilost kao ozbiljan javnozdravstveni problem potiče razvoj brojnih međusobno povezanih komorbiditeta, stvarajući *domino efekt* negativnih zdravstvenih posljedica. U muškaraca se odlikuje povećanim visceralnim masnim tki-

vom, koje je metabolički aktivno i povezano s inzulinskom rezistencijom, dislipidemijom, hipertenzijom i kardiovaskularnim bolestima. Istodobno, pretilost povećava rizik od opstruktivne apneje u snu i hormonalnih poremećaja, čime dodatno pogoršava metaboličku disfunkciju i reproduktivno zdravlje. Povezanost ovih čimbenika stvara začarani krug koji narušava tjelesno, mentalno i socijalno blagostanje. Rano prepoznavanje i terapijska intervencija, koja uključuje promjene načina života, farmakoterapiju i kirurške metode, od ključne su važnosti. Integrirani, multidisciplinarni pristup nužan je za prekid *domino efekta* i smanjenje dugoročnog zdravstvenog rizika kod muškaraca s pretilošću.

## LITERATURA

1. Bray, George A. *The Battle of the Bulge: A History of Obesity Research*. Dorrance : Dorrance Publishing Co., Inc., 2007.
2. World Health Organization. Obesity. Dostupno na: [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1) (pristupljeno 13. listopada 2025.)
3. World Health Organization. Obesity and overweight. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (pristupljeno 13. listopada 2025.)
4. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A i sur. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoal614362.
5. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C i sur. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024 Mar 16;403(10431):1027-1050. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
7. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM i sur. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2017 Aug 1;38(4):267-296. doi: 10.1210/er.2017-00111.
8. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O i sur. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med*. 2015 Dec 1;163(11):827-35. doi: 10.7326/M14-2525.
9. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):254-266. doi: 10.1056/NEJMra1514009.
10. Loos RJ. The genetics of adiposity. *Curr Opin Genet Dev*. 2018 Jun;50:86-95. doi: 10.1016/j.gde.2018.02.009.
11. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM i sur. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007 May 11;316(5826):889-94. doi: 10.1126/science.1141634.
12. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:37-50. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.007.
13. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):513-537. doi: 10.1038/s41574-018-0062-9.
14. Shin MJ, Jeon YK, Kim IJ. Testosterone and Sarcopenia. *World J Mens Health*. 2018 Sep;36(3):192-198. doi: 10.5534/wjmh.180001.
15. Feraco A, Armani A, Gorini S, Camajani E, Quattrini C, Filardi T i sur. Gender Differences in Dietary Patterns and Eating Behaviours in Individuals with Obesity. *Nutrients*. 2024 Dec 6;16(23):4226. doi: 10.3390/nu16234226.
16. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2392-404. doi: 10.1056/NEJMoa1014296.
17. Rauber F, Steele EM, Louzada MLDC, Millett C, Monteiro CA, Levy RB. Ultra-processed food consumption and indicators of obesity in the United Kingdom population (2008-2016). *PLoS One*. 2020 May 1;15(5):e0232676. doi: 10.1371/journal.pone.0232676.
18. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY i sur. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab*. 2019 Jul 2;30(1):226. doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.020. Erratum for: *Cell Metab*. 2019 Jul 2;30(1):67-77. e3. doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.008.
19. Services, U.S. Department of Health and Human. *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General*. Dostupno na: <https://profiles.nlm.nih.gov/spotlight/nn/catalog.nlm:nlmuid-101584932X106-doc> (pristupljeno 13. listopada 2025.)
20. Tasali E, Wroblewski K, Kahn E, Killus J, Schoeller DA. Effect of Sleep Extension on Objectively Assessed Energy Intake Among Adults With Overweight in Real-life Settings: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022 Apr 1;182(4):365-374. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.8098.
21. Perger E, Silvestri R, Bonanni E, Di Perri MC, Fernandes M, Proveni F i sur. Gender medicine and sleep disorders: from basic science to clinical research. *Front Neurol*. 2024 Jul 10;15:1392489. doi:

