УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Татјана Мраовић

УТИЦАЈ ПРОЦЕНТУАЛНО РАЗЛИЧИТИХ, НУТРИТИВНО УРАВНОТЕЖЕНИХ КАЛОРИЈСКО-РЕСТРИКТИВНИХ РЕЖИМА НА ПРОМЕНУ ТЕЛЕСНЕ МАСЕ И ТЕЛЕСНОГ САСТАВА ПРЕДГОЈАЗНИХ И ГОЈАЗНИХ ОСОБА

Докторска дисертација

Београд, 2016.

Утицај процентуално различитих, нутритивно уравнотежених калоријско-рестриктивних режима на промену телесне масе и телесног састава предгојазних и гојазних особа

Искрену захвалност дугујем члановима Комисије

Пк проф. др Зорану Хајдуковићу (Медицински факултет ВМА УО) – председнику комисије, који је својим ауторитетом, стручношћу и ставом у коме је доминирала колегијалност и жеља за несебичном помоћи, био уз мене у кључним моментима израде ове дисертације. Показао ми је колико могу, колика вера у људе треба да буде, подсетио ме шта су приоритети и како их следити. Дугујем му искрену и неизмерну захвалност.

ВС проф. др Сањи Радаковић (Медицински факултет ВМА УО) - ментору и члану комисије, што није дозволила да посустанем у тренуцима када сам као истраживач, после вишегодишње посвећености теми, брижљивог прикупљања резултата, обимне статистичке обраде уз праћење референтне литературе, губила ентузијазам. Те честе сумње, које су ми блокирале мотивисаност и временски ме спутавале за наставак рада – добар ментор брише, потстиче и проналази начине. Без сумње, мој је био такав.

Вишем научном сараднику др Данијели Ристић Медић (Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду), еминентом стручњаку из области којој сам посветила своју дисетрацију, која зна колико је потребно помоћи да кораци у бављењу науком буду успешни. Уз њену истинску подршку успех није изостао. Искрено јој се захваљујем на несебично поклоњеном времену, знању, вештинама и спремности да их подели, и остане уз мене до самог краја писања ове тезе.

ВС доц. др Тамари Драговић (Медицински факултет ВМА УО), на томе што помоћ колегама сматра природним следом, жељом и личном потребом. Када ми је та помоћ била неопходна са лакоћом ми је пружила. и тиме удео у изради моје дисертације учинила неизбрисивим. Дугујем јој искрену захвалност.

Пк проф. др Драган Динчић (Медицински факултет ВМА УО), што као члан комисије, још једног докторанда Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду прати на путу нових научних остварења. Хвала Вам.

Желим да се захвалим и **проф. др Дубравку Бокоњићу**, на свесрдној помоћи у статистичкој обради података ове докторске дисертације.

Велико ХВАЛА мојој породици што је била,
онако како најбоље зна,
уз мене.

Хвала мојим другарицама за љубав
подршку и помоћ којом су ме обасипале.

Рад желим да посветим мојим исконским, неизмерним љубавима, онима због којих моје битисање има божански смисао, Сари и Николи.

Ваша мама, с љубављу.

САДРЖАЈ

САДРЖАЈ ..... **V**

1. УВОД **1**

1.1. ДЕФИНИЦИЈА ГОЈАЗНОСТИ 1
1.2. ЕТИОЛОГИЈА ГОЈАЗНОСТИ 2
1.2.1. Наследни фактори *3*
1.2.2. Фактори средине *3*
1.3. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА ГОЈАЗНОСТИ 4
1.4. ХИСТОПАТОФИЗИОЛОГИЈА МАСНОГ ТКИВА 5
1.4.1. Браон и бело масно ткиво *5*
1.4.2. Периваскуларно, епикардиајлно и паракардијално – беж масно ткиво *6*
1.4.3. Хистологија адипоцита *7*
1.4.4. Физиологија адипоцита *7*
1.4.5. Адипоцитна секреција и рецептори *8*
1.4.6. Липопротеинска липаза *9*
1.4.7. Резиме метаболичких функција масног ткива *9*
1.5. РЕГУЛАЦИЈА ТЕЛЕСНЕ МАСЕ 10
1.5.1. Краткорочна и дугорочна регулација *10*
1.5.2. Теорија „бандажне тачке“ *10*
1.5.3. Термогенеза и термогени ефекат хране *10*
1.5.4. Енергетска потрошња у миру *11*
1.5.5. Енергија потрошена на вољне активности *11*
1.5.6. Неуротрансмитери *11*
1.5.7. Цревни пептиди *12*
1.5.8. Хормони штитасте жлезде *12*
1.5.9. Инсулин *12*
1.5.10. Лептин *12*
1.5.11. Грелин *13*
1.6. ПРОЦЕНА СТАЊА УХРАЊЕНОСТИ И НУТРИТИВНОГ СТАТУСА 13
1.6.2. Обим струка – параметар висцералне гојазности *15*
1.6.3. Проценат телесне масти у процени ухрањености *16*
1.6.4. Параметар односа обима струка и кука *16*
1.6.5. Индекс висцералне гојазности *17*
1.6.6. Индекс телесне масноће *18*
1.7. КОМПЛИКАЦИЈЕ ГОЈАЗНОСТ 18
1.7.1. Историјат *18*
1.7.2. Ектопична маст, метаболички поремећаји и васкуларне болести *19*
1.7.3. Хронична инфламација *21*
1.7.4. Кардиоваскуларне болести, инсулинска резистенција и метаболички синдром *22*
1.7.5. Шећерна болест тип 2 ..... *23*
1.7.6. Артеријска хипертензија и гојазност *24*
1.7.7. Гојазност и атеротромботични догађај *24*
1.7.8. Малигне болести *25*
1.7.9. Хипералдостеронизам *25*
1.7.10. Артритис и гихт *26*
1.7.11. Синдром поликистичних јајника *26*
1.7.12. Психосоматске тегобе *26*
1.7.13. Опструктивна апнеа у сну *26*
1.7.14. Друге компликације *27*

1.8. Лечење гојазности 27
1.8.1. Рестриктивна исхрана као терапијска процедура *27*
1.8.2. Промене у саставу тела након негативног енергетског биланса *28*
1.8.3. Телесни протеини и мршављење *28*
1.8.4. Гликоген и мршављење *29*
1.8.5. Течност, електролити и мршављење *29*
1.8.6. Кост и мршављење *30*
1.8.7.Телесне масти и мршављење *31*
1.8.8. Дијететске интервенције – Повремени режими гладовања *32*
1.8.9. Физичка активност и мршављење *33*
1.8.10. Фармакотерапија гојазности *34*
1.8.11. Хируршке процедуре у лечењу гојазности *35*

2. ХИПОТЕЗЕ 37

3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА 38

4. МЕТОДОЛОГИЈА И ДИЗАЈН ИСТРАЖИВАЊА 39

4.1. Организација и истраживања 41
4.2. Статистичка анализа 41

5. РЕЗУЛТАТИ 43

6. ДИСКУСИЈА 83

6.1. Мршављење као терапијски циљ 84
6.2. Промене телесне масе након дијетотерапије 89
6.3. Промене индекса телесне масе након дијетотерапије 90
6.4. Промене дистрибуције масног ткива 91
6.5. Телесне масноће и дијетотерапија 93
6.6. Биомаркери инфламације и дијетотерапија 96
6.7. Промене вредности гликемија и глигозилираног хемоглобина 96
6.8. Промене у вредностима триглицерида, укупног, ЛДЛ и ХДЛ холестерола 98
6.9. Промене вредности Ц-реактивног протеина након дијетотерапије 101

7. ЗАКЉУЧЦИ 105

8. Л И Т Е Р А Т У Р А 107

1. УВОД

Гојазност, хронични поремећај чија учесталост се повећава код одраслих, адолесцената и деце, сада се сматра светском епидемијом, те постаје веома важна тема у здравству.

У многим популацијама, преваленција предгојазности и гојазности је нагло порасла у последњих 20 година. Процењено је да постији ризик да буду присутне у 50%, односно 25% популације [1].

Постојање гојазности је предиспозиција за настанак бројних патолошких стања, укључујући кардиоваскуларне болести [2], дијабетес типа 2 [3], неалкохолну масну болест јетре [4], појаву одређених врста карцинома [5,6], апнеју у сну [7], остеоартритис [8], астму [9] и повећан ризик од превремене смрти [10], што доводи и до повећаних трошкова здравствене заштите широм света [11].

Предиспонирајући фактори за настанак гојазности укључују претерани унос хране, недостатак физичке активности и генетску предиспозицију [12].

Интраабдоминална акумулација масног ткива, показано је, има већи утицај на развој кардиометаболичких и сродних поремећаја од његове периферне дистрибуције [13].

Повећана доступност слободних масних киселина, ослобађање проинфламаторних цитокина и адипокина из масног ткива јетре, инсулинска резистенција и инфламација, као и последичне дислипидемије су неки од бројних метаболичким поремећајима повезаних са овим стањем [14].

У светлу тренуто постојеће епидемије гојазности намеран губитак тежине, уз пратеће повољне промене у саставу тела и позитивне метаболичке ефекте, постаје незаобилазна терапијска процедура, а нутритивна медицинска терапија добија ново значење и незамењиво место у медицинским процедурама.

1.1. ДЕФИНИЦИЈА ГОЈАЗНОСТИ

Телесна маса представља збир тежине органа, мишића, костију, телесних течности и масног ткива. Све ове компоненте или само неке, мењају се у току раста, репродукције, у зависности од нивоа физичке активности и као резултат старења. У одржавању сталне телесне масе учествују сложени нервни, хормонски и биохемијски системи који одржавају баланс енергетског уноса и енергетске потрошње унутар прецизних граница [15].

Најчешћа абнормалност овог баланса је гојазност. Гојазност се дефинише као вишак телесних масти у организму. Сматра се хроничном запаљенском болешћу у којој је присутна неуобичајена или прекомерна акумулација масти у масном ткиву [16].

Гојазност настаје као резултат позитивног енергетског биланса. Прекомерна телесна маса (предгојазност) и гојазност представљају два облика исте болести, која је хронична, мултифакторијална и комплексна [17].

Егзогена и ендогена гојазност су два основна типа гојазности. Као што и сам префикс каже – егзогена гојазност настаје због спољашњих фактора (стил живота) док ендогена има узроке у самом организму (ендокрини тумори, Кушингов синдром...) [15].

1.2. ЕТИОЛОГИЈА ГОЈАЗНОСТИ

Промене у начину живота као што су доступност хране богате калоријама и физичка неактивност су новонастале у еволуцији човечанства и сматрају се одговорним за развој гојазности, која је достигла размере епидемије постајући један од водећих здравствених проблема.

Преваленција гојазности, која је драматично повећана током последњих 30 година, резултат је промењеног животног стила. Она је последица удруженог дејства више различитих утицаја: наследних особина, метаболичких, психолошких, културолошких и социјалних, дакле, интеракције генотипа и фактора спољне средине [18].

Теорије које сугеришу поремећај у уносу енергије се ослањају на факторе који утичу на глад, апетит и ситост. Теорије које се односе на поремећај у утрошку енергије базирају се на термогеном утицају хране, физичкој активности и базалном метаболизму. Наслеђе и околина имају утицаја и на унос и на потрошњу енергије.

1.2.1. Наследни фактори

Многи од хормонских и неуротрансмитерских фактора који су укључени у регулацију тежине одређени су генетски. Ово укључује краткорочне и дугорочне сигнале који одређују ситост и храњење. Мали дефекти у њиховој експресији могу значајно допринети добитку у тежини. Број и величина масних ћелија, регионалана дистрибуција и базални метаболизам, такође су генетски детерминисани.

Прве студије о утицају наслеђа на гојазност процениле су да је оно заступљено од 66% до 80%. Много реалнија претпоставка о наследности индекса телесне масе је око 33% [19]. Број гена, маркера и хромозомалних регија повезаних с фенотипском гојазношћу је преко 250 и налазе се на сваком хромозому осим хромозома ипсилон [20].

Ни једна до сада идентификована генетска варијанта не игра главну улогу у настанку гојазности. Сматра се да је гојазност хетерогена и полигенска, да и неће бити главних гена већ 20 и више уобичајених генетских варијанти, свака понаособ, које могу допринети малом генетском оптерећењу [21]. Гени повећавају осетљивост за гојазност, али остали фактори морају бити присутни да би се она испољила. Главни фактор је окружење [22].

1.2.2. Фактори средине

Докази значајно указују да су обрасци исхране и физичке активности главни узрочници проблема прекомерне тежине у индустријским друштвима и да постоји несклад између тога како живимо и каква нам је генетска основа [22]. Прекомерни унос енергије може бити активан и пасиван. Активно преједање у западним друштвима је делом резултат великих порција које су прихваћене као стандард. Величина порције и број калорија које ресторани и ланци брзе хране нуде за један оброк често прелазе дневне енергетске потребе. Пасивно преједање односи се на велики енергетски унос. Код пасивног преједања количина хране није велика, али је велика њена енергетска вредност [23].

Истраживања потврђују да храна и укус хране изазивају пријатност [24]. У уобичајеним ситуацијама како се уноси храна тако се смањује осећај пријатности. Ово смањење је познато као сензорно специфична ситост и повезана је избором друге врсте хране током оброка [25]. Иако сензорно специфична ситос може утицати на разноврсност узете хране такође може водити у превелик унос калорија. Ефекат уношења већег калоријског уноса од потребног уобичајено је праћен малом енергетском потрошњом.

Фактори околине и генетски фактори укључени су, дакле, у сложену интеракцију варијабли које моделирају психолошки и културолошки утицаји, а потом и физиолошки регулаторни механизми. Природа и узроци гојазности зато ће представљати поље интензивног и континуираног изучавања и даље.

1.3. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА ГОЈАЗНОСТИ

2000. године први пут у људској еволуцији број одраслих с вишком телесне масе је превазишао број оних који су потхрањени [26]. Светска здравствена организација (СЗО) процењује да је више од 1 милијарде одраслих предгојазно широм света, од којих је 300 милиона процењено на основу индекса телесне масе (ИТМ) гојазно (ИТМ ≥ 30 kg/m²) [27].

На глобалном нивоу, најмање 20 милиона деце млађе од 5 година је у 2005. год. било гојазно, што јасно указује на значај и величину проблема [28].

У 2010. години 43 милиона деце предшколског узраста је гојазно у свету, а још 92 милиона има прекомерну телесну масу, са повећаним ризиком за различита обољења која су у вези са исхраном. Од 1990. до 2010. год. преваленца гојазности код одраслих порасла је са 4,2% на 6,7%. Светска здравствена организација је предвидела да ће 2015. год. у свету бити 2,3 милијарде предгојазних и 700 милиона гојазних особа [29,17].

Распрострањеност особа са прекомерном тежином и гојазношћу се повећава алармантном брзином у развијеним, али и земљама у развоју широм света [16]. Чак је више од 1,1 милијарде људи у свету, пре само десет година било са прекомерном тежином, а 312 милиона људи имало је ИТМ > 30 kg/m^2, и припадало је популацији гојазних [10].

Забрињавајућа је чињеница да мноштво епидемиолошких студија указују на то да су прекомерна тежина и гојазност важни фактори ризика за настанак шећерне болести, метаболичког синдрома, кардиоваскуларних болести, масне јетре неалкохолне етиологије [4], нарушавања имуног система у условима метаболичког стреса, малигних болести (са повећаним ризиком за развој неколико типова карцинома, посебно гастроинтестиналних, жлезданих, малигних болести репродуктивних органа), опструктивне апнеје у сну [7], остеоартрозе [8], астме [9] и преране смрти [30,31]. Америчко друшво за проучавање рака претпоставља да ће у наступајућем периоду од ове болести оболети 1,5 милион људи са чак 0,5 милиона смртних случајева годишње. У једном од пет ових случајева малигна болест би настала због гојазности [31].

Поред тога, гојазност може отежавати исход лечења, погоршавати прогнозу и повећавати морталитет [32], те релевантно томе, она је јавноздравствени изазов, што потребу за њеним лечењем чини већом.

1.4. ХИСТОПАТОФИЗИОЛОГИЈА МАСНОГ ТКИВА

У описивању масног ткива најчешће се користи модел који дели тело у масно ткиво и ткиво без масти. У масно ткиво улази сва маст у телу укључујући и оно у мозгу, костима и масном ткиву. Ткиво без масти се може разложити на воду, протеине и минералне компоненте [33]. Ткиво без масти је заступљеније у већем проценту код мушкараца у односу на жене, повећава се физичком активношћу и смањује старењем.

Масно ткиво се дели у есенцијално и неесенцијално (складишно). Есенцијално масно ткиво је неопходно за физиолошко функционисање организма. Налази се у малим количинама у коштаној сржи, срцу, плућима, јетри, слезини, бубрезима, мишићима и липидима богатом ткиву у нервном систему.

Највећи физиолошки проценат масти (око 25%) је код десе од 6 месеци. Само код мршаве деце долази одрастањем до пада овог процента. У доби од 6 година долази до пораста процента масног ткива који је већи код девојчица у односу на дечаке. После адолесценције повећање процента телесне масти је на рачун повећања величине ћелије. Број ћелија се не повећава док се не достигне максимална величина постојећих. Број ћелија се не смањује смањењем тежине.

Код мушкараца се око 3% масног ткива сматра есенцијалним, а код жена 12%. Енергетска резерва органима је маст ускладиштена као триглицериди у депоима масног ткива. Ово неесенцијално масно ткиво накупља се испод коже и око унутрашњих органа. Укупно масно ткиво повезано с оптималним здрављем је од 8% до 24% код мушкараца и 21% до 35% код жена [34].

1.4.1. Браон и бело масно ткиво

Масно ткиво се налази углавном испод коже у мезентеријуму и оментуму као и ретроперитонеално. Иако је примарно маст, у њему се налази и мала количина протеина и воде [35].

Ћелије масног ткива су уграђене у структуру везивног ткива и садрже широк дијапазон типова ћелија, укључујући преадипоците, адипоците, имуне ћелије и ендотелијалне ћелије [36].

Постоје две врсте масног ткива: браон масно ткиво (БрМТ) и бело масно ткиво (БМТ). БрМТ је углавном везано за детињство – то је маст која је специјализована за генерисање топлоте. Она је код одраслих лоцирана око врата и великих крвних судова грудног коша [36]. БМТ, с друге стране, је главни извор енергетских резерви и доминантно масно ткиво одраслих. Код здравих људи, који нису гојазни, бело масно ткиво чини до 20% телесне масе мушкараца и 25% телесне масе жена. БМТ представља главни извор масних киселина у телу које се користе као енергетски супстрат за стварање аденозин трифосфата путем оксидативне фосфорилације [37]. БМТ има још неколико кључних функција у контроли метаболизма путем енергетске хомеостазе, адипоцитне диференцијације и инсулинске осетљивости [38].

Главна функција БМТ је складиштење липида. Током складиштења адипоцит је у стању да мења свој пречник и запремину, те је његова величина од 20-200 μm у пречнику [39].

1.4.2. Периваскуларно, епикардиајлно и паракардијално – беж масно ткиво

Периваскуларно и епикардијално масно ткиво је нормално присутно код људи и других сисара. Поред тога што окружује коронарне артерије, периваскуларно масно ткиво окружује и аорту, средње мезентеричне, и мале артерије (глутеалну), а његова функција се вероватно разликује у свакој од ових анатомских структура [40]. Епикардијално масно се увлачи под висцерални перикард, лежи директно уз миокард и околне коронарне артерије. Људско епикардијално масно ткиво је морфолошки слично белом масном ткиву [41]. Епикардијално масно ткиво има велику улогу, како у липогенези тако и у липолизи, а уједно је локални депо масти. Складишти вишак слободних масних киселина као триглицериде у време вишка и ослобађа их срцу у време метаболичког стреса [42]. Паракардијално масно ткиво је маст која окружује паријетални перикард, и назива се “медијастинална маст” или “торакална” маст. Недавни подаци сугеришу да ово може да буде “беж” масно ткиво, јер морфолошки има карактеристике и белог и браон масног ткива [43]. Перикардна маст је дефинисана као комбинација паракардијалне и епикардијале масти [44]. Код мршавих људи периваскуларно масно ткиво је способно да лучи многе корисне адипокине, од којих је адипонектин изгледа доминантан [45,46,47]. Ослобођени адипонектин из глутеалне масти има вазодилаторни утицај на мале артерије, а ова антиконтрактилна функција је изгубљена у гојазности, због његовог смањења са једне, и повећане концентрације фактора туморске некрозе-α (ФТН-α), са друге стране [45].

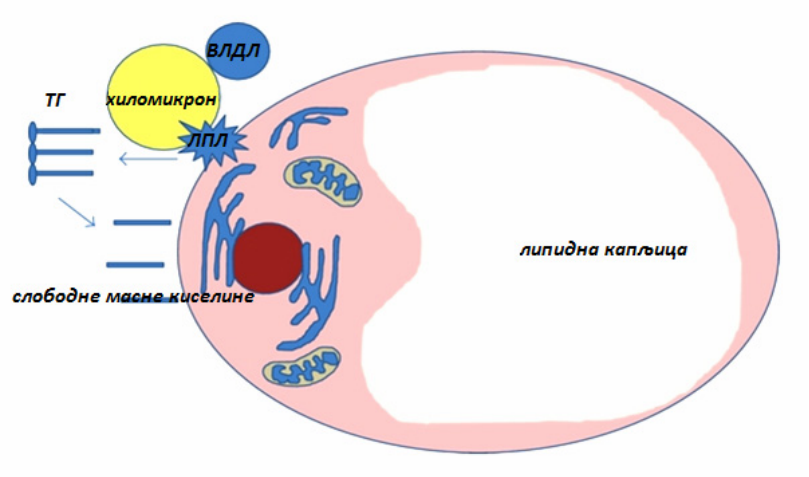
1.4.3. Хистологија адипоцита

Зрели адипоцит се састоји од велике централне масне капи коју окружује танак појас цитоплазме у којој се налази једро и митохондрије. Маст заузима 80% до 95% њиховог волумена. Масно ткиво се повећава или повећањем величине већ присутних масних ћелија (хипертрофија) или повећањем њиховог броја (хиперплазија). Добитак у тежини може настати као резултат хипертрофије, хиперплазије или као њихова комбинација. Гојазност се увек карактерише хипертрофијом, док само неке форме укључују и хиперплазију [48]. Када долази до смањења телесне тежине величина масних ћелија се смањује.

1.4.4. Физиологија адипоцита

У скорије време адипоцити су укључени у модулацију низа физиолошких одговора, укључујући метаболизам липида, хомеостазу глукозе, запаљење, ангиогенезу, хемостазу и регулацију крвног притиска.

Адипоцити складиште триглицериде (ТГ). Око 90% адипоцита је липидна капљица, а преосталих 10% чини цитоплазма, митохондрије, једра, и друге органеле. (Слика 1.)



(Слика 1.) Складиштење ТГ у адипоцитној ћелији.

Око 90 % адипоцита је липидна капљица. Липопротеинска липаза врши хидролизу триглицерида у хиломикронима у липопоротеинима мале густине у моноглицериде и слободне масне киселине. Слободне масне киселине улазе у ћелију и бивају трансформисане у ТГ [16].

Већина ускладиштених масти потиче директно из триглицерида хране. Састав масних киселина масног ткива одражава маснокиселински састав хране. Вишак протеина и угљених хидрата може се претворити у масне киселине у јетри процесом липогенезе. Код исхране богате угљеним хидратима, нарочито у форми простих шећера, долази до

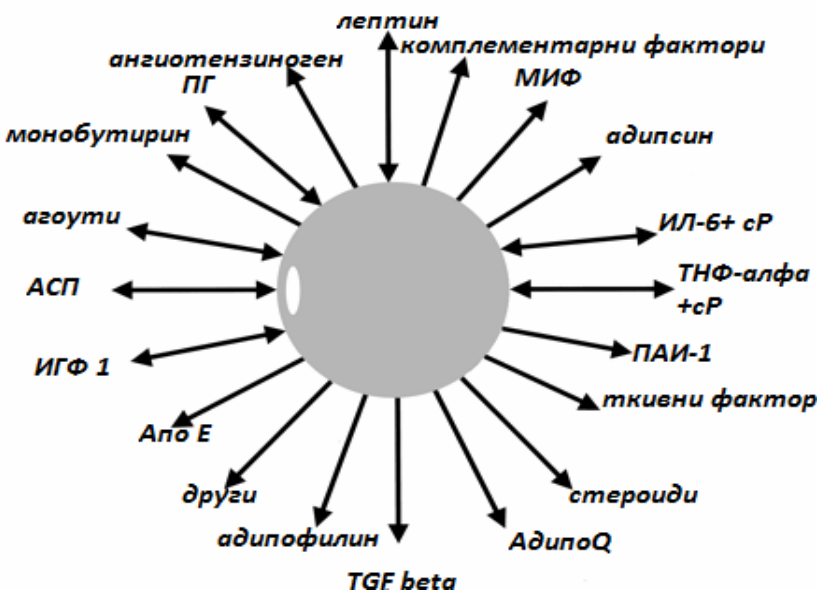
липогенезе, али она не представља значајан допринос пуњењу депоа масти [49]. Вишак енергије из угљених хидрата ће довести до повећања телесне масе, али не липогенезом него супресијом оксидације масти [50]. Зато је и препорука да се само смањи унос дијетних масти неадекватна. Укупан број калорија остаје кључан у регулисању телесне тежине.

Липолиза је под строгом хормонском регулацијом, с инсулином и катехоламинима који имају опозитно деловање на тај процес, али и другим аутокриним и паракриним факторима који могу имати утицаја на ту регулацију [51].

Други молекул по значају током преузимања и отпуштања липидних капљица масти од стране адипоцита је протеин перилипин, који ограничава приступ ТГ липази у време нестимулисаног стања [52]. Протеини носачи који се везују за слободне масне киселине, еикосаноиде и ретиноиде, сматра се, омогућавају пренос масних киселина између екстра-и интрацелуларних мембрана [53] и липофилних молекула са спољашње стране мембране ћелије на интрацелуларне рецепторе, као што је ППАР [54], аквапорин 7 који експортује молекул глицерола отпуштен из ТГ [55] и ЦД36 који олакшава транспорт слободних масних киселина кроз плазма мембрану [56].

1.4.5. Адипоцитна секреција и рецептори

Први пронађен сигнални молекул који потиче из адипоцита био је лептин, 1994. године [57]. Од тада је уочен огроман број сигналних молекула који су придодати листи. Слично томе, уочени су и адипоцитни плазма мембрански рецептори, попут рецептора за цитокин, тиреоидни стимулирајући хормон, глукагон, интерлеукин-6, ФТН-α, гастрин /холецистокинин-Б, неуропептид Y-Y 1, атријални натриуретични пептид, епидермални фактор раста, из тромбоцита изведени фактор раста, фактор раста фибробласта, гастрин инхибиторни пептид, глукагону сличан пептиду-1, ангиотензин, лептин. Затим рецептори: хормона раста, простагландина, аденозина, липопротеин липазе и инсулина; липопротеина веома ниске густине, липопротеина мале густине, и липопротеина високе густине, катехоламинских рецептора β1, β2, β3, α1, α2 и нуклеусних рецептора, пероксизомног пролифераторног активатора α ретиноичне киселине, естрогена, андрогена, витамина Д, тироидног хормона, прогестерона и глукокортикоида [39,16]. **(Слика 2.)**



(Слика 2.) Схема динамичне сигналне активности адипоцита

1.4.6. Липопротеинска липаза

Триглицериди из хране се транспортују у јетру као део хиломикрона и из крви уклањају дејством ензима липопротеинске липазе. Липопротеинска липаза уклања на периферији и триглицериде синтетисане у јетри који су део липопротеина веома ниске густине. Активност липопротеинске липазе се повећава у периодима пораста телесне тежине и код мршавих и код гојазних [58]. Након завршетка губитка телесне масе активност липопротеинске липазе се враћа на нормалу само код претходно мршавих. Ког претходно гојазних њена активност се не смањује него напротив повећава чиме се делом објашњава брз поновни добитак у тежини који је веома чест.

1.4.7. Резиме метаболичких функција масног ткива

Масно ткиво на различитим анатомским локацијама, или чак у оквиру истог депоа, може се разликовати у погледу своје метаболичке функције. Бело масно ткиво састоји од великих унилокуларих адипоцита чија је примарна функција складиштење енергије у облику триглицерида. Браон масно ткиво садржи мултилокуларне адипоците с великим бројем митохондрија, најчешће у младих сисара. Његова основна функција је да ствара топлоту невезаном оксидативном фосфорилацијом. Трећи тип адипоцита, назван "беж" адипоцит, је браон адипоцит који настаје унутар белих масних депоа и има термогени капацитет [59,60].

Постоји велико интересовање на пољу формирања и метаболичког активирања браон масног ткива како би се олакшала потрошња енергије, промовисао губитак

телесне масе, спречио настанак гојазност и придружених болести. Ово интересовање је подстакнуто недавним подацима који сугеришу, супротно ранијим сазнањима, да је браон масно ткиво присутно и код одраслих људи и корелира са мршавошћу, женским полом и инсулинском осетљивошћу [61,62].

1.5. РЕГУЛАЦИЈА ТЕЛЕСНЕ МАСЕ

Регулациони системи као што су неуротрансмитери, депои телесне масти, протеинска маса, хормони и постингестиони фактори имају значајну улогу у регулисању уноса хране и телесне масе. Истраживања указују да се регулација одвија и на краткорочној и на дугорочној бази. Краткорочна регулише узимање хране од оброка до оброка, а дугорочна је контролисана доступношћу масних залиха [63]. Укупна количина калорија је значајнија од било ког нутријента појединачно.

1.5.1. Краткорочна и дугорочна регулација

Краткорочна контрола је фокусирана на чиноце који регулишу глад, апетит и ситост. Ситост се повезује с постпрандијалним стањем када се ускладиштава вишак хране. Глад је повезана са постапсорпционим стањем када се мобилишу ова складишта. Физички окидачи за глад су много јачи од оних за ситост [64]. Дугорочна регулација изгледа да укључује повратне механизме код којих се ослобађа сигнал створен у масном ткиву када се мења нормалан састав тела, као што се дешава код губитка телесне масе.

1.5.2. Теорија „бандажне тачке“

Код одраслих особа које нису гојазне депои масног ткива регулисани су на начин да се одржи пожељна телесна тежина. И код људи и код животиња намерне напоре да се гладује или преједа следи брз повратак на почетну телесну тежину која представља теорију „бандажне тачке“ на који могу утицати физиолошки фактори. Телесна маса остаје упадљиво стабилна упркос варијацијама вероватно захваљујући унутрашњим регулаторним механизмима који су генетски детерминисани [65].

1.5.3. Термогенеза и термогени ефекат хране

Компоненте енергетске потрошње су енергетска потрошња у миру коју представља базални метаболизам, енергија потрошена на вољне активности и термогени ефекат хране. На термогени ефекат хране (синоними су: термички,

постпрандијална термогенеза или специфично динамичко дејство хране) утичу величина оброка, састав хране, природа раније исхране, инсулинска резистенција, физичка активност и животна доб. Термогени ефекат хране се састоји од обавезног дела који је повезан са енергетском вредношћу хране и додатном променљивом компонентом која је вероватно одговор на преједање елиминацијом вишка енергије кроз стварање топлоте. Постоје резултати који указују да постоји дефицит термогеног ефекта хране код гојазних особа, али није јасно да ли је то узрок или последица гојазности [66].

1.5.4. Енергетска потрошња у миру

Базални метаболизам је одговоран за 60% до 70% укупне енергетске потрошње и за мање од 50% варијација у укупној енергетској потрошњи [67]. Базални метаболизам се смањује с годинама и са смањењем енергетксог уноса. Када постоји недостатак енергије услед вољног или невољног смањења уноса хране базални метаболизам се адаптира на предвидиве даље губитке, убрзано се смањујући и за 15% на двонедељном нивоу. Када је остварен адекватан унос хране базални метаболизам се враћа на пређашњи ниво [68].

1.5.5. Енергија потрошена на вољне активности

Енергија потрошена на вољне активности представља најваријабилнији део енергетске потрошње. Под уобичајеним околностима физичка активност представља 15% до 30% укупне енергетске потрошње [69].

1.5.6. Неуротрансмитери

Регулаторни систем који укључује неуротрансмитере управља храњењем у зависности од сигнала који се стварају у циљним ткивима. Норадреналин и допамин се отпуштају у симпатичком нервном систему као одговор на унос хране. Они утичу на активности у деловима хипоталамуса одговорним за понашање у вези с храњењем. Смањен унос хране доводи до смањене симпатичке аткивности и последичног повећања нивоа адреналина који утиче на мобилизацију супстрата [70]. Допаминергички путеви имају улогу у поткрепљујућој улози хране.

Смањење нивоа серотонина и неуропептида ипсилон повезано је са појачањем апетита за унос угљених хидрата. Кортикотропин ослобађајући фактор је моћан анорективни чинилац. Смањује унос хране и смањује одговор на храњење који ставрају норадреналин и неуропептид ипсилон. Ослобађа се током физичке активности, а повећане вредности се налазе код депресивних особа, и за време гладовања [71].

1.5.7. Цревни пептиди

Механички контакт хране и слузокоже желуца и мишића танког црева стимулише лучење пептида који имају тренутан ефекат на осећај ситости. Холецистокинин се особађа када масти и протеини дођу у танко црево. Рецептори за холецистокинин се налазе у гастроинтестиналном тракту и у мозгу. Он утиче на контракције жучне кесе и стимулише панкреасне ензиме, а на централном нивоу смањује унос хране. Бомбезин се такође ствара у цревима, смањује унос хране и појачава ослобађање холецистокинина. Ентеростатин појачава осећај ситости након уношења масти [71].

1.5.8. Хормони штитасте жлезде

Тиреоидни хормони модулишу одговор ткива на катехоламине које продукује симпатикус. Смањење тријодтиронина смањује одговор на деловање симпатикуса и последично смањује адаптивну термогенезу. Ово може бити узрок добитка у телесној маси гојазних особа. Сматра се да је и добитак у телесној маси наког губитка, резултат хипометаболичког стања [72].

1.5.9. Инсулин

Инсулин делује у централном нервном систему инхибишући унос хране. На периферији је укључен у синтезу и складиштење масти. Поремећај у инсулинској анктивности може довести до смањења симппатичке активности и поремећаја термогенезе. Могуће је да гојазне особе с инсулинском резистенцијом имају поремећај у разлагању глукозе и смањен ниво термогенезе [58]. Многе гојазне особе имају инсулинску резистенцију због недостатка одговора инсулинских рецептора, поремећену толеранцију глукозе и хиперлипидемију. Губитком телесне масе нормализују се сви параметри.

1.5.10. Лептин

Лептин је пептидни хормон, који је произведен пре свега у БМТ, али такође га луче ћелије плаценте, јајника, епитела дојке, браон масно ткиво, скелетни мишићи, жлезде фундуса желуца, коштана срж, хипофиза и јетра [73]. Укључен је у хипоталамусну регулацију телесне масе и енергетског биланса који условљава осећај ситости [74]. Повећање концентрације лептина у гојазних је у вези са већим количинама масног ткива које заузврат утиче на функцију имуног система, производњу цитокина, ангиогенезе, појаву карцинома и на друге процесе [75].

Лептин је у позитивној корелацији са количином масних наслага и ухрањеношћу, те сигнализира мозгу да смањи апетит. У стању гојазности, масно ткиво прекомерно ствара лептин, а мозак више не реагује на његов сигнал. Инсулин, глукокортикоиди, ФТН-α и естроген стимулишу ослобађање лептина. Лептин има директан ефекат на периферна ткива и индиректан на хипоталамус, чиме модулира имуну функцију, производњу цитокина, ангиогенезу, карциногенезу и друге биолошке процесе [75]. Адипонектин је хормон који се првенствено лучи у висцералном масном ткиву. Виши нивои адипонектина, за разлику од лептина, су у негативној корелацији са гојазношћу. Функција адипонектина је да се супротстави метаболичком догађају који је повезан са гојазношћу и хиперлептинемијом, путем модулације метаболизма глукозе, повећане оксидације масних киселина и инсулинске осетљивости, уз смањење производње инфламаторних цитокина [76]. Лептин се лучи у масном ткиву и у корелацији је с процентом телесне масти. Жене имају нешто више нивое у односу на мушкарце. Губитак у телесној маси је повезан са смањењем нивоа лептина.

1.5.11. Грелин

Грелин је хормон који се примарно ствара у желуцу и делује на хипоталамус да стимулише храњење и на остала ткива да успоре метаболизам и смање оксидацију масти је грелин. Вредности грелина су највише код мршавих, а најниже код гојазних особа [77].

1.6. ПРОЦЕНА СТАЊА УХРАЊЕНОСТИ И НУТРИТИВНОГ СТАТУСА

Важан аспект у намери спровођења дијетотерапије гојазности је процена стања ухрањености, на почетку, током и на завршетку лечења. Досадашње коришћене методе појединачно спроведене, не задовољавају критеријум успешне процене, те се у сврху успешнијег увида у телесни састав и нутритивни статус испитиваног, препоручује:

- **Детаљна анамнеза** (лична и породична историја болести, медикаментна и дијетарна суплементација, конзумирање алкохола и дувана, физичка активност, социјална анамнеза…).
- **Физикални преглед** (специфични и неспецифични знаци који упућују на последице поремећаја исхране попут постојања едема, сенилног аркуса, ксантелазми, појачаног знојења, поспаности...)
- **Антропометријска испитивања** (телесна маса и промене телесне масе, висина, дебљина кожних набора, обим надлактице, обим струка, обим кука)

- **Биохемијска испитивања** (у процени здравствених ризика код предгојазних и гојазних особа користе вредности метаболичких параметра у серуму (неки од њих су концентрација глукозе, гликозилованог хемоглобина, укупног и холестерола у липопротеинима врло мале густине, триглицерида) и показатеља инфалмације (најчешће Ц-реактивног протеина - ЦРП).

- Функционална испитивања и тестови (ергометрија, тест провере мишићне снаге, одређивање густине костију, адаптације на мрак...) [77, 78,79].

1.6.1. Класификација ухрањености на основу индекса телесне масе

Вишак телесне масти у гојазности није могуће одредити само мерењем телесне масе. Гојазност се прецизније може дефинисати односом тежине и висине. Најчешће коришћен антропометријски индекс је индекс телесне масе (ИТМ) изражен у килограмима по метру квадратном висине (kg/m^2).

Тако током 1980-их дотадашњи појам „идеална телесна маса“ бива замењен појмом „препоручен индекс телесне масе“ [80].