- 10.3389/fneur.2024.1392489.
22. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U i sur. Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):342-62. doi: 10.1210/jc.2014-3415. Epub 2015 Jan 15. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 May;100(5):2135-6. doi: 10.1210/jc.2015-1782.
  23. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253
  24. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA i sur. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
  25. World Health Organization. Cardiovascular diseases kill 10 000 people in the WHO European Region every day, with men dying more frequently than women Dostupno na: <https://www.who.int/europe/news/item/15-05-2024-cardiovascular-diseases-kill-10-000-people-in-the-who-european-region-every-day--with-men-dying-more-frequently-than-women> (pristupljeno 13. listopada 2025.)
  26. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O i sur. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med.* 2015 Dec 1;163(11):827-35. doi: 10.7326/M14-2525.
  27. Nauli AM, Matin S. Why Do Men Accumulate Abdominal Visceral Fat? *Front Physiol.* 2019 Dec 5;10:1486. doi: 10.3389/fphys.2019.01486.
  28. Farooq A, Sorathia S, Shaharyar S, Roberson L, Feiz H. Metabolically Healthy Obesity and the Fit/Fat Phenotype: Associations with Mortality, Subclinical Cardiovascular Disease and Approach to Treatment. *J Metabolic Syndr* 2015, 4:2
  29. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M i sur. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001 Apr;24(4):683-9. doi: 10.2337/diacare.24.4.683.
  30. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998 Jul 23;339(4):229-34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
  31. Walli-Attaei M, Rosengren A, Rangarajan S, Breet Y, Abdul-Razak S, Sharief WA i sur. PURE investigators. Metabolic, behavioural, and psychosocial risk factors and cardiovascular disease in women compared with men in 21 high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study. *Lancet.* 2022 Sep 10;400(10355):811-821. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01441-6.
  32. Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2006 Nov;48(5):787-96. doi: 10.1161/01.HYP.0000242642.42177.49.
  33. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG i sur. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):305-13. doi: 10.1056/NEJMoa020245.
  34. Finocchiaro G, Papadakis M, Dhutia H, Cole D, Behr ER, Tome M i sur. Obesity and sudden cardiac death in the young: Clinical and pathological insights from a large national registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 Mar;25(4):395-401. doi: 10.1177/2047487317751291.
  35. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loefer LR, Soliman EZ i sur. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011 Apr 12;123(14):1501-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009035.
  36. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB i sur. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jul-Aug;61(2):142-150. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.003.
  37. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep 25;72(13):1506-1531. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1037.
  38. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Mar 17;106(11):4453-8. doi: 10.1073/pnas.0808180106.
  39. Cunningham J, Hunter M, Budgeon C, Murray K, Knuiaman M, Hui J i sur. The prevalence and comorbidities of obstructive sleep apnea in middle-aged men and women: the Busselton Healthy Ageing Study. *J Clin Sleep Med.* 2021 Oct 1;17(10):2029-2039. doi: 10.5664/jcsm.9378.
  40. Friedman O, Logan AG. The price of obstructive sleep apnea-hypopnea: hypertension and other ill effects. *Am J Hypertens.* 2009 May;22(5):474-83. doi: 10.1038/ajh.2009.43.
  41. Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2004 May;25(9):728-34. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.008.
  42. Chami HA, Resnick HE, Quan SF, Gottlieb DJ. Association of incident cardiovascular disease with progression of sleep-disordered breathing. *Circulation.* 2011 Mar 29;123(12):1280-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974022.
  43. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL i sur. Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Apr 15;173(8):910-6. doi: 10.1164/rccm.200509-1442OC.
  44. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO i sur. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug

- 13;62(7):610-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.080.
45. Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, Hasegawa R, Ootake K, Banno K i sur. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Jun;56(3):311-2. doi: 10.1046/j.1440-1819.2002.00957.x.
46. Raj R, Paturi A, Ahmed MA, Thomas SE, Gorantla VR. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Feb 28;14(2):e22729. doi: 10.7759/cureus.22729.
47. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK i sur. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord*. 2017;1(4):00019.
48. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V i sur. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017 Jul 11;318(2):156-166. doi: 10.1001/jama.2017.7967.
49. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Oct;79(4):997-1000. doi: 10.1210/jcem.79.4.7962311.
50. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977 Dec;45(6):1211-9. doi: 10.1210/jcem-45-6-1211.
51. Bodelon C, Sung H, Mitchell EL, Deubler EL, Newton CC, Jemal A i sur. Excess Body Weight and the Risk of Second Primary Cancers Among Cancer Survivors. *JAMA Netw Open*. 2024 Sep 3;7(9):e2433132. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.33132.
52. Chang P, FriedenberG F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):161-73. doi: 10.1016/j.gtc.2013.11.009.
53. Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness and the risk of gallbladder disease. *Eur J Epidemiol*. 2015 Sep;30(9):1009-19. doi: 10.1007/s10654-015-0081-y.
54. Lakkis JI, Weir MR. Obesity and Kidney Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul-Aug;61(2):157-167. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.005.
55. Muzumdar H, Rao M. Pulmonary dysfunction and sleep apnea in morbid obesity. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006 Dec;3 Suppl 4:579-83.
56. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jul;6(7):438-46. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70523-0.
57. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Jul;35(7):891-8. doi: 10.1038/ijo.2010.222.
58. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H i sur. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66. doi: 10.1159/000496183.
59. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 Nov;92(5):1189-96. doi: 10.3945/ajcn.2010.29673.
60. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Feb;41(2):459-71. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181949333.
61. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D i sur. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: *Obes Facts*. 2016;9(1):64. doi: 10.1159/000444869.
62. Rueda-Clausen CF, Ogunleye AA, Sharma AM. Health Benefits of Long-Term Weight-Loss Maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:475-516. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034434.
63. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L i sur. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):541-551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Miro Bakula, dr.med.  
Krajiška ulica 2, 10 000 Zagreb  
e-mail: mirobakula20@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

31. listopada 2025./October 31, 2025

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

28. siječnja 2026./ January 28, 2026.