За мушкарце и жене усвојени су појмови прекомерне телесне масе (ИТМ од 25 - 29,9 kg/m^2) и гојазности (ИТМ > 30 kg/m^2). Прецизније, на основу вредности овог односа, предложене су категорије које се дефинишу као: потхрањеност, нормална ухрањеност, прекомерна телесна маса и неколико степена гојазности. Критеријуми СЗО класификације су коришћени за идентификацију пацијената који су потхрањени (ИТМ <18,5 kg/m^2), имају нормалну ухрањеност (ИТМ 18.5-24.9 kg/m^2), предгојазни су (ИТМ 25.0-29.9 kg/m^2), и гојазни (ИТМ ≥30.0 kg/m^2). По критеријумима СЗО класификације, група гојазних је даље подељена на категорије гојазних 1. степена (ИТМ 30.0-34.9 kg/m^2), 2. степена (ИТМ 35.0-39.9 kg/m^2) и 3. степена или морбидно гојазне (ИТМ ≥40.0 kg/m^2). (Табела 1.) [81,82].

Табела 1.Дистрибуција ухрањености по критеријуму СЗО на основу вредности ИТМ

СЗО класификација	ИТМ (kg/m^2)
Потхрањени	<18.5
Нормална тежина	18.5–24.9
Предгојазни	25.0–29.9
Класе гојазности	
1. степена	30.0–34.9
2. степена	35.0–39.9
3. степена	≥40.0

Повезаност повишених вредности ИТМ са појавом болести је уочена у свим етничким групацијама. Препознато је да ИТМ јесте у тесној вези са морбидитетом и морталитетом и да ризик може да варира у различитим етничким групама, тако да су у неким земљама и регионима већ усвојене сопствене границе за процену ризика са ИТМ од 23 kg/m^2 као лимитом за здравствени ризик (на пример у неким азијским земљама) [83]. Наиме, студије које су испитале повезаност антропометријских фактора ризика, користећи ниже вредностим ИТМ као праг за дефинисање прекомерне телесне масе, попут оних у Азији [84], предлажу и доследно подржавају потребу за нижим ИТМ вредностима у тој популацији [85].

Ограничења која ИТМ као параметар за процену ризика има су такође препозната, па постоји интересовање за даљим идентификовањем алтернативних или комплементарних индекса који повезује постојање вишка телесних масти са ризиком за настанак болести.

1.6.2. Обим струка – параметар висцералне гојазности

Телесне масти чине *есенцијалне масти*, које су неопходне у нормалним физиолошким функцијама, и *ускладиштене масти*, депои који се могу стварати и празнити. Масно ткиво је примарно локализовано испод коже, у мезентеријуму и оментуму и иза перитонеума [86].

На дистрибуцију ускладиштених масти у телу могу утицати многи фактори, попут уноса алкохола, пушења цигарета, период живота у коме је наступила гојазност и генетски фактори. Дистрибуција телесне масти предоминантно у горњем делу тела код гојазних, често је повезана са повећаним уделом висцералне масноће која генерише метаболичке поремећеје [87].

Процена висцералне гојазности антропометријом захтева мерење ИТМ и обима струка. Разлог је постојање знатне варијације у висцералној гојазности у датим ИТМ вредностима. Већи обим струка (ОС) продразумева већу акумулацију висцералног масног ткива што се тумачи као доказ да обим струка представља погодан и једноставан антропометријски маркер висцералне гојазности. То не може увек бити случај. Обим струка не разликује висцералну од субкутане гојазности. Но, на нивоу популације, обим струка и ИТМ су снажно повезани. За сваку дату вредност ИТМ, пацијент са већим обимом струка има више абдоминалне масти него пацијент са мањим обимом струка [88], има и већи ризик од метаболичких компликација. (Табела 2.)

(Табела 2.) Обим струка и ризик од метаболичких компликација

Ризик од метаболичких компликација	Мушкарци	Жене
Нормално	< 94 cm	< 80 cm
Повећан ризик	94-102 cm	80-88 cm
Значајно повећан ризик	≥ 102 cm	≥ 88 cm

Дугогодишња је пракса представљања висцералне гојазности доступним антропометријским параметром ОС, иако у пракси лако примењива, дакле не пружа могућност разликовања поткожног масног ткива (ПМТ) од висцералног (ВМТ). Самим тим, актуелност тачне процене инсулинске осетљивости, липолитичке активности и производње адипоцитокина у настанку кардиоваскуларних последицама се умањује [89].

1.6.3. Проценат телесне масти у процени ухрањености

У процени гојазности веома је пожељно користити параметре састава тела, односно садржаја телесне масти и њене дистрибуције.

Проценат телесне масти (%ТМ) се дефинише као проценат издвојене масе масти у целокупној телесној маси. Сматра се да је повећање масти изнад 21% за мушкарце и 36% за жене (по проф. Б. Симићу) односно 25% и 30% (по Г. Брeју) означено постојањем гојазности [90]. (Табела 3). Претходне студије су показале да %ТМ прецизније одражава састав тела од ИТМ [91]. Већи %ТМ и/или ИТМ често указује на већи ризик од кардиоваскуларних болести [92]. Међутим, однос између %ТМ и ИТМ није линеаран [93]. Високи %ТМ не значи висок ИТМ, и обрнуто.

Табела 3. Референтне вредности за проценат масти у телу (по Г. Брeју)

Категорија	Мушкарци	Жене
Нормална	12-20%	20-30%
Гранична	21-25%	31-33%
Гојазност	> 25%	> 33%

1.6.4. Параметар односа обима струка и кука

Раних 1980-их, две групе научника, једна из Шведске и друга из Сједињених Америчких држава, износе скоро истовремено чврсте доказе да једноставан индекс

регионалне дистрибуције телесне масти однос обима струка и кука (ОС/ОК) те он постаје мера снажније корелације с метаболичким компликацијама и кардиоваскуларним исходима него ИТМ [94]. Независно од ИТМ, висок ОС/ОК постаје бољи показатељ повећаног ризика од дислипидемије, хипертензије, кардиоваскуларних болести и дијабетеса мелитуса типа 2. Већина ових студија потврдила је да је регионална дистрибуција масти у телу много важнија од укупног вишка телесних масти у настанку кардиоваскуларног ризика.

Образложење за коришћење индекса ОС/ОК било је једноставно: већи струк за дати ИТМ или дати обим кука, значи да је већа вероватноћа да ће релативна количина абдоминалне масти бити већа [95].

1.6.5. Индекс висцералне гојазности

Математички индекс, назван Индекс висцералне гојазности (ИВГ) нам даје, на основу обима струка, индекса телесне масе, конценрације триглицерида и вредности липопротеина велике густине, полно специфичан параметар који указује на присуство повишених вредности висцералног масног ткива и осетљивост на инсулин [96]. ИВГ индекс мења скупу дијагностику, магнетну резонанцу и компјутеризовану томографију, које су златни стандард за квантитативну оцену постојања висцералног масног ткива и поткожног масног ткива, и чини га примењивим методом у рутинској клиничкој пракси [97].

ОС, главни параметар индиректне процене висцералне гојазности у клиничкој пракси, би требао да идентификује потребу за прерачунавањем ИВГ, а да нови индекс да додатне информације о висцералном масном ткиву.

Дакле, индекс висцералне гојазности је полно специфичан емпиријско - математички модел, који на основу лако доступних антропометријских (ИТМ и ОС) и функционалних параметара (триглицерида и липопротеина врло велике густине, указује на дистрибуцију масног ткива и његову функцију [96]. Не потиче из теоријских претпоставки, већ је линеарна једначина из изведених вредности односа између ИТМ и ОС, током објективног посматрања предгојазних и гојазних особа без коморбидитета [98].

Формуле израчунавања Индекса висцералне гојазности за мушки и женски пол:

МУШКАРЦИ: ИВГ = $\left(\text{ОС}/39{,}68 + (1{,}88 \times \text{ИТМ})\right) \times \left(\text{ТГ}/1{,}03\right) \times \left(1{,}31/\text{ХДЛ}\right)$

ЖЕНЕ: ИВГ = $\left(\text{ОС}/36{,}58 + (1{,}89 \times \text{ИТМ})\right) \times \left(\text{ТГ}/0{,}81\right) \times \left(1{,}52/\text{ХДЛ}\right)$

Нормална вредност ИВГ = 1 у здравих, нормалне телесне масе са нормалном дистрибуцијом масног ткива и физиолошким вредностима ТГ и липопротиенина врло велике густине (ХДЛ).

Овај индекс који има тенденцију откривања поремећене функције масног ткива, јер укључује и факторе који су у корелацији с метаболичким синдромом, церебро- и кардиоваскуларним догађајима, је лако повишен за вредности ИВГ 3, умерено повишен код ИВГ 4, и наглашено повишен за вредности ИВГ веће од 5 [88].

1.6.6. Индекс телесне масноће

Недавно је предложен још један начин за процену гојазности, индекс телесне масноће (ТМИ), са жељом да се превазиђу недостаци ИТМ [99]. ТМИ може да се израчуна само из измерених вредности обима кукова (ОК) и телесне висине (ТВ), и да се користи за процену процента масти у телу (ТМ%) у одраслих **(Табела 4.** [99]).

$$\textbf{ТМИ} = ((\text{ОК})/((\text{ТВ})^{1.5}) - 18)$$

Сугерисано је да ТМИ има предности у односу на ИТМ, не захтева мерења телесне масе, те може бити практичнији за процене у студијама на терену [110,101,102,103,104].

У популацији белих људи ТМИ даје бољу процену гојазности од ИТМ у предгојазних, у поређењу са гојазним особама [105].

Будуће студије ће показати колика ће примена овог новог антропометријског параметра бити. Уједно ће потврдити да ли је поуздан показатељ постојања здравственог ризика, како у мушкараца, тако и жена, у поређењу са другим, већ традиционалним параметрима.

1.7. КОМПЛИКАЦИЈЕ ГОЈАЗНОСТ

1.7.1. Историјат

1947. године, француски лекар из Марсеја, Жан Ваг објавио је у француском медицинском часопису да његови гојазни пацијенти са дијабетесом или клиничким знаковима кардиоваскуларних болести имају централну дистрибуцију телесних масти

(уводи појам: мушки тип или андроидни тип гојазности). Уједно је приметио и да типичан женски образац дистрибуције телесне масти - доња гиноидна акумулација масти, не буде, или ретко буде повезана са настанком компликација [106].

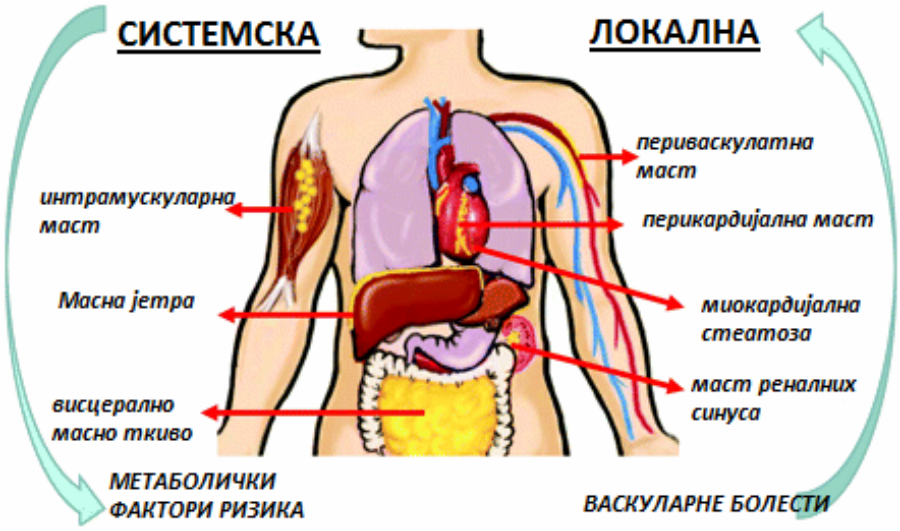
Године 1956, Ваг је објавио своја запажања и предложио своју хипотезу у научној литератури на енглеском [107]. Ови налази су се у почетку примали са скепсом у медицинској заједници. Иако су неки ретки потпорни докази објављени током наредних деценија, треба нагласити да је то више од 35 година пре него што су ова рана клиничка запажања добила подршку у мноштву савремених епидемиолошких и клиничких студија [108].

Способност да се масти складиште у различитим деловима масног ткива постаје извесна, и уједно се сагледава да се та дистрибуција значајно разликује од једне, до друге особе. Иако се највећи део наше телесне енергије чува у поткожном масном ткиву, појединци могу да акумулирају знатне количине масног ткива у трбушној дупљи. Интраабдоминална или висцерална акумулација масног ткива, установљено је, може да буде веома штетна и повезана је са настанком метаболичких поремећаја, попут резистенције на инсулин, хиперинсулинемије, интолеранције на глукозу, дијабетеса мелитуса тип 2, хипертриглицеридемије, пораста аполипопротеина Б (липопротеина ниске густине), пада липопротеина високе густине, холестеролске дислипидемије, инфламације, измењеног профила цитокина, нарушене фибринолизе, дисфункције ендотела и повећаног ризика од настанка тромбозе [97,87,109].

Идеја да је гојазност повезана са хроничним инфламаторним одговором у висцералном масном ткиву датира у радовима објављеним уназад скоро 20 година. Ове студије показују да су нивои фактора туморске некрозе-α повећани у масном ткиву гојазних људи, уз инфилтрацију макрофага у висцерално масно ткиво. [110,111].

1.7.2. Ектопична маст, метаболички поремећаји и васкуларне болести

Ектопични масни депои са предоминантним системским ефектима укључују ВМТ, интрахепатичну масноћу (познату као масна јетра) и интрамускуларну масноћу. Ектопични масни депои са потенцијалним локалним ефектима укључују и перикард (некада епикард), масноћу реналних синуса, миокардну стеатозу и периваскуларну масноћу [112]. Играју важну улогу у наколико хипотеза које објашњавају везу дистрибуције телесне масноће и кардиоваскуларних болести. [113]. **(СЛИКА 3** [112]).



(СЛИКА 3) Складишта ектопичне масти и њени потенцијални системски и локални ефекти

Са развојем гојазности ВМТ постаје инфилтриран макрофагима уз појаву мноштва адипокина који су одговорни за развој инфламације [114]. Акумулација масног ткива у органе интегрисане у метаболизам глукозе и инсулина (јетра и мишићи) и метаболизам липида (јетра), директно доприноси развоју метаболичких поремећаја. [115,116]. Важност ових депоа као и њихов допринос системском поремећају метаболизма још увек је нејасна и представља отворено поље за будућа истраживања.

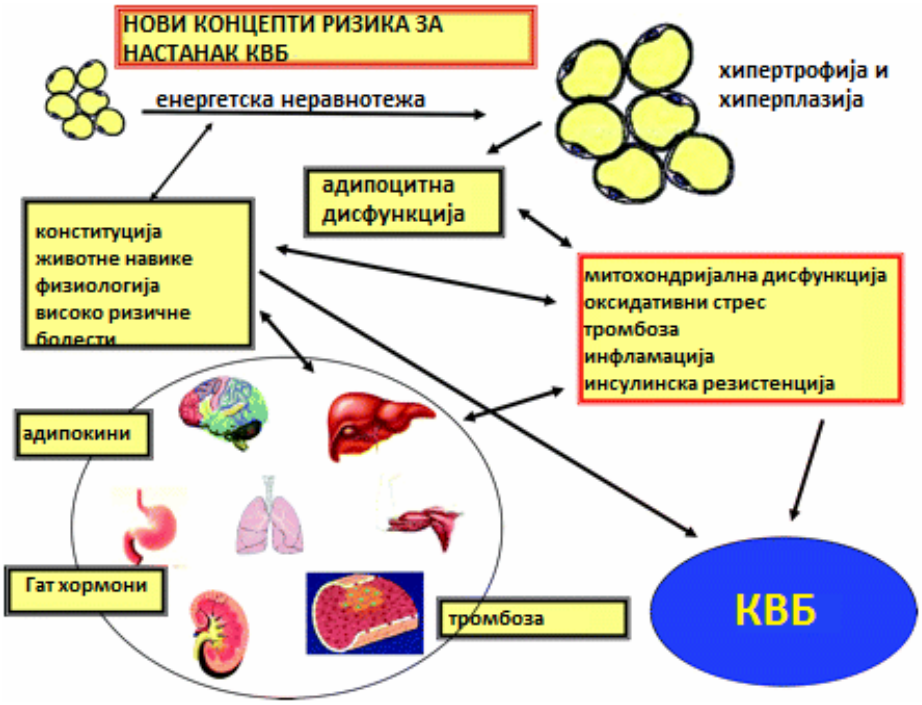
Насупрот ектопичним масним депоима са предоминантним системским ефектима, масни депои око срца и крвних судова, и унутар реналних синуса изазивају локалне ефекте. Теорија локалног токсичног ефекта масног ткива је подржана у многим научним доказима. [45,117,118].

Повећана телесна маса утиче на срце преко најмање два механизма. Масно ткиво се накупља око срца и срчаних артерија или унутар кардиомиоцита. Периваскуларно масно ткиво има антиконтрактилне могућности (секретује супстанце, адипонектин и адипоцитни релаксирајући фактор) које се смањују са развојем гојазности [45].

Акумулација липида унутар миокардних ћелија представља још једну манифестацију ектопичног складиштења масти која може имати неповољне ефекте на срце. Код особа са интолеранцијом на глукозу и оболелим од дијабетеса типа 2, у поређењу са особама које су мршаве, примећена је већа количина срчане стеатозе [117]. Повезаност торакалне периаортне масноће, подтипа периваскуларне масноће, и болести периферних артерија је још један пример потенцијалног токсичног ефекта ектопичних масних депоа [119]. Торакална периаортна масноћа се сматра маркером периваскуларне масноће. Масноћа реналног синуса, сматра се, погађа функцију бубрега преко

компресије крвних судова на изласку из бубрега. У складу а овом хипотезом, масноћа реналног синуса је повезана са артеријском хипертензијом и хроничном болешћу бубрега [120].

Више различитих механизама регулише складиштење вишка енергије у масном ткиву. Очекује се да ће разумевање механизама којима се вишак складишти дати конкретне циљеве лечења и спречити настанак компликација. [121]. **(Слика 4)** [121]).



(Слика 4) Концептуални оквир нових запажања у патофизиологији кардиоваскуларних болести

1.7.3. Хронична инфламација

Гојазност се карактерише постојањем ниског степена хроничног запаљења, праћеног присуством повећаних вредности циркулишућих масних киселина и хемотаксом имуних ћелија које доприносе запаљенском стању [122]. Инфламаторни процес обухвата активацију и усмерену миграцију леукоцита (неутрофила, моноцита, и еозинофила) из васкуларне мреже ка месту запаљења. Миграција леукоцита је подстакнута хемотаксичним цитокинима, названим хемокини. Неутрофили (или еозинофили) први бивају регрутовани на место запаљења, затим моноцити, који диференцирају у макрофаге. Једном активирани, макрофаги су главни извор фактора раста и цитокина. Масне ћелије такође доприносе стварању инфламаторних медијатора,

као што је хистамин, цитокини и протеаза, као и липидних посредника [123]. Иако су карактеристике хроничног запаљења у масном ткиву гојазних јасно дефинисане, сигнали и механизми који покрећу хроничну упалу нису довољно добро разумљиви.

1.7.4. Кардиоваскуларне болести, инсулинска резистенција и метаболички синдром

Срце и васкуларни систем обично идентификујемо као примарна места атеросклерозе, ипак, епидемија гојазности је открила да масно ткиво и јетра играју кључне улоге у развоју фактора ризика за настанак метаболочких поремећаја и кардиоваскуларних болести [124,125]. Вишак телесне масти доприноси, износе нова научна запажања, и функционалним промена у периферним органима, попут скелетних мишића, бубрега, и оваријума [1,126,127]. Утицај ових ткива у развоју кардиоваскуларних болести је компликован, условљен циклусом липида и глукозе, токсичности унутар стромалних ћелија и ткивног макрофага, што води развоју оксидативног стреса и стреса ендоплазматског ретикулума, хроничне упале и инсулинске резистенције.

Повећана висцерална акумулација масти, дакле, може бити узрочно повезана са карактеристикама инсулинске резистенције, али такође може бити разлог за настанак дисфункционалног масног ткива које није у стању да на одговарајући начин складишти вишак енергије. Тако способност тела да се избори са вишком калорија (услед екцесног калоријског уноса, седелачког начина живота, или, што је чешће случај, комбинације оба фактора) може резултирати настанком метаболичког синдрома (МС). Постоје докази који сугеришу да, уколико додатан вишак енергије усмерава инсулин у осетљиво поткожно масно ткиво (које је у стању да се прошири хиперплазијом), особа у позитивном енергетском билансу ће ипак бити заштићена од развоја метаболичког синдрома. Међутим, у случајевима где је масно ткиво одсутно, или резистентно на инсулин, са ограниченом способношћу за складиштењем вишка енергије, триглицеридни вишак ће бити депонован у нежељеним ткивима као што су јетра, срце, скелетни мишићи, дакле у висцерално масно ткиво. Феномен је описан, и предходно споменут, као ектопично таложење масти [97].

Добро је документована генетска подложност за висцералну гојазности, као и одговарајући неуроендокрини профил везан за маладаптивни одговор на стрес. Овај метаболички дефицит за последице има висцералну гојазност, инсулинску резистенцију, атерогену дислипидемију, протромбни инфламаторни профил, који су карактеристике метаболичког синдрома.

У гојазности и метаболичком синдрому, јављају се промене у нивоима циркулишућег инсулина, биорасположивости инсулину сличаног фактора раста, адипокина (нпр. лептина и адипонектина), инфламаторних фактора (нпр. цитокина), и васкуларних фактора (нпр. васкуларног ендотелног фактора раста) и инхибитора активатора плазминогена-1. [128,129]. За детекцију метаболичког синдрома постоје два клиничка критеријума: истовремено присуство увећаног обима струка и повишеног нивоа триглицерида, описаних као хипертриглицеридемични струк. **(СЛИКА 5)** [108].

(СЛИКА 5) Абдоминална гојазност и метаболички профили

Међу гојазним одраслим особама, око 60% испуњава критеријуме за дијагностиковање метаболичког синдрома, стања метаболичке дисрегулације коју одликује интолеранција на инсулин, хипергликемија, дислипидемија (посебно хипертриглицеридемија), и повишени крвни притисак [130].

Насупрот ранијим студијама, новији подаци не подржавају стајалиште да је гојазност без МС бенигно стање. Повећан ризик почиње са присуством само једне компоненте МС, те је гојазност без МС такође праћена повећаним ризиком од кардиоваскуларних догађаја и смрти [131]. Тако ова новија сазнања побијају раније коришћене дефиниције ”метаболички здравих гојазних фенотипова” и предлажу да и гојазност и МС, мада се не морају поклапати, деле исте патофизиолошке путеве повећаног кардиоваскуларног ризика [132].

1.7.5. Шећерна болест тип 2

Предгојазност и гојазност су одговорни за настанак шећерне болести тип 2 код особа с присутном генетском предиспозицијом ка овој болести. Абдоминална гојазност носи већи ризик за појаву болести. С гојазношћу је повезан и морталитет од дијабетеса, јер метабличке промене у подлози болести носе и предиспозицију за кадиоваскуларне болести који су водећи узрок смртности гојазних особа [4].

1.7.6. Артеријска хипертензија и гојазност

Узрочна повезаност гојазности и артеријске хипертензије (АХ) већ одавно је евидентирана у великим популационим студијама. [133,134]. Удео гојазности у настанку АХ процењује се на 78% код мушкараца и 64% код жена [133]. Њена повезаност са АХ је нарочито велика пре 65 године старости, присутна је и у адолесценцији и код деце, у свим етничким групама [135,136].

Студија NHNES III је показала да у поређењу особа са пожељном телесном масом, шанса за појаву АХ је 1.7 пута већа у предгојазних, 2.6 у гојазности 1. степена, 3.7 за гојазност 2. степена и 4.8 за морбидну или гојазност 3. степена. [137]. Менделиан студија случајног узорка процењује да пораст ИТМ од 10% повећава систолни притисак за 3,9 mmHg. Сваки добитак на тежини од 5% је повезан са 20-30% повећаним шансама за АХ, док смањење телесне масе резултира смањењем крвног притиска. Можемо рећи да је позитивна корелација гојазности и АХ јака, доследна и потврђена генетичким и експерименталним студијама. [134]. Обим струка и однос струк/кук, мере централне гојазности, су чак више повезани са АХ него ИТМ. [138]. Артеријска хипертензија повезана са гојазношћу се све више препознаје као одређени АХ фенотип, те захтева другачији приступ дијагностиковању и третману. Разлози за то леже у комбинацији гојазности и АХ, која је често повезана са метаболичким поремећајима (високи триглицериди, низак ниво липопротеина велике густине и висока глукоза на таште), што повећава ризик од кардиоваскуларних болести и дијабетеса.

Такође, гојазност постаје важан фактор ризика за појаву АХ и за прогресију из прехипертензије у хипертензију [97].

1.7.7. Гојазност и атеротромботични догађај

Повезаност абдоминалне гојазности с инсулинском резистенцијом, ендотелном дисфункцијом, ниским степеном хроничне инфламације и оксидативним стресом је разлог

постојања повећаног ризика од атеротромботичног догађаја [139]. Увећани депо висцералног масног ткива извор је цитокина и адипокина који су укључени у метаболичке, васкуларне и имунолошке хомеостатске паракрине и ендокрине механизме [140]. Такође је добро документавано да се гојазност и МС карактеришу присуством протромботичког стања, као резултата комбинације повећаног стварања тромбина [141], хиперактивности тромбоцита и смањене фибринолизе [142]. Хиперактивност тромбоцита тако игра централну улогу у патогенези атеротромбозе код пацијената са абдоминалном гојазношћу, дијабетесом тип или МС [143]. Уједно се износе докази да интервенције попут калоријске рестрикције, вежбања и лечења инсулинске резистенције могу изменити предиспзицију за атеротромбозу у метаболичком синдрому и тако смањити кардиоваскуларни морбидитет и морталитет.

1.7.8. Малигне болести

Процењује се да је 15% -30% смртних случајева од рака у Сједињеним америчким државама резултат постојања вишка килограма. Много је доказа који повезује гојазност са карциномом ендометријума, постменопаузним канцером дојке, дебелог црева, карциномом ћелија бубрега, јетре, жучне кесе, једњака и рака панкреаса, потом грлића материце, јајника, простате и желуца [5].

Биолошки механизми који повезују гојазност и малигне болести се слабо разумеју. Код највише испитаника, за ову везу се сматра одговорним постојање гојазности повезане са хипоксијом, генетска подложност, запаљенски процеси уз нарушен баланс адипокина, фактора раста, хормона и путева ћелијских сигнала [6]. Настали енергетски дисбаланс у гојазних (нарушен ниво лептина, адипонектина, стероидних хормона, инсулина, фактора-1 раста налик инсулину и сиртуина) се такође доводе у везу са прогресијом тумора [144].

1.7.9. Хипералдостеронизам

Висцерално масно ткиво потпомаже продукцију алдостерона. Људски адипоцити секретују још неидентификоване минералокортикоидне стимулишуће факторе и сензибилишу адренокортикалне ћелије. Повишени нивои алдостерона у серуму доводе до ретенције натријума, инфламације, оксидативног стреса и инсулинске резистенције. Овај процес доводи до развоја хипертензивног стања релативно резистентног на фармаколошку терапију [145,146].

1.7.10. Артритис и гихт

Остеоартритис је честа компликација гојазности. Гојазност је најважнији фактор ризика за развој остеоартритиса на који се може деловати. С гојазношћу повезан остеоартритис се најчешће развија на коленима и скочним зглобовима и значајно утиче на квалитет живота. Смањење ИТМ за 2 је показано да одлаже појављивање остеостритиса за 10 година у преко 50% случајева [8].

Гихт је такође честа компликација гојазности. Уреа у плазми је повећана код већине гојазних, али су симптоми ретко присутни.

1.7.11. Синдром полицистичних јајника

Синдром полицистичних јајника је чест ендокринолошки поремећај који захвата 6-8% жена у генеративној доби. Карактеришу га нередовне или оскудне менструације, стерилитет, хирзуитизам и акне. Патофизиолошка основа је инсулинска резистенција која узрокује појачано стварање андрогена у јајницима. Иако постоји јасна генетска предиспозиција за развој синдрома, гојазност повећава инсулинску резистенцију и последично симптоме. Примарни циљ лечења је губитак телесне масе који доводи до побољшања симптома. [147].

1.7.12. Психосоматске тегобе

Већина гојазних особа има ниско самопоштовање и самопоуздање. Значајно су дискриминисане чак и у здравственом систему. Имају слабију толеранцију на топлоту, интертриго (запаљење кожних набора због топлоте, влаге, трења и недовољне циркулације ваздуха), отежану физичку активност, сексуалне проблема због психолошких и физичких фактора. Њихови социјални и психолошки проблеми често су наглашенији од соматских компликација [147].

1.7.13. Опструктивна апнеа у сну

Опструктивна апнеа у сну има негативан утицај на многобројне органе и системе, а нарочито на кардиоваскуларни. Стања повезана с опструктивном апнејом као што су повишен притисак, инсулинска резистенција, системска инфламација, депои висцералне масти и дислипидемија су такође присутни и код гојазности.

У одраслој популацији преваленца опструктивне апнеје је мања од 25% док је код гојазних преко 45%. Гојазност је предиспонирајући фактор и фактор који погоршава симптоме. Пацијетни с благом апнејом који који добију 10% телесне масе имају 6 пута

већи ризик за прогресију симпотма, док је код губитка 10% телесне масе побољшање симпотма 20%. [148].

1.7.14. Друге компликације

Гојазност је такође повезана за многобројним другим коморбидитетима као што су хиповентилациони сиднром, болести јетре и жучне кесе, псоријаза или астма [9,32]. Код гојазних особа повећан је ризик за било који хируршки захват, а дужина болничког лечења је већа, независно од разлога.

1.8. ЛЕЧЕЊЕ ГОЈАЗНОСТИ

1.8.1. Рестриктивна исхрана као терапијска процедура

Губитак телесне масе је универзално признат феномен који је искусио знатан број одраслих. Било добровољно, као рестриктувна дијета у лечењу гојазности, принудна глад или у болести, губитак телесне масе заокупља пажњу научника, лекара и здравствених радника више од једног века.

Да ли се телесна маса мења с променом стила живота, уведеном рестриктивном дијетом и вежбањем, да ли се тим новинама може приписати губитак телесне масти, или настаје губитак и у неких нежељеним структурама ткива, попут мишићне масе? Да ли је мршављење настало “lifestile“ интервенцијом константа или су временски зависне промене условљене добро регулисаним физиолошких и метаболичким процесима? Да ли генетски условљена гојазност, старост или пол утиче на ток мршављења? Ово су само нека од многих питања која истраживачима представљају мотив да се баве овом области, а пораст броја гојазних у свету га додатно чини веома важним.

Веза између ефеката уноса смањења енергетског уноса и гојазности је веома комплексна и још није у потпуности јасна. Посебно се мало зна о патогеним механизмима, и њихових могућим маркерима, током краткоричног периода потенцијално корисног губитка телесне масе у гојазних пацијената [149]. Модификована исхрана представља најзаступљенији инструмент за смањење телесне масе у гојазних особа [150]. Умерен губитак телесне масе од око 10% или мање, доприноси побољшању здравља које се огледа у нормализацији вредности метаболичких параметара, смањењу крвног притиска и продужавању животног века

[151]. Исто тако, постоје докази да рестрикција енергетског уноса побољшава осетљивост на инсулин и смањује системску упалу [152].

1.8.2. Промене у саставу тела након негативног енергетског биланса

Доступне информације о променама у саставу тела одмах после примењеног негативног енергетског биланса су недовољне, а посебно су важне у светлу лакшег, јаком вољом покренутог мршављења, у кратком временском периоду [153].

1.8.3. Телесни протеини и мршављење

Главни нутритивни проблем добровољног мршављења је исцрпљивање телесних протеина. Рани губитак телесних протеина гладовањем углавном је пореклом из гастроинтестиналног тракта и јетрених протеина. Касније настају губици из скелетних мишића и, у мањој мери, из унутрашњих органа [154]. Колс и аутори су приметили брз губитак укупне запремине јетре анализом налаза добијених комбинацијом магнетне резонанце и компјутеризованом томографијом, код веома гојазних особа, током 12-недељно примењене дијете са врло ниским енергетским уносом. Током 12 недеља дошло је до губитка 10,6% јетрене масе, губитак запремине јетре био 18,7%, при чему је интензиван губитак наступио после 2 недеље дијеталног третмана [155]. Мозак је обично поштеђен, али у каснијим фазама гладовања или исцрпљујућег гладовања, описана је и његова атрофија [156].

Прекомеран губитак телесних протеина је повезан са негативним функционалним ефектима, попут исцрпљивања срчаних структурних и функционалних протеина са смањењем масе миокарда, вентрикуларном руптуром и срчаним аритмијама [157].

Примена гладовања у лечењу екстремне гојазности, као опција контроле телесне масе, је напуштена управо због значајног губитка телесних протеина [158,159]. Сличан протеински дефицит наступа након мршављења у режимима са ниским енергетским уносом (дијета од 800 kCal/дан) [160].

Протеини унутарћелијског и екстрећелијског простора су везани са водом и електролитима. Ове структуре унутар молекула одређују детаљну структуру протеина. Аутори Фен и Хеге наводе да је сваки грам депонованог протеина везан са 3.35 ± 0.11 g воде [161]. Протеини, нарочито унутарћелијски, се снажно везују са водом, што ефекат промене телесне масе у мршављењу чини већим него што се може очекивати искључиво катаболизмом беланчевина. Губитак воде, повезан са катаболизмом

протеина, је важан чинилац брзог губитка тежине уоченог у првој фази мршављења. [153].

1.8.4. Гликоген и мршављење

Губитак гликогена није тако велики проблем као губитак функционалних протеина током мршављења. Гликоген краткорочно снабдева енергијом, те је његов негативни салдо важан допринос у првој фаза губитка килограма. Он је присутан унутар ћелија јетре и скелетних мишића [154,162]. У хепатоцитима може да чини до 8% постпрандијалне масе јетре, што износи ~100-120 g код просечне одрасле особе [154]. . Гликоген унутар скелетних мишићних ћелија чини ~1% укупне масе или ~200-300 g, у зависности од исхране и појединца [154]. Ачесон и аутори [163] оцењују да се код одраслих, максимална вредност гликогена приближила или чак премашује 1 kg. Изнад нивоа овог засићења угљени хидрати се одлажу оксидацијом у de novo синтетисане липиде.

Као и протеини и гликоген је хидратисан ин виво, а количина везане воде донекле зависи од молекулских маса и структуре различитих анализираних гликогенских фракција [161]. Фен и Хеге су у својој студији проценили да ће сваки грам депонованог гликогена у јетри бити праћен са 1,46 ± 0,21 g воде. Нилсон [164] процењује везивање воде од 2,4 g по граму гликогена у јетри. МекБрајт и сарадници [165] у својој студији на мужјацима пацова достижу вредност од 2,7 g H_2O по граму гликогена јетре. У периоду гладовања или током изразито рестриктивних режима исхране, настаје рапидно исцрпљивање складишта гликогена за неколико дана. Иако је у основни стопа губитка гликогена наглашено идивидуално променљива, можемо претпоставити да ће са око 250-300 g катаболисаног гликогена, на ниско-калоријским уносима, у гојазних условити губитки још 350 до 450 g воде и електролита везаних у интрацелуларном простору [166].

1.8.5. Течност, електролити и мршављење

Регулација електролита и излучивање воде је веома комплексан процес у који су укључени многи неуролошки и хормонални стимулуси. Већина тренутно расположивих информација о овој теми се односи на ефекте строгог гладовања или потпуног гладовања на статус течности и електролита. Делимично смањење уноса хране је много сложеније сагледати јер су количине и пропорције различитих режима храњења, тиме и уноса микронутријената, минерала и електролита врло променљиве.

Типичне ране промене у равнотежи течности повезане са ниским калоријским уносом [167] биланс натријума оцењују изразито негативним током прве седмице, нарочито

првог дана (~ 30-до 60 mmol). Бенедикт је још 1915. први известио да је рана фаза гладовања повезана са повећањем уринарног излучивања натријума [166]. Ниво посматраних губитка натријума делимично се може приписати и снижавању, или одсуству дијететског узимања натријума. Опсежне накнадне студије, следећи Бенедикта, описују четири главна фактора који су у вези са престанаком узимања хране и метаболичким догађајима који следе, и који ће пратећи глад утицати на негативан биланс натријума и екстрацелуларне течности. Прво: смањење исхраном унетог натријума брзо доводи до негативног натријум баланса (пад од ~50% у току првог дана), који је независтан од мршављења [168]. Друго: генерисање кетонских структура (нпр β-хидроксибутирата) у насталој метаболичкој ацидози, кетози и кетонурији, мобилише катјонски натријум који настоји да одржи електричну неутралност [169,170]. Треће: хипоинсулинемија доводи до натриурезе кроз директне ефекте инсулина на бубрежни тубуларни транспорт натријума [170,171]. Четврто: у мањој мери постоји утицај симпатичког нервног система са активирањем ренин-ангиотензин система [172].

Главни извор губитка течности након прве недеље изведеног третмана углавном је из интрацелуларном одељка. Одговор на гладовање гојазних током ране фазе, нарочито унутар првих 7-10 дана, је и калиуреза са укупним губитком калијума од око 300 mmol [173]. Наиме, интрацелуларна гликогенолиза и протеолиза, губитком везане воде и електролита, вероватно условљавају већину уринарног губитка калијума. Поред калијума и азота, "протоплазматски губитак" током брзог мршављења такође прати и губитак фосфата, калцијума, магнезијума и мале количине натријума које се затим излучују бубрежним механизмима [173].

Комбиновани ефекти губитка гликогена, протеина и течности у великој мери чине брзу фазу 1 мршављења, у поређењу са споријим процесима у фази 2 мршављења. Брза фаза губитка тежине је феномен који је основа за безброј "лако" спроведених дијета које се промовишу.

1.8.6. Кост и мршављење

Преостала компонента, без масти је кост или обезмашћен скелет. Код мушкарца од 70 kg он износи 8,1 kg, садржи 1,9 kg протеина, углавном у облику колагена са укупним садржајем минерала од око 2,8 kg [174]. Тежина скелета се повећава код гојазних особа а ремоделирање и формирање костију је под јаким утицајем ефекта механичког оптерећења [157]. Код гојазних постменопаузних жена примећује се већа коштана маса. Потенцијални разлог може бити ароматизација андростероидима и коштано-заштитино дејство хормона естрона, који се налази у масном ткиву. Проблем

губитка коштане масе за време трајања третмана редукције телесне масе код нискокалоријских дијета је од нарочитог значаја, будући да већину третираних пацијената чине жене код којих је остеопороза могућа компликација [176].

Губитак коштане масе током губљења телесне масе треба посматрати заједно са факторима који укључују рестриктивну дијету, а то су: величина енергетског дефицита, макронутриентски профил и унос калцијума и витамина Д, дужина трајања (циклус ремоделирања костију је око 6 месеци код старијих), карактеристике индивидуе (пре, насупрот постменопаузних жена), величина масног ткива и метод процене костију. Пажљиво контролисане студије у трајању од неколико месеци показују да код добровољног губитка телесне масе нема или има јако малих промена у садржају минерала у костима целог тела када предгојазне или гојазне особе уносе адекватне количине калцијума и витамина Д.

Логична претпоставка на основу ових доступних информација је да маса скелета остаје минимално промењена за време ране фазе добровољног губитка телесне масе. Потврда ових запажања, са одговарајућим методама мерења, била би корисна код планирања будућих студија губитка телесне масе [176].

1.8.7.Телесне масти и мршављење

Изузетно мали број студија је поближе испитао енергетске промене у масном ткиву током раног периода губитка телесне масе. Ипак, можемо створити општи модел како се укупна телесна маст мења за време раног периода смањеног уноса хране [177]. Извори метаболичког горива током периода негативног енергетског баланса су гликоген, протеин и маст. Резерве гликогена се увелико троше током прве недеље када особа битно смањи енергетски унос. Рана фаза губитка протеина је релативно кратка, траје максимално неколико недеља у зависности од величине енергетске рестрикције и индивидуалних карактеристика појединца. Остатак дефицита енергетског баланса мора стога потицати од масти.

Можемо претпоставити да је удео масти у губитку телесне масе минималан током првих дана или недеља енергетске рестрикције а затим се повећава како се смањује или престаје рани губитак гликогена и протеина док се појединац приближава крају фазе 1 мршављења. Са друге стране, величина енергетске неравнотеже се такође успорава како особа губи телесну масу са смањењем енергетског расхода и адаптивним механизмима, додатно смањујући ниво продукције топлоте у мировању [178].

Масноћа се дефинише углавном као триглицериди, и односи се на енергетске резерве, али данас знамо да је масноћа дистрибуирана у масном ткиву са специфичним

регионалним својствима [179]. Са индукцијом негативног енергетског баланса и губитком телесне масе, одговарајући губитак масног ткива је врло варијабилан и варира од рапидно мобилисаног висцералног масног ткива [180] до минималног утицаја на масно ткиво у коштаној сржи [181]. Стога губитак укупне телесне масноће код рестриктивне дијете одражава укупне промене неколико регионалних одељака масног ткива. Како су ове разлике у количини губитка масноће у масном ткиву распоређене током три фазе губитка телесне тежине, још није чврсто утврђено.

1.8.8. Дијететске интервенције – Повремени режими гладовања

Калоријско ограничење (КО) је дефинисано као смањење уноса калорија испод уобичајеног узимања ad libidum без неухрањености. У принципу, дневни унос калорија подвргнут КО је ограничен на 50% до 70% од просечне исхране [182]. Неколико студија је истакло да су предности губитка телесне масе код гојазних особа, за евалуацију физичких и биохемијских маркера, након најмање 6 месеци од увођења исхране, а мало се зна о могућим ранијим изменама ових параметара [183,184,185].

Дијететска интервенција је златни стандард терапије мршављењем [186]. Главни облик ове интервенције тренутно је спровођење дневне калоријске рестрикције. Ограничење калорија је саставни део већине интервенција намењених губитку килограма. Калоријска ограничења и смањење енергетског уноса од уобичајених нивоа, представља кључни момент интервенција у многим клиничким студијама испитивања процеса мршављења. Већина предложених дијететских режима за мршављење је фокусирана на садржају енергије и саставу макроелемената [187,188]. Садржај енергије у исхрани одређује ефикасност дијететских режима. Дијете са КО смањују унос енергије за 15-60% од укупних дневних енергетских потреба. Смернице у третманима гојазности издате од стране Националног института за здравље препоручују да особе које су предгојазне или које припадају степену 1 гојазности, и које имају присутна два или више фактора ризика, би требало да смање свој енергетску унос за 500 kCal/дан [189].

Режими са уносом ниских вредности калорија са сложеним угљеним хидратима (55-60%), ниским садржајем масти (мање од 30% енергије уноса) и влакнима су дијете које имају низак гликемијски индекс. Постоји чврсти докази који указују на то да режими са уносом ниских вредности калорија могу смањити укупну телесну масу у просеку за 8% у периоду од 3-12 месеци [189,190].

На овом режиму исхране пријављени губици у телесној маси жена били су 1,5-2 kg/недељно са просечним губитком телесне масе од 20 kg за више од 12 недеља, у

поређењу са 0,4-0,5 kg/недељно са просечним губитком телесне масе од 8,5 kg за више од 20- 24 недеља на ниско-енергетским режимима исхране [191].

Повремени режими гладовања, посебно протоколи алтернативног дана гладовања (АДГ), стекли су велику популарност у протеклој деценији. Алтернативни дан гладовања подразумева конзумирање 25% енергетских потреба, наизменично са "даном уобичајеног уноса хране", када индивидуе једу по вољи [192]. Резултати ових почетних испитивања указују на то да је АДГ ефикасна у третману мршављења. Током 8-12 недеља третмана редукција у телесној маси је 5-6%, губитак висцералне масе масти се огледа у смањењу 5-7 cm у обиму струка. У АДГ режимима није примећен губитак мишићне масе код гојазних особа [193,194]. Поред ових повољних промена телесног састава, такође је примећено смањење показатеља кардиоваскуларнод ризика. Наступило је смањење липопротеина ниске густине 20-25%, концентрације триглицерида 15-30% и повећање нивоа липопоротеина високе густине. Позитивни промене су наступиле и у стабилизацији артеријског крвног притиска и профила адипокина (повећања адипонектина, а смањења лептина и резистина) [193,194]. Ова прелиминарна истраживања указују да АДГ може бити ефикасна мера за мршављење и смањење ризика за настанак кардиоваскуларних болести снижавањем триглицерида, ЦРП-а и лептина, а повећавањем вредности липопротеина високе густине и концентрације адипонектина. У стратегији одржавања за особе са пожељном телесном масом, и губитка телесне масе код гојазних особа које желе да изгубе умерену количину килограма (5-6 kg) у релативно кратком временском периоду (до 12 недеља), такође добија на значају [195].

Упоређивањем различитих хипокалоријских дијета, медитеранска исхрана је добила примат, показало се да има веће побољшање параметара осетљивости на инсулин [183].

1.8.9. Физичка активност и мршављење

Физичка активност утиче на укупну потрошњу енергије. Она доприноси величини негативног енергетског биланса, додатно вежба спречава или смањује губитак безмасне телесне масе кроз трофичке и хормоналне ефекте на скелетне мишиће и друге органе и ткива [196]. Вежба може да утиче на равнотежу [197], формирање гликогена [198] и промет протеина [199]. Програм за вежбање је често прописан као део свеобухватног програма регулисања прекомерне телесне масе и лечења гојазности.

1.8.10. Фармакотерапија гојазности

Код пацијената за ИТМ од 30 kg/m^2 или више (некада и 27 kg/m^2) уз присунте придружене ризике који прате гојазност, фармакотерапија може бити од користи као допуна рестриктивној дијети и спроведеној физичкој активности. Она доводи до енергетског дефицита кроз броје механизме, укључујући дејство на централни нервни систем када супримира апетит, ствара масу која пуни стомак и на тај начин смањује апетит, појачава термогенезу, повећава метаболизам или селективно утиче на апсорпцију масти.

Лекови који су актуелни могу се поделити на оне који делују на, и оне који не делују на централни нервни систем. Они који делују на централни нервни систем могу бити катехоламинергички агенси, серотонинергички агенси или њихова комбинација. Најчешћа нежељена дејства су сува уста, главобоља, несаница и затвор.

Катехоламинергички лекови делују повећавањем нивоа норадреналина. Аноректички агенси из породице амфетамина имају велику потенцијал за зависност и злоупотребу и не користе се у лечењу гојазности. Фентермин има мали потенцијал за изазивање зависности, али значајан утицај на артеријску тензију и не препоручује се особама чак ни са умерено повишеним крвним притиском. Фенилпропраноламин је повучен због повећене инциденце можданог удара.

Серотонинергички агенси повећавају ниво серотонина. Два лека из ове категорије фенфлурамин и дексфенфлурамин су повучени из употребе због нежељених дејстава.

Лек са комбинацијом катехоламинергичких и серотонинергичких дејстава је сибутирамин. Он је имао мали потенцијал за злоупотребу, али значајна нежељена дејства на кардиоваскуларни систем. Сибутирамин је 2010. повучен са тржишта у Европи док се у Северној Америци и даље користи [200].

Орлистат је препарат који не делује на централни нервни систем и не супримира апетит. Делује директно у гастроинтестиналном тракту и инхибира апсорпцију масти [201]. Уколико се узима с умерено хипокалоријским оброком смањује апсорпцију масти за 30%. Витамини растворљиви у мастима остају унутар физиолошких граница. Мали број пацијената имао је смањење вредности витамина Д и Е и бета каротена који су кориговани суплемантацијом [202].Нежељена дејства су од стране гастроинтестиналног тракта: масне столице, чести позиви на пражњење, флатуленција). Здравствена корист је у смањењу липопротеина ниске густине, повећању липопротеина високе гуситне, бољој контроли гликемије и смањењу крвног пристиска [201].

Одговор на фармакотерапију није присутан код свих пацијената. Код оних који имају позитиван одговор могуће је очекивати губитак тежине око 0,5 kg недељно. Већина студија која је пратила испитанике мање од 24 недеље пиказала је континуирани губитак током трајања студије. Дугорочне студије показале су да се највећи губитак постиже током првих 6 месеци терапије. Одржавање губитка телесне масе показано је годину дана и дуже уколико је лек и даље присутан. Након укидања терапије, већина пацијената добија у телесној маси.

Расположива фармакотерапија гојазности је ограничена. Повезана је с умереним (око 5%) губитком телесне масе и трендом побољшања негативних метаболичних ефеката узрокованих гојазношћу. Праћена је бројним нежељеним ефектима и нема позитиван ефекат на укупан морбидитет и морталитет [200].

1.8.11. Хируршке процедуре у лечењу гојазности

Морбидна гојазност се понекад хируршки лечи. Третман је резервисан за особе са ИТМ преко 40 kg/m^2 или преко 35 kg/m^2 уз постојање здравствених ризика [189]. Многобројне хируршке процедуре се користе да би се смањио унос или апсорпција хране која улази у гастроинтестинални тракт. Оне укључују бандажу једњака, ресекцију желуца и јејуноилеални бајпас. Ресекција желуца укључује бандажу желуца или гастропластику и гастични бајпас. Тренутно је хируршки захват избора гастрични бајпас. То је рестриктивна хирургија с малапсорпцијом.

Пре него што се разматра могућност оперативног лечења морбидно гојазне особе неопходно је да је претходно покушати интегративни програм лечења који би укључивао калоријску рестрикцију, физичку активност, промену животног стила и психотерапијску подршку. Неуспехом терапије се сматра да пацијент није успео да смањи телесну масу за трећину и телесну маст за половину, уз немогућност да се одржи било који губитак. Пре операције неопходна је процена пацијента – психолошких и медицинских компликација, психолошких и психијатријских проблема (депресија, ниско самопоуздање...) и ниво мотивације.

Постоперативно праћење укључује редовне контроле хируршког тима и дијетолога. Осим тога нопходна је и психотерапијска подршка. Прећење и подршка су доживотни [189].

Максиломандибуларна фиксација доводи до рестрикције уноса хране само на течност која се уноси на сламчицу, а која је комбинација течне хране и суплемената, да би се омогућила адекватна исхрана. Ова техника доводи до губитка у телесној маси, али

након уклањања фиксације долази до повратка телесне масе уколико, не дође до промена навика и животног стила [147].

Липосукција представља аспирацију депозита масног ткива. Ово није метода за смањење телесне масе него козметолошка, пошто је у једном акту могуће уклонити око 2,5 kg масног ткива. Као и све хируршке поцедуре може бити праћена значајним компликацијама [147].

Баријатријска хирургија се данас сматра најбољом методом за лечење патолошки гојазних болесника у случајевима када су исцрпљене све друге конвенционалне процедуре. Али и код баријатријске хирургије постоје многи недостаци – од постоперативних компликација, нутритивних дефицита до, такође, високог процента релапса [203].

2. ХИПОТЕЗЕ

1. Код младих предгојазних и гојазних жена без коморбидитета, постоје повишене вредности серумских показатеља метаболичких поремећаја и инфламације, без обзира на одсуство клиничке манифестације болести.

2. Након петомесечне примене рестриктивних калоријских режима различитог типа, доћи ће до смањења телесне масе и индекса телесне масе, али неће доће до значајне промене садржаја и дистрибуције телесне масти, као ни нормализације серумских показатеља метаболичких поремећаја и инфламације. Након десетомесечне примене истих режима, доћи ће до значајног смањења свих вредности антропометријских, метаболичких и инфламацијских параметара.

3. Након десетомесечне примене рестриктивних режима, неће бити значајне разлике између различитих режима у примени испитиваних параметара, односно сви режими ће бити једнако ефикасни.

3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Утврђивање степена гојазности и типа дистрибуције телесне масти на основу антропометријских показатеља и утврђивање вредности метаболичких и инфламацијских показатеља у серуму предгојазних и гојазних младих жена, које су без коморбидитета пре почетка дијетотерапијске интервенције;

2. Израчунавање дневних потреба и прописивање нутритивно уравнотежених индивидуалних седмодневних јеловника са планираном калоријском рестрикцијом (три типа рестрикције: смањење уноса за А) 20%, Б) 50%, или В) комбиновано – наизменично једног дана за 70%, а другог за 30% од дневних енергетских потреба), без повећања физичке активности;

3. Праћење промена антропометријских и метаболичких показатеља у току 10 месеци рестриктивног режима, према утврђеном распореду;

4. Одређивање режима који у десетомесечном периоду даје најбоље резултате према антропометријским, метаболичким и инфламацијским параметрима, као и према прихваћености од стране испитаница.

4. МЕТОДОЛОГИЈА И ДИЗАЈН ИСТРАЖИВАЊА

У истраживању је примењен модел интервентне студије.

Испитаници су биле жене, старости 20-40 година, предгојазне и гојазне, али без коморбидитета, које су биле мотивисане да учествују у истраживању и да се придржавају задатог калоријског-рестриктивног режима исхране у периоду од 10 месеци. Из студија су искључене особе које су имале клинички потврђену хипертензију, интолеранцију глукозе или дијабетес, друге ендокрине болести, кардиоваскуларне или цереброваскуларне болести, било коју малигну болест, као и оне које су на било каквој хроничној медикаментозној терапији. Испитанице нису узимале лекове за губитак тежине, снижавање липида или глукозе, биле су седетнарне или благо активне три месеца пре почетка студије, и имале су стабилну телесну масу 3 месеца пре почетка студије.

Етички одбор Војномедицинске академије је на седници одржаној 24.02.2012. год. дао сагласност за извођење овог истраживања.

На почетку истраживања било је укључено 240 испитаница, са циљем да најмање 90 заврши десетомесечно праћење. Свакој су били измерени антропометријски показатељи: телесна висина, телесна маса, дебљина кожних набора, обим струка и обим кукова, из којих су израчунати следећи показатељи: индекс телесне масе (ИТМ) по формули: телесна маса (kg)/квадрат телесне висине (m^2); садржај телесне масти (%; методом Дурнин и Вомерсли [204]) и количник обима струка и обима кукова, индекс висцералне гојазности (ИВГ) и Индекс телесне масноће (ТМИ).

Испитанице су мерене у доњем вешу на ваги са прецизношћу мерења најближе 0.1 kg. Гојазност је класификована у складу са смерницама СЗО [205, 82] Проценат телесне масти је израчунат из дебљине кожног набора на 4 тачке [204]. Антропометријске активности обавио је један искусан испитивач.

Потом, без предходног калоријског уноса од најмање 12h, у раним јутарњим сатима. Венепункцију су спровели обучени лабораторијски техничари вакум системом. Коришћене су пластичне серумске епрувете, запремине 8,5 mL, произвођача Becton Dickinson, као и пластичне епрувете EDTA, запремине 3 mL. Из узорка венске крви свакој испитаници

измерена је серумска концентрација следећих метаболичких показатеља: гликемије, гликозилованог хемоглобина, укупног холестерола, ЛДЛ- и ХДЛ холестерола и триглицерида. Измерени су коришћењем комерцијалних ензимских комплета (Roche Diagnostics, Базел, Швајцарска) на Сименс аутоаналајзеру (Dimension®, RKSL Maks, LG Dade Behring). Липопротеин ниске густине (ЛДЛ) прорачунат је преко Фриденвалдове једначине. Референтне вредности гликемије су мање од 5,9 mmol/L, гликозилованог хемоглобина мање од 6,2%, укупног холестерола мање од 5,2 mmol/L, ЛДЛ-холестерола мање од 3,5 mmol/L, ХДЛ холестерола веће од 1,5 mmol/L и триглицерида мање од 1,7 mmol/L.

ЦРП-а, као показатеља инфламације, одређен је методом турбидиметрија, PETIA (particle enhanced turbidimetric immunoassay technique) на апарату Dimension RxL Max, произвођача SIEMENS. Референтна вредност ЦРП-а је мања од 3 g/l.

Испитанице су сврстане у три групе, у свакој је примењен један од три типа дневног нутритивног уравнотеженог калоријско-рестриктивног режима и то: А) Уједначени режим са смањењем енергетског уноса за 20% у односу на потребе; Б) Уједначени режим са смањењем енергетског уноса за 50% у односу на потребе или В) Комбиновани-рестриктивни режим где се наизменично примењује различито смањење енергетског уноса – једног дана за 70% у односу на потребе, а следећег дана за 30%. Дневне енергетске потребе су за сваку испитаницу израчунавани индивидуално, према препорукама Одбора за храну и исхрану Националне академије наука Сједињених америчких држава (Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences; Dietary References Intake DRI, 2006) [206], а израђивани су недељни јеловници.

Испитанице су појединачно саветовали дијетотерапеут и нутриционисти дијететичари о начинима како да спроводе прописане режиме исхране и како да смање свој дневни унос енергије у циљу смањења телесне тежине.

Након пажљивог разматрања целокупне исхране, прописана је персонализована дијета са калоријском рестрикцијом (КР) од 700-1700 kcal / дан, у циљу постизања умереног губитка тежине. Тренутно су доступне разне дијететске опције КР. Ове ниске и умерене калоријски рестриктивне дијете су базиране на конвенционалном типу интервенције који подазумева: смањен калоријски унос и ограничен унос масти, а високог садржај сложених угљених хидрата и влакана, који треба да се заснива на повећаном уносу житарица целог зрна, поврћа и воћа [207].Предложени план исхране укључио је угљене хидрате (55-60% од укупних калорија са 14 g дијететских влакана / 1000 kcal), протеине (15-20% од укупних калорија са 1,0 g по kg телесне масе/дан), и ограничен унос масти у <30% од укупних калорија (са лимитом засићених масти на

<10% од укупних калорија и исхраном холестерола <300 mg / дан), углавном моно и полинезасићених масти [82 , 207].

КР дијете су уравнотежене у уносу микронутритијената, витамина и минерала. Није постојала посебна препорука за спровођење физичке активности, нити за њеним повећањем у односу на период пре почетка истраживања. Додатном неактивношћу је сматрано не обављање било какве врсте физичке активности на редовној основи најмање 3 пута недељно од најмање 30 min.

Учеснице су се сусреле појединачно са дијетологом и дијететичаром на почетку, а потом на 4 недеље редовно током 10 месечног праћења. Било им је омогућено да у случају жеље за ванредним прегледом посете наше саветовалиште и чешће.

Постављени циљ мршављења био је 10% у периоду од 10 месеци.

Након 4 недеље, 8 недеља, 5 месеци и 10 месеци обављена су контролна антропометријска мерења свих параметара као на почетку испитивања, а након 5 и 10 месеци и мерење наведених серумских показатеља.

4.1. ОРГАНИЗАЦИЈА И ИСТРАЖИВАЊА

Истраживање је спроведено у саветовалишту за дијетотерапију Института за хигијену Сектора за превентивну медицину Војномедицинске академије (преглед пацијената, антропометријска испитивања и израчунавања, прописивање режима, контролни прегледи) и у Институту за медицинску биохемију Војномедицинске академије (мерење концентрације серумских показатеља).

4.2. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Комплетна статистичка анализа података извршена је помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statictics 18.

Од параметара дескриптне статистике коришћени су средња вредност ± стандардна девијација (СД). Провера нормалности дистрибуције података извршена је применом Колмогоров-Смирнов теста. У зависности од резултата овог теста, статистичка значајност између група проверавана је применом анализе варијансе за понављана мерења (*post hoc* Бонферони тест) или Фридмановим тестом, у другим случајевима коришћена је анализа варијансе за независне групе (*post hoc* Такијев тест).

Поједине варијабле су представљене у виду фреквенција појединих обележја (категорија) а статистичка значајност разлика утврђена је применом χ квадрат теста.

Корелација појединих битних параметара утврђивана је применом Пирсонове корелационе анализе.

Статистички значајна разлика процењивана је на минималном нивоу $p<0,05$.

5. РЕЗУЛТАТИ

Нашу студију су започеле 232 испитанице, приближно једнак број предгојазних (114 испитаница (49,1%) је имало ИТМ од 25 kg/m^2 до 29,9 kg/m^2)) и гојазних (118 испитаница (50,9%) са ИТМ od 30-39,9 kg/m^2).

Студију је завршило 94 испитаница, од којих 52 предгојазне (55,3%) и 42 гојазне (44,7%).

Табела бр. 4. Упоредни приказ испитаница на почетку и на крају студије

Фазе студије	Број испитаница (%)				Значајност
	Укупно	Нормално ухрањене	Предгојазне	Гојазне	
Почеткак студије	94 (100,0)	0 (0,0)	52 (55,3)	42 (44,7)	$\chi^2 = 57,97$ $p < 0,001$
Крај студије	94 (100,0)	43 (45,7)	35 (37,3)	16 (17,0)	

На крају студије, у односу на почетак, применом χ^2 теста регистрован је статистички значајно већи проценат предгојазних испитаница ($p < 0,001$). Овај проценат резултат је преласка одређеног броја испитаница из групе гојазних у групу предгојазних испитаница.

4 испитанице из групе гојазних (9,5%) и 39 испитаница из групе предгојазних (75,0%) прешло је у групу нормалне ухрањености (ИТМ 18.5-24.9 kg/m^2), на крају истраживања.

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима телесне масе на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

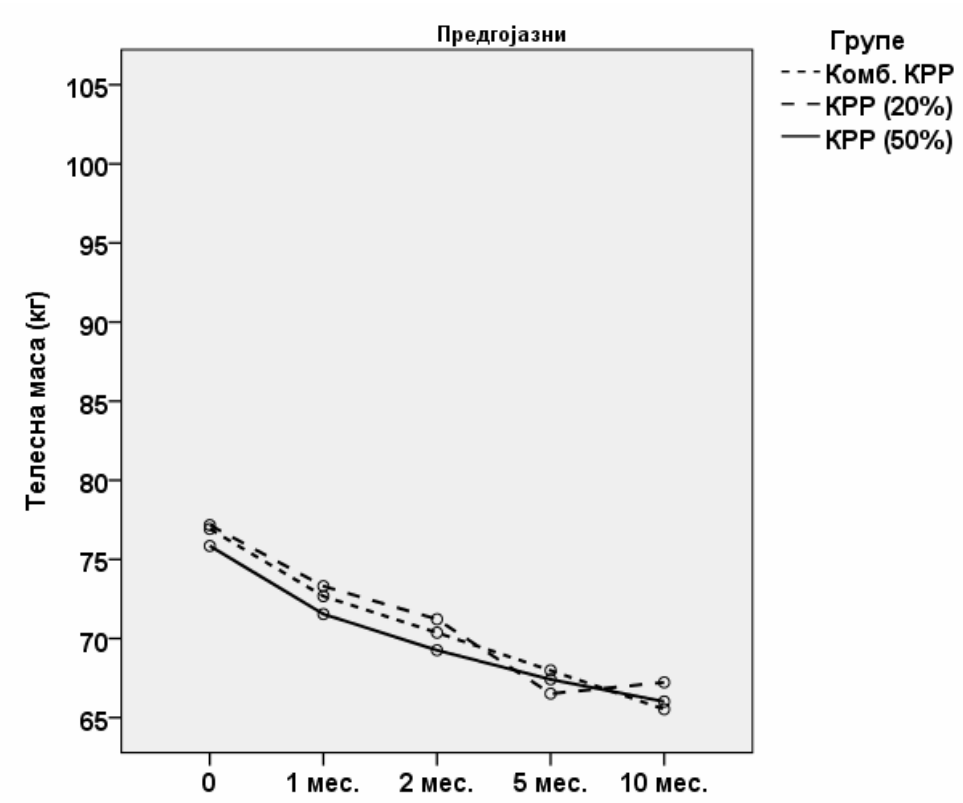
Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Предгојазне испитанице које припадају различитим калоријско рестриктивним групама се након десет месеци нису разликовале по броју редукованих килограма.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Табела 5. Кретање просечних вредности телесне масе испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

Телесна маса (kg)		Прегледи					Редукција (kg) Старт - 10 м.
		Старт	1 мес.	2 мес.	5 мес.	10 мес.	
Комб. КРР							
Предгојазне (N=16)	X SD	76,92 5,66	72,67 5,82	70,36 5,11	67,98 5,10	65,53 5,83	11,39 ± 4,51
Гојазне (N=11)	X SD	93,48 9,51	88,88 9,63	85,60 10,02	82,75 10,06	80,48 9,32	13,00 ± 3,08
КРР (20%)							
Предгојазне (N=22)	X SD	77,16 7,32	73,30 7,16	71,21 7,41	66,51 11,62	67,22 7,60	9,94 ± 2,59
Гојазне (N=14)	X SD	99,51 17,14	93,87 16,04	91,07 14,63	86,72 12,28	84,20 10,93	15,31 ± 11,65
КРР (50%)							
Предгојазне (N=14)	X SD	75,85 6,45	71,54 6,62	69,25 6,81	67,41 6,72	66,01 6,02	9,83 ± 2,34
Гојазне (N=17)	X SD	101,54 19,55	96,25 17,51	92,82 16,93	86,67 15,73	83,23 15,85	18,30 ± 12,12
Поређење између група (ANOVA)							
Предгојазне Гојазне		*p*=0,837 *p*=0,456	*p*=0,675 *p*=0,698	*p*=0,608 *p*=0,873	*p*=0,578 *p*=0,440	*p*= 0,318 *p*=0,412	



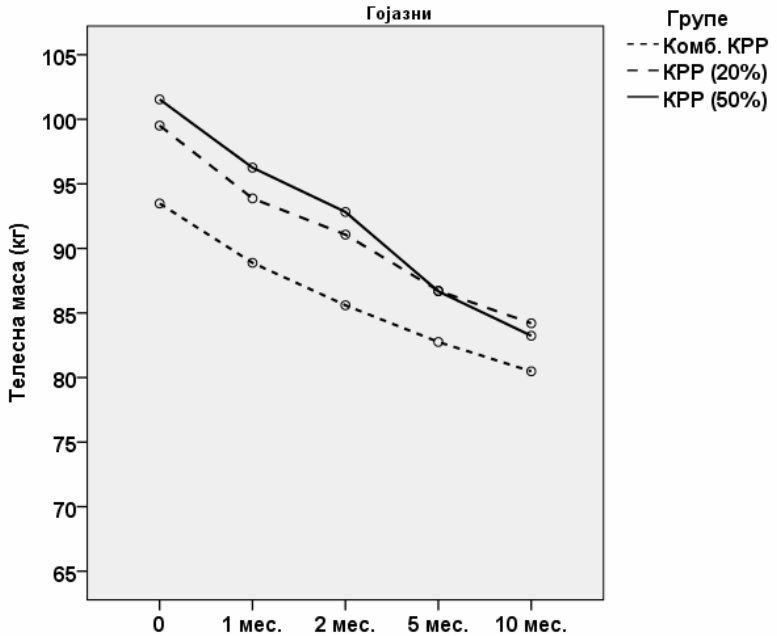
Слика 6. Кретање просечних вредности телесне масе током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

Смањење телесне масе примећује се у све три групе **предгојазних испитаница** од почетка, током и до краја трајања студије, док се групе међу собом нису разликовале.

Табела 6. Значајности разлика између просечних вредности телесне масе предгојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	1	2	5	10
Комб. КРР	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}05$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$ $p < 0{,}05$
КРР (20%)	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}05$ *n.s.*	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ *n.s.*
КРР (50%)	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}05$

Код **предгојазних испитаница** у свакој од посматраних група статистички се значајно разликују просечне вредности телесне масе на почетку и након десетомесечног трајања студије.



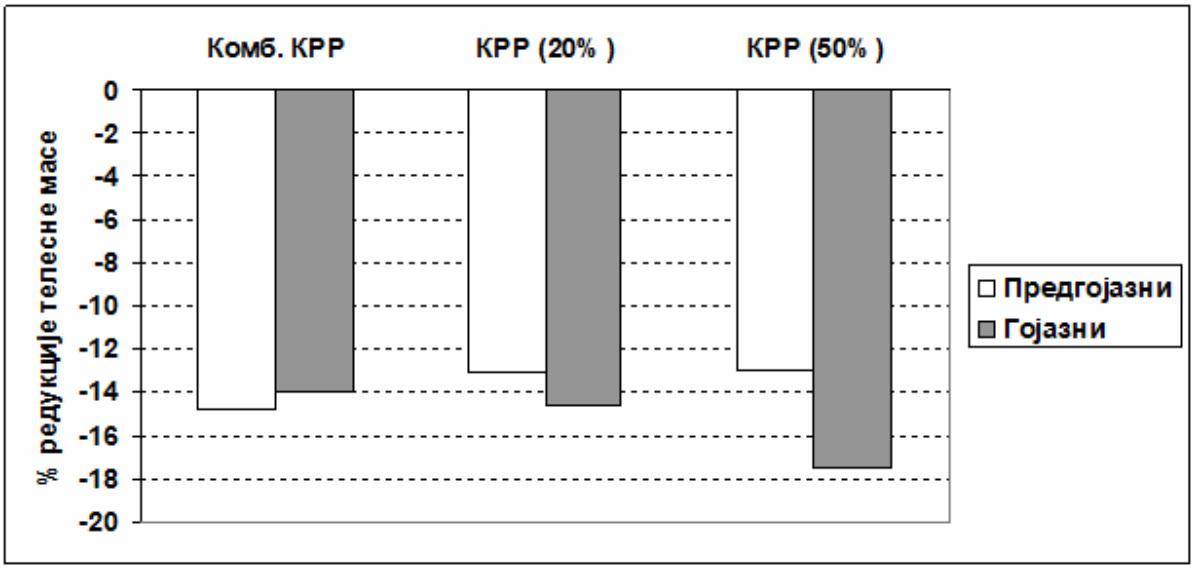
Слика 7. Кретање просечних вредности телесне масе током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница.

Смањење телесне масе примећује се у све три групе **гојазних испитаница** од почетка, током и до краја трајања студије, док се групе међу собом нису разликовале.

Табела 7. Значајности разлика између просечних вредности телесне масе гојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	1	2	5	10
Комб. КРР	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$ *n.s.*	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$
КРР (20%)	0 1 2 5	$p < 0{,}01$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$	$p < 0{,}01$ $p < 0{,}05$ *n.s.*	$p < 0{,}01$ $p < 0{,}05$ *n.s.* *n.s.*
КРР (50%)	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$ $p < 0{,}05$

Код **гојазних испитаница** у свакој од посматраних група испитаница статистички се значајно разликују просечне вредности телесне масе на почетку и након десетомесечног трајања студије.



Графикон 1. Проценат редукције телесне масе у предгојазних и гојазних испитаница на крају истраживања

Предгојазне испитанице су имале сличан процентуални губитак телесне масе на крају истраживања у све три групе.

Ово запажање се односи и на **гојазне испитанице**.

Табела 8. **Кретање просечних вредности ИТМ испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије**

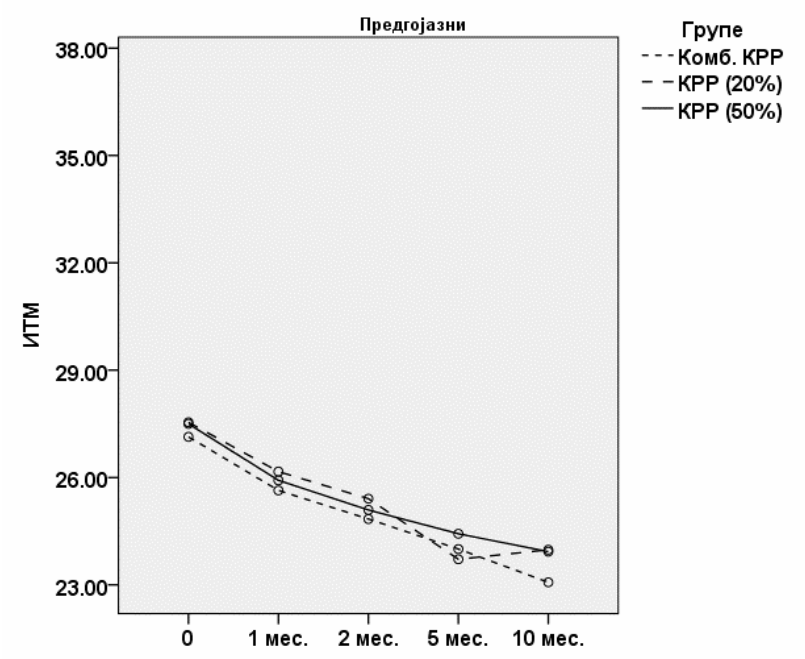
ИТМ (kg/m²)		Прегледи					Редукција Старт - 10 м.
		Старт	1 мес.	2 мес.	5 мес.	10 мес.	
Комб. КРР							
Предгојазне (N=16)	X SD	27,13 1,35	25,64 1,56	24,84 1,56	24,00 1,62	23,07 1,59	4,06 ± 1,59
Гојазне (N=11)	X SD	33,41 2,71	31,76 2,71	30,57 2,80	29,56 2,92	28,75 2,73	4,65 ± 1,11
КРР (20%)							
Предгојазне (N=22)	X SD	27,54 1,36	26,16 1,47	25,40 1,48	23,71 3,56	23,98 1,77	3,56 ± 0,94
Гојазне (N=14)	X SD	35,55 5,44	33,52 5,00	32,53 4,49	30,96 3,33	30,06 2,79	5,48 ± 4,25
КРР (50%)							
Предгојазне (N=14)	X SD	27,50 1,44	25,92 1,30	25,09 1,49	24,42 1,58	23,92 1,32	3,57 ± 0,85
Гојазне (N=17)	X SD	36,21 6,83	34,33 6,19	33,12 6,02	30,95 5,81	29,73 5,88	6,47 ± 4,23
Поређење између група (ANOVA)							
Предгојазне Гојазне		*p*=0,644 *p*=0,425	*p*=0,596 *p*=0,692	*p*=0,573 *p*=0,898	*p*=0,581 *p*=0,474	*p*=0,367 *p*=0,442	

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима индекса телесне масе на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Предгојазне испитанице које припадају различитим калоријско рестриктивним групама се након десет месеци нису разликовале по насталој промени вредности индекса телесне масе.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.



Слика 8. Кретање просечних вредности ИТМ током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

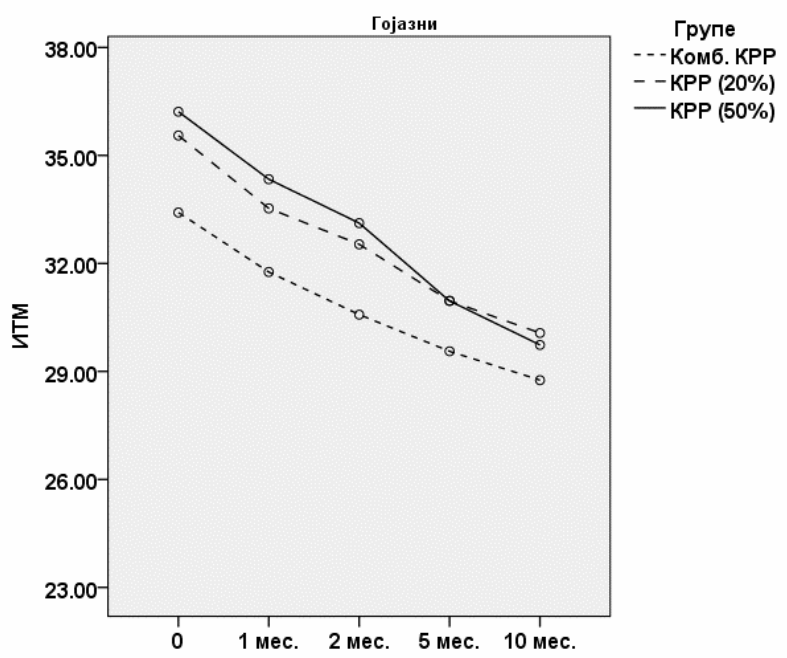
Смањење индекса телесне масе примећује се у све три групе **предгојазних испитаница** од почетка, током и до краја трајања студије, док се групе међу собом нису разликовале.

Табела 9. Значајности разлика између просечних вредности ИТМ предгојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	1	2	5	10
Комб. КРР	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}05$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$ $p < 0{,}05$
КРР (20%)	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}05$ *n.s.*	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ *n.s.*
КРР (50%)	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}05$

Код **предгојазних испитаница** у свакој од посматраних група статистички се значајно разликују просечне вредности индекса телесне масе на почетку и након десетомесечног трајања студије.

.



Слика 9. Кретање просечних вредности ИТМ током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница

Смањење индекса телесне масе примећује се у све три групе **гојазних испитаница** од почетка, током и до краја трајања студије, док се групе међу собом нису разликовале.

Табела 10. Значајности разлика између просечних вредности ИТМ гојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	1	2	5	10
Комб. КРР	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$ *n.s.*	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$
КРР (20%)	0 1 2 5	$p < 0{,}01$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$	$p < 0{,}01$ $p < 0{,}05$ *n.s.*	$p < 0{,}01$ $p < 0{,}05$ *n.s.* *n.s.*
КРР (50%)	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$ $p < 0{,}05$

Код **гојазних испитаница** у свакој од посматраних група испитаница статистички се значајно разликују просечне вредности индекса телесне масе на почетку и након десетомесечног трајања студије.

Табела 11. Кретање броја испитаница са ИТМод 30 - 39,9 kg/m^2 током десетомесечног праћења у три посматране групе

Групе	N (%) Гојазних испитаница (ИТМ 30 – 39,9 kg/m^2)				
	0	1 мес.	2. мес.	5 мес.	10 мес.
Комб. КРР	11 (40,7)	8 (29,6)	6 (22,2)	6 (22,2)	3 (11,1)*
КРР (20%)	14 (38,9)	11 (30,6)	9 (25,0)	7 (19,4)	6 (16,7)
КРР (50%)	17 (54,8)	11 (35,5)	11 (35,5)	9 (29,0)	7 (22,6)*

Групе **гојазних испитаница** са Комб. КРР и са КРР 50% су постигле статистички значајну разлику у смањењу броја испитаница са ИТМ > 30kg/m^2 на крају студије у односу на почетно мерење (* $p < 0,05$).

Табела 12. Кретање просечних вредности обима струка испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

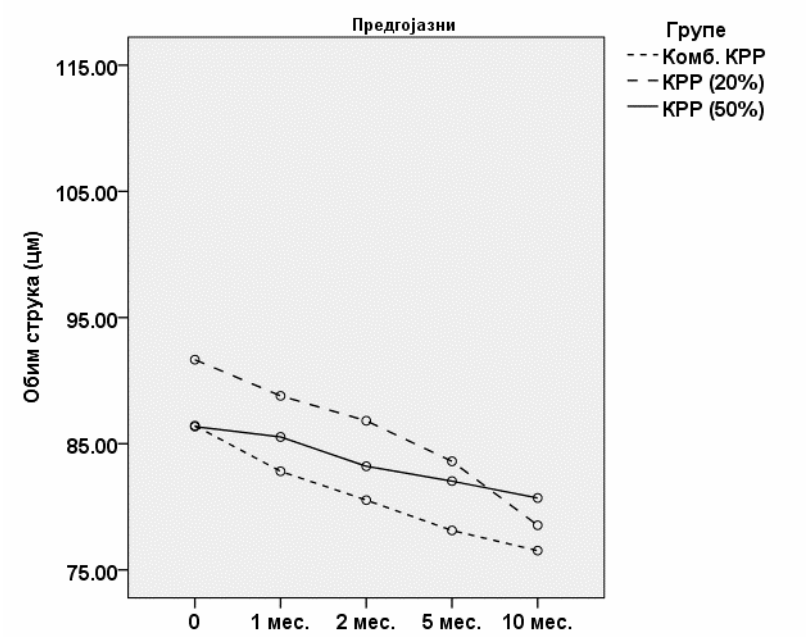
Обим струка (cm)		Прегледи					Редукција (cm) Старт - 10 м.
		Старт	1 мес.	2 мес.	5 мес.	10 мес.	
Комб. КРР							
Предгојазне (N=16)	X SD	86,43 6,81	82,81 7,40	80,53 6,86	78,12 6,81	76,52 7,36	9,90 ± 4,26
Гојазне (N=11)	X SD	100,09 10,06	94,72 9,97	92,81 9,46	89,27 8,02	88,00 7,79	12,09 ± 6,22
КРР (20%)							
Предгојазне (N=22)	X SD	91,65 8,16	88,79 8,72	86,81 8,96	83,60 7,89	78,53 17,46	13,12 ± 15,29
Гојазне (N=14)	X SD	108,25 15,21	99,37 16,46	103,14 14,28	98,10 12,64	95,67 10,99	12,57 ± 11,20
КРР (50%)							
Предгојазне (N=14)	X SD	86,35 8,05	85,53 7,79	83,21 7,74	82,03 8,04	80,70 6,81	5,65 ± 7,19
Гојазне (N=17)	X SD	110,55 18,70	105,79 16,58	102,97 16,28	95,97 13,85	92,58 15,06	17,97 ± 12,13
Поређење између група (ANOVA)							
Предгојазне Гојазне		*p*=0,063 *p*=0,226	*p*=0,148 *p*=0,292	*p*=0,275 *p*=0,516	*p*=0,058 *p*=0,309	*p*=0,146 *p*=0,253	

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима обима струка на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Предгојазне испитанице које припадају различитим калоријско рестриктивним групама се након десет месеци нису разликовале у новонасталим вредностима обима струка.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.



Слика 10. Кретање просечних вредности обима струка током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

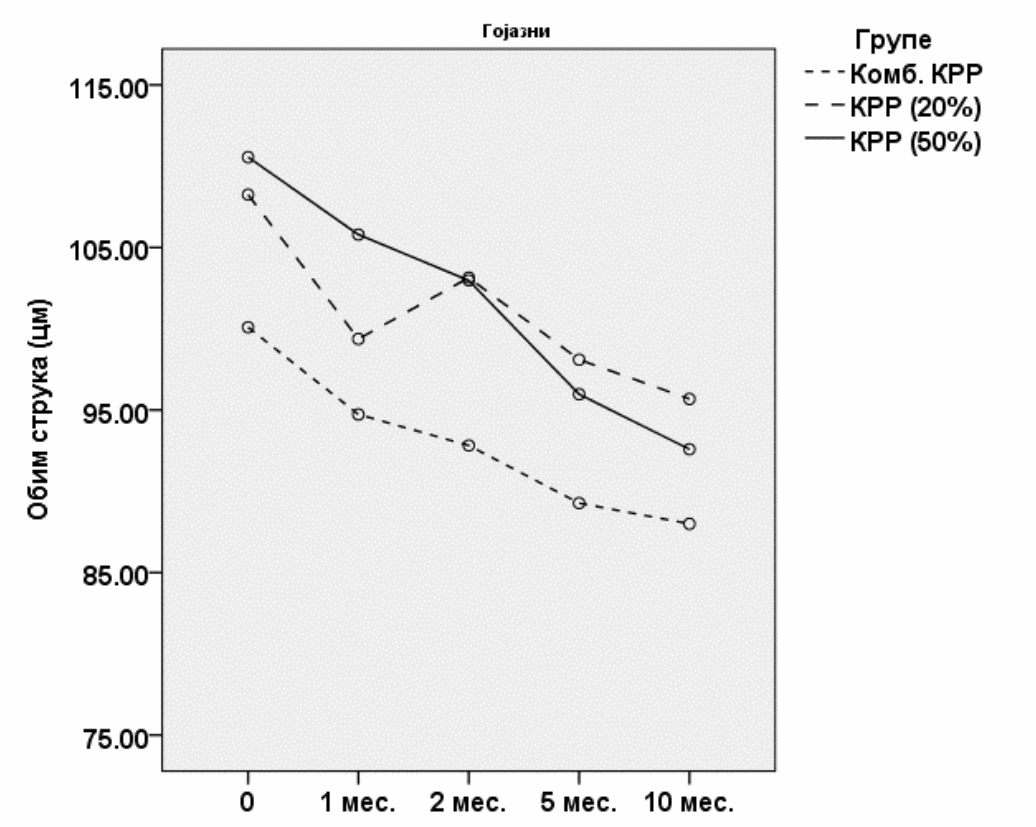
Смањење обима струка се примећује у све три групе **предгојазних испитаница** од почетка, током и до краја трајања студије, док се групе међу собом нису разликовале.

Табела 13. Значајности разлика између просечних вредности обима струка предгојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	1	2	5	10
Комб. КРР	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}05$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$ *n.s.*	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$ $p < 0{,}05$ *n.s.*
КРР (20%)	0 1 2 5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}05$ $p < 0{,}01$	$p < 0{,}01$ $p < 0{,}05$ *n.s.* *n.s.*
КРР (50%)	0 1 2 5	*n.s.*	*n.s.* *n.s.*	*n.s.* *n.s.* *n.s.*	*n.s.* $p < 0{,}001$ $p < 0{,}05$ $p < 0{,}05$

Код **предгојазних испитаница** у групи Комб.КРР и КРР (20%) статистички се значајно разликују просечне вредности обима струка на почетку и након десетомесечног трајања студије.

У групи КРР (50%) статистички значајна разлика просечне вредности обима струка настала је тек након првог месеца у поређењу са десетим месецом студије.



Слика 11. Кретање просечних вредности обима струка током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница

Смањење обима струка се примећује у све три групе **гојазних испитаница** од почетка до краја трајања студије. У групи са КРР 20% забележен је скок просечних вредности обима струка у другом месецу, али до краја студије испитанице из ове групе се изједначују са испитаницама из Комб КРР и КРР 50%, те се групе међу собом нису разликовале.

Табела 14. Значајност разлика између просечних вредности обима струка гојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	1	2	5	10
Комб. КРР	0 1 2 5	$p < 0,01$	$p < 0,01$ *n.s.*	$p < 0,01$ *n.s.* *n.s.*	$p < 0,01$ $p < 0,05$ $p < 0,05$ *n.s.*
КРР (20%)	0 1 2 5	*n.s.*	*n.s.* *n.s.*	$p < 0,01$ *n.s.* *n.s.*	$p < 0,01$ *n.s.* *n.s.* *n.s.*
КРР (50%)	0 1 2 5	$p < 0,001$	$p < 0,001$ *n.s.*	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,01$	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,01$ $p < 0,05$

Код **гојазних испитаница** у свакој од посматраних група испитаница статистички се значајно разликују просечне вредности обима струка на почетку и након десетомесечног трајања студије. У групи са КРР 20% ова значајност је била мања и наступила је у другој половини студије.

Табела 15. Кретање просечних вредности обима кукова испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

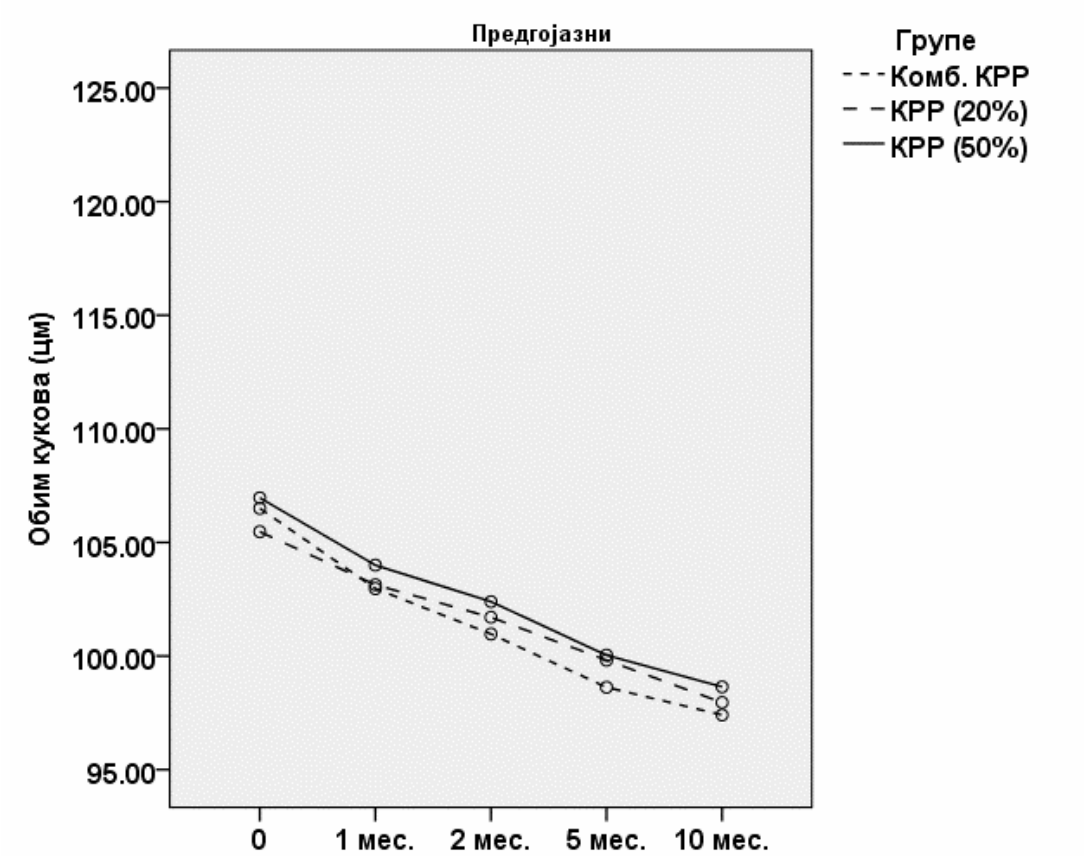
Обим кукова (cm)		Прегледи					Редукција (cm) Старт - 10 м.
		Старт	1 мес.	2 мес.	5 мес.	10 мес.	
Комб. КРР							
Предгојазне (N=16)	X SD	106,50 6,23	102,96 5,52	100,96 4,95	98,62 5,25	97,40 4,86	9,09 ± 6,23
Гојазне (N=11)	X SD	116,45 10,09	113,86 10,77	110,63 10,29	108,90 9,45	107,63 9,99	8,81 ± 3,48
КРР (20%)							
Предгојазне (N=22)	X SD	105,47 5,29	103,13 5,48	101,70 5,65	99,81 5,59	97,95 5,48	7,51 ± 3,91
Гојазне (N=14)	X SD	121,64 10,71	117,25 10,25	114,39 9,38	112,07 8,18	110,00 7,59	11,62 ± 10,04
КРР (50%)							
Предгојазне (N=14)	X SD	106,96 3,98	104,00 4,67	102,39 5,25	100,03 5,00	98,64 4,01	8,32 ± 3,60
Гојазне (N=17)	X SD	122,88 12,89	119,23 11,99	116,79 12,51	111,50 11,48	109,41 12,36	13,47 ± 10,06
Поређење између група (ANOVA)							
Предгојазне Гојазне		p=0,688 p=0,343	p=0,379 p=0,360	p=0,307 p=0,555	p=0,355 p=0,408	p=0,593 p=0,406	

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима обима кукова на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Предгојазне испитанице које припадају различитим калоријско рестриктивним групама се након десет месеци нису разликовале у новонасталим вредностима обима кукова.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.



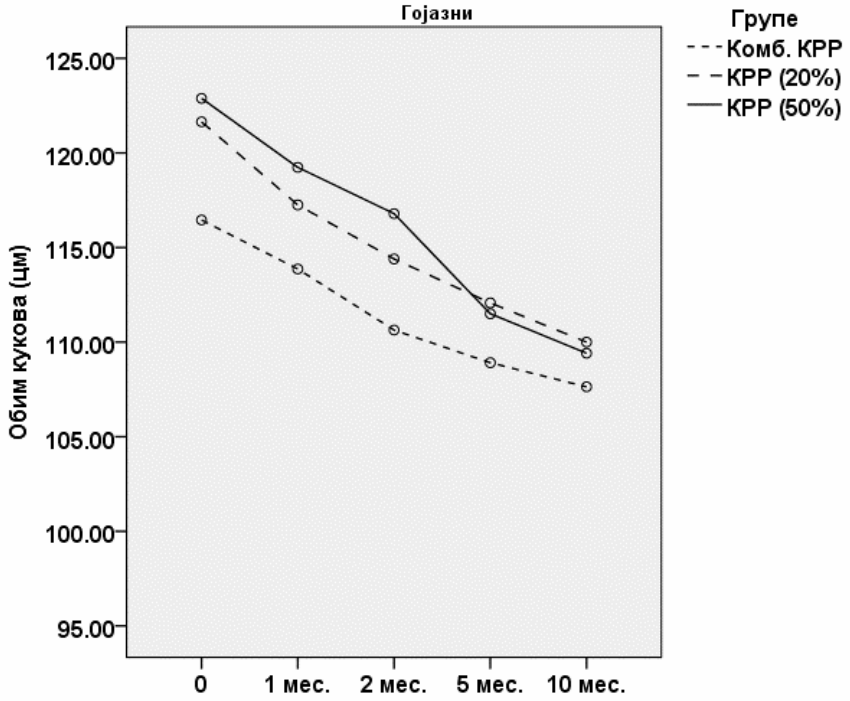
Слика 12. Кретање просечних вредности обима кукова током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

Смањење обима кукова се примећује у све три групе **предгојазних испитаница** од почетка, током и до краја трајања студије, док се групе међу собом нису разликовале.

Табела 16. Значајност разлика између просечних вредности обима кукова предгојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	1	2	5	10
Комб. КРР	0 1 2 5	$p < 0,05$	$p < 0,001$ *n.s.*	$p < 0,01$ *n.s.* *n.s.*	$p < 0,001$ $p < 0,01$ $p < 0,05$ *n.s.*
КРР (20%)	0 1 2 5	$p < 0,001$	$p < 0,001$ *n.s.*	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,05$	$p < 0,001$ $p < 0,001$ *n.s.* $p < 0,05$
КРР (50%)	0 1 2 5	$p < 0,01$	$p < 0,01$ *n.s.*	$p < 0,001$ $p < 0,01$ *n.s.*	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,01$ *n.s.*

Код **предгојазних испитаница** у свакој од посматраних група испитаница статистички се значајно разликују просечне вредности обима кукова на почетку и након десетомесечног трајања студије.



Слика 13. Кретање просечних вредности обима кукова током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница

Смањење обима кукова се примећује у све три групе **гојазних испитаница** од почетка, током и до краја трајања студије, док се групе међу собом нису разликовале.

Табела 17. Значајности разлика између просечних вредности обима кукова гојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	1	2	5	10
Комб. КРР	0 1 2 5	$p < 0,05$	$p < 0,01$ $p < 0,05$	$p < 0,01$ *n.s.* *n.s.*	$p < 0,01$ $p < 0,01$ *n.s.* *n.s.*
КРР (20%)	0 1 2 5	$p < 0,05$	*n.s.* $p < 0,001$	$p < 0,01$ $p < 0,05$ *n.s.*	$p < 0,01$ *n.s.* *n.s.* *n.s.*
КРР (50%)	0 1 2 5	$p < 0,001$	$p < 0,001$ $p < 0,05$	$p < 0,001$ $p < 0,01$ *n.s.*	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,05$ *n.s.*

Код **гојазних испитаница** у свакој од посматраних група испитаница статистички се значајно разликују просечне вредности обима кукова на почетку и након десетомесечног трајања студије.

Табела 18. Кретање просечних вредности односа ОС/ОК испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

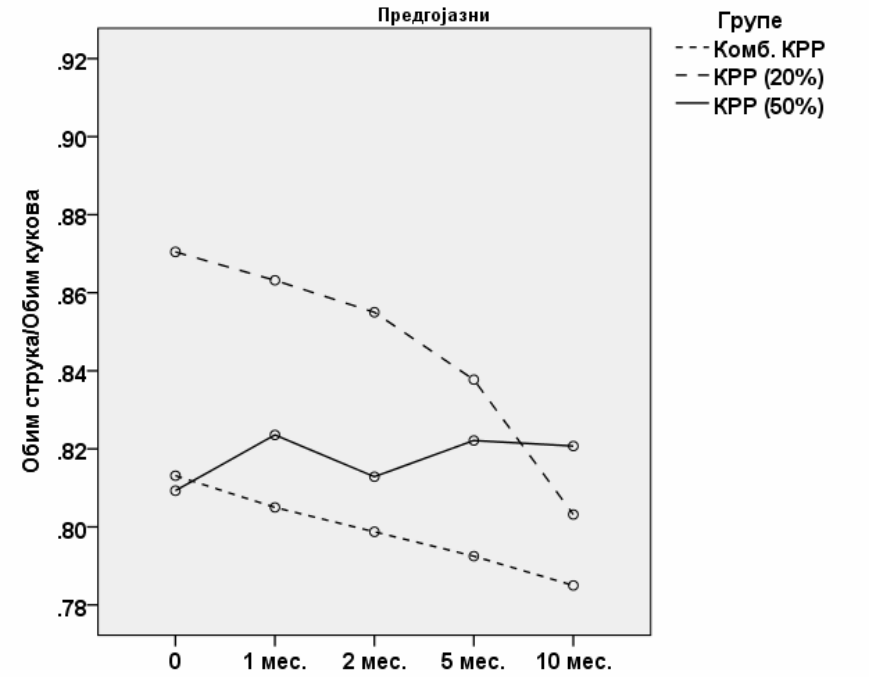
ОС/ОК		Прегледи					Редукција Старт - 10 м.
		Старт	1 мес.	2 мес.	5 мес.	10 мес.	
Комб. КРР							
Предгојазне (N=16)	X SD	0,81 0,06	0,80 0,07	0,79 0,05	0,79 0,06	0,78 0,06	0,02 ± 0,04
Гојазне (N=11)	X SD	0,86 0,06	0,83 0,05	0,84 0,04	0,82 0,04	0,82 0,04	0,03 ± 0,03
КРР (20%)							
Предгојазне (N=22)	X SD	0,87 0,08	0,86 0,08	0,85 0,08	0,83 0,07	0,80 0,17	0,06 ± 0,15
Гојазне (N=14)	X SD	0,89 0,09	0,85 0,13	0,90 0,09	0,87 0,10	0,87 0,09	0,01 ± 0,03
КРР (50%)							
Предгојазне (N=14)	X SD	0,80 0,08	0,82 0,08	0,81 0,07	0,82 0,08	0,82 0,07	0,01 ± 0,07
Гојазне (N=17)	X SD	0,89 0,08	0,88 0,08	0,88 0,08	0,86 0,08	0,84 0,08	0,05 ± 0,04
Поређење између група (ANOVA)							
Предгојазне Гојазне		p=0,053 p=0,500	p=0,245 p=0,420	p=0,504 p=0,110	p=0,052 p=0,169	p=0,139 p=0,067	

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима односа ОС/ОК на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Предгојазне испитанице које припадају различитим калоријско рестриктивним групама се након десет месеци нису разликовале у новонасталим вредностима односа ОК/ОК обима кукова.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.



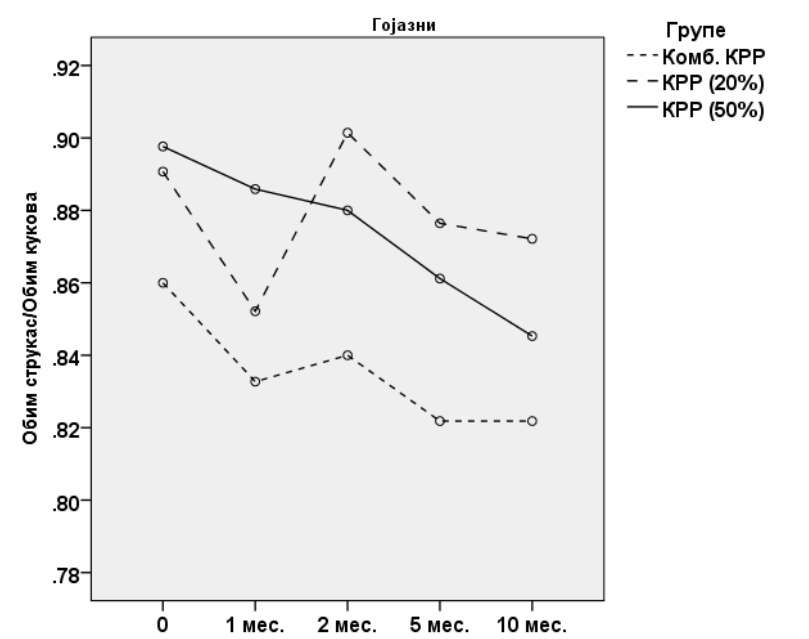
Слика 14. Кретање просечних вредности односа ОС/ОК током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

Смањење вредности односа ОС/ОК од почетка, током и до краја трајања студије се примећује у две групе **предгојазних испитаница** (Комб. КРР и КРР 20%), док група са КРР 50% бележи благ пораст вредности.

Табела 19. Значајности разлика између просечних вредности односа ОС/ОК предгојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	5 мес.
КРР (20%)	0 1 2	$p < 0,05$ *n.s.* *n.s.*

Код **предгојазних испитаница** у свакој од посматраних група испитаница није било статистички значајне разлике између просечних вредности ОС/ОК на почетку и након десетомесечног трајања студије (Комб. КРР F=1,87; КРР (50%) F=1,22). Статистичка значајност постоји само у петом месецу у групи са КРР (20%).



Слика 15. Кретање просечних вредности односа ОС/ОК током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаниц

Смањење вредности односа ОС/ОК се примећује у све три групе **гојазних испитаница** од почетка до краја трајања студије и поред скока његове вредности на двомесечној контроли у групи Комб. КРР и КРР 20%.

Табела 20. Значајности разлика између просечних вредности односа ОС/ОК гојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	1	2	5	10
Комб. КРР	0 1 2 5	*n.s.*	*n.s.* *n.s.*	*n.s.* *n.s.* $p < 0,05$	$p < 0,05$ *n.s.* $p < 0,05$ *n.s.*
КРР (50%)	0 1 2 5	$p < 0,05$	*n.s.* *n.s.*	$p < 0,01$ *n.s.* *n.s.*	$p < 0,001$ $p < 0,05$ $p < 0,05$ *n.s.*

Код **гојазних испитаница** само у групи са КРР (50%) статистички се значајно разликују просечне вредности односа ОК/ОС на почетку и након десетомесечног трајања студије. У групи са Комб. КРР статистички се значајно разлику просечне вредности односа ОК/ОС у петом месецу и на крају студије, док у групи КРР (20%) није било статистичке значајности (F=1,22).

Табела 21. Кретање просечних вредности процента телесне масти испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

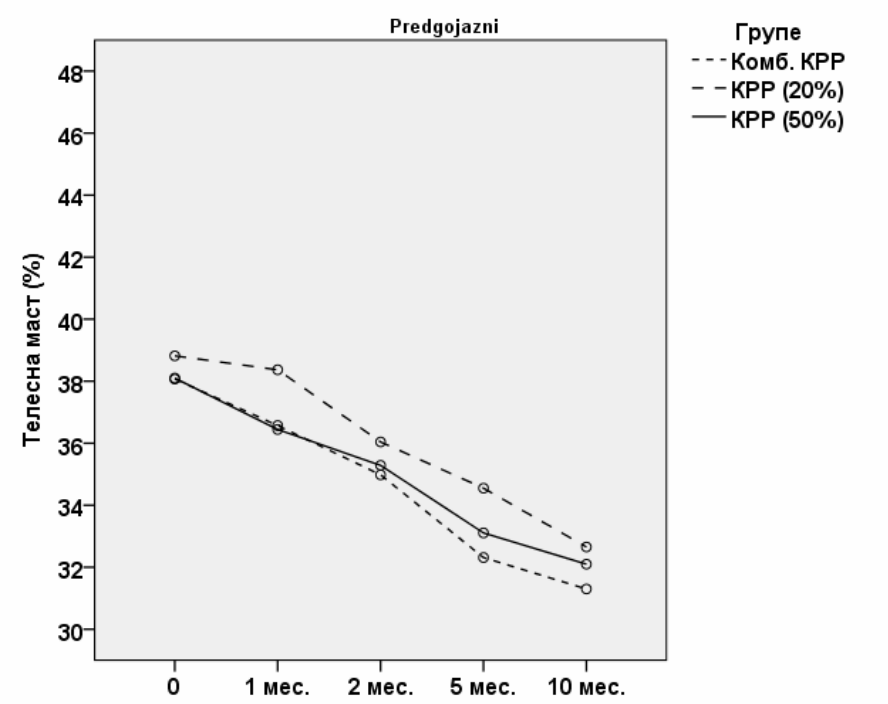
Телесна маст (%)		Прегледи					Редукција (%) Старт - 10 м.
		Старт	1 мес.	2 мес.	5 мес.	10 мес.	
Комб. КРР							
Предгојазни (N=16)	X SD	38,06 4,09	36,56 4,40	34,98 4,70	32,31 4,35	31,30 4,91	6,76 ± 4,13
Гојазни (N=11)	X SD	42,89 2,85	41,98 2,24	40,45 2,25	39,06 2,66	38,31 2,66	4,57 ± 4,30
КРР (20%)							
Предгојазни (N=22)	X SD	38,81 2,72	38,36 4,15	36,04 3,10	34,55 3,10	32,65 3,41	6,16 ± 3,01
Гојазни (N=14)	X SD	46,62 5,29	44,45 3,96	42,45 2,79	40,57 2,84	39,50 4,56	7,12 ± 7,22
КРР (50%)							
Предгојазни (N=14)	X SD	38,10 3,49	36,44 3,03	35,28 3,52	33,10 3,09	32,10 2,78	6,00 ± 3,70
Гојазни (N=17)	X SD	45,05 6,00	43,71 5,49	40,76 4,28	39,54 5,59	37,85 5,91	7,20 ± 5,07
Поређење између група (ANOVA)							
Предгојазни Гојазни		*p*=0,744 *p*=0,206	*p*=0,337 *p*=0,470	*p*=0,915 *p*=0,282	*p*=0,338 *p*=0,473	*p*=0,817 *p*=0,441	

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима процента телесне масти на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Предгојазне испитанице које припадају различитим калоријско рестриктивним групама се након десет месеци нису разликовале по новонасталим вредностима процента телесне масти.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.



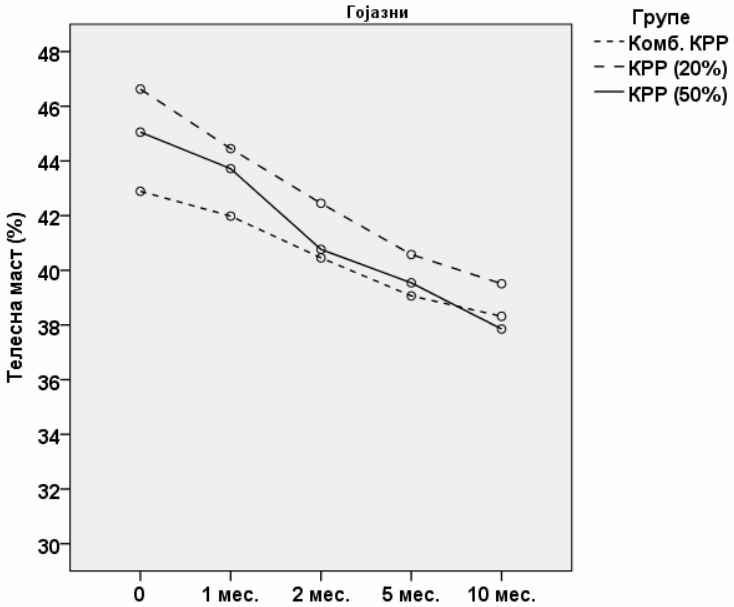
Слика 16. Кретање просечних вредности процента телесне масти током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

Смањење просечних вредности процента телесне масти се примећује у све три групе **предгојазних испитаница** од почетка, током и до краја трајања студије, док се групе међу собом нису разликовале.

Табела 22. Значајности разлика између просечних вредности процента телесне масти предгојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	1	2	5	10
Комб. КРР	0 1 2 5	$p < 0,05$	$p < 0,001$ *n.s.*	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,05$	$p < 0,001$ $p < 0,01$ $p < 0,05$ *n.s.*
КРР (20%)	0 1 2 5	*n.s.*	$p < 0,001$ $p < 0,05$	$p < 0,001$ $p < 0,01$ $p < 0,05$	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,05$
КРР (50%)	0 1 2 5	*n.s.*	$p < 0,05$ *n.s.*	$p < 0,01$ $p < 0,001$ $p < 0,01$	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ *n.s.*

Код **предгојазних испитаница** у свакој од посматраних група испитаница статистички се значајно разликују просечних вредности процента телесне на почетку и након десетомесечног трајања студије.



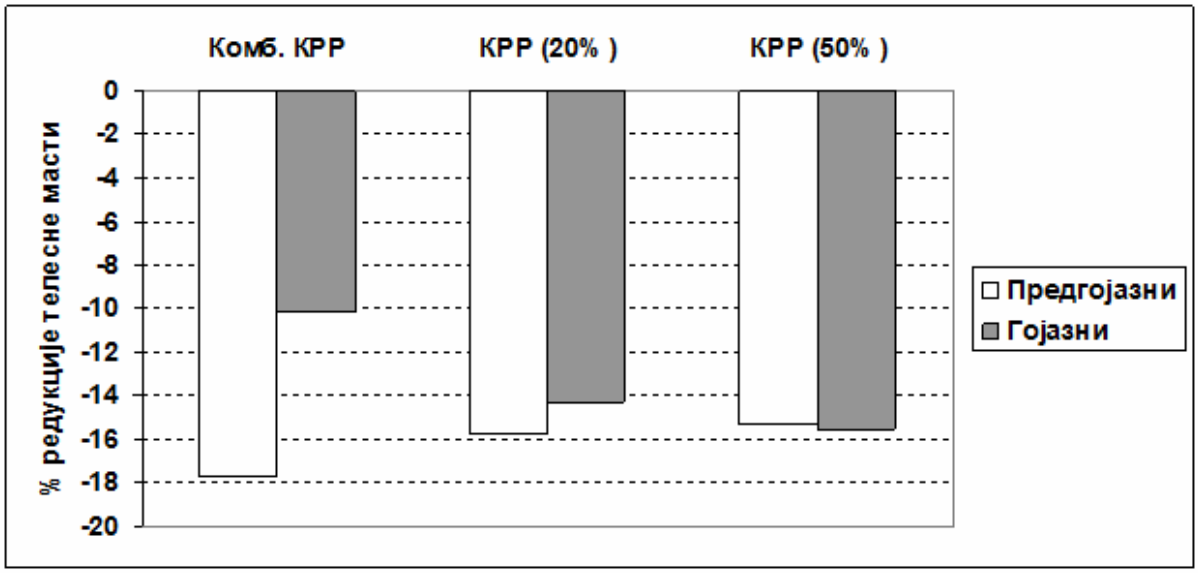
Слика 17. Кретање просечних вредности процента телесне масти током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница

Смањење просечних вредности процента телесне масти се примећује у све три групе **гојазних испитаница** од почетка, током и до краја трајања студије, док се групе међу собом нису разликовале.

Табела 23. Значајности разлика између просечних вредности процента телесне масти гојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	1	2	5	10
Комб. КРР	0 1 2 5	*n.s.*	*n.s.* *n.s.*	*n.s.* *n.s.* *n.s.*	*n.s.* $p < 0{,}01$ *n.s.* *n.s.*
КРР (20%)	0 1 2 5	*n.s.*	$p < 0{,}01$ *n.s.*	$p < 0{,}01$ $p < 0{,}05$ *n.s.*	$p < 0{,}05$ *n.s.* *n.s.* *n.s.*
КРР (50%)	0 1 2 5	*n.s.*	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}05$ *n.s.*	$p < 0{,}001$ $p < 0{,}01$ *n.s.* *n.s.*

Код **гојазних испитаница** у свакој од посматраних група испитаница статистички се значајно разликују просечних вредности процента телесне на почетку и након десетомесечног трајања студије. У групи са Комб КРР та значајност је наступила у десетом месецу у односу на први месец.



Графикон 2. Проценат редукције телесне мастии у предгојазних и гојазних испитаница на крају истраживања

Предгојазне испитанице су имале сличан процентуални губитак телесне масти на крају истраживања у све три групе.

Ово запажање се односи и на **гојазне испитанице**.

Табела 24. Кретање броја испитаница са % телесне масти > 30 током десетомесечног праћења у три посматране групе

Групе	Подгрупе	N (%) испитаница				
		0	1 мес.	2 мес.	5 мес.	10 мес.
Комб. КРР	Предгој. N=16	16 (100,0)	15 (93,8)	13 (81,3)	10 (62,5)*	8 (50,0)**
	Гојазне N=11	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)	11 (100,0)
КРР (20%)	Предгој. N=22	22 (100,0)	22 (100,0)	21 (95,5)	21 (95,5)	18 (81,8)
	Гојазне N=14	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
КРР (50%)	Предгој. N=14	14 (100,0)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	11 (78,6)
	Гојазне N=17	17 (100,0)	17 (100,0)	17 (100,0)	16 (94,1)	16 (94,1)

Број испитаница које су након спроведеног истраживања статистички значајно смањиле % телесне масти (и постигле вредности < 30 %) су у групи предгојазних - Комб. КРР (*,** $p < 0,05$; $p < 0,01$ у односу на почетне вредности).

Tabela 25. Кретање броја испитаница са ОС > 80 cm током десетомесечног праћења у три посматране групе

Групе	Подгрупе	N (%) испитаника				
		0	1 мес.	2 мес.	5 мес.	10 мес.
Комб. КРР	Предгојазне N=16 Гојазне N=11	13 (81,3) 10 (90,9)	10 (62,5) 10 (90,9)	8 (50,0) 10 (90,9)	4 (25,0)** 10 (90,9)	3 (18,8)*** 9 (81,8)
КРР (20%)	Предгојазне N=22 Гојазне N=14	20 (90,9) 14 (100,0)	19 (86,4) 13 (92,9)	18 (81,8) 14 (100,0)	16 (72,7) 14 (100,0)	12 (54,5)* 13 (92,9)
КРР (50%)	Предгојазне N=14 Гојазне N=17	12 (85,7) 17 (100,0)	9 (64,3) 17 (100,0)	9 (64,3) 17 (100,0)	8 (57,1) 14 (82,4)	6 (42,9)* 13 (76,5)

Број испитаница које су након спроведеног истраживања статистички значајно смањиле ОС (на вредности < 80 cm) су најбројније у групи предгојазних - Комб. КРР, а потом и у преостале две предгојазне групе (*,**,*** $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ у односу на почетне вредности).

Табела 26 . Корелације између % телесне масти ИТМ, ОС односа ОС/ОК и телесне масе предгојазних и гојазних испитаница у све три посматране групе на почетку студије

% Телесне масти		**ИТМ**	**ОС**	**ОС/ОК**	**ТМ**
Комб. КРР	**r**	.528	.618	.486	.500
	p	.005	.001	.010	.008
КРР 20%	**r**	.851	.743	.186	.850
	p	.000	.000	.278	.000
КРР 50%	**r**	.811	.743	.470	.760
	p	.000	.000	.008	.000

На почетку студије % телесне масти је у значајној корелацији са ИТМ, ОС, односом ОС/ОК и телесном масом предгојазних и гојазних испитаница у све три посматране групе КРР, сем корелације између % телесне масти и односа ОС/ОК која је изостала у групи КРР 20%.

Табела 27. Корелације између % телесне масти ИТМ, ОС односа ОС/ОК и телесне емасе предгојазних и гојазних испитаница у све три посматране групе на крају студије

% Телесне масти		ИТМ	ОС	ОС/ОК	ТМ
Комб. КРР	**r**	0.774	0.790	0.530	0.738
	p	0.000	0.000	0.004	0.000
КРР 20%	**r**	.798	.533	.205	.724
	p	.000	.001	.230	.000
КРР 50%	**r**	.910	.818	.377	.853
	p	.000	.000	.036	.000

На крају студије % телесне масти остаје је у значајној корелацији са ИТМ, ОС, односом ОС/ОК и телесном масом предгојазних и гојазних испитаница у све три посматране групе КРР, сем корелације између % телесне масти и односа ОС/ОК која је изостала у групи КРР 20%, као и на почетку истраживања.

Табела 28. Корелације између ИТМ, ИВГ и ТМИ предгојазних и гојазних испитаница у на почетку студије

Почетак студије		Индекс висцералне гојазности **(ИВГ)**	Индекс телесне масноће **(ТМИ)**
Предгојазне **ИТМ**	**r**	.032	.341
	p	.821	.014
Гојазне **ИТМ**	**r**	.004	.869
	p	.980	.000

На почетку студије ИТМ је у значајној корелацији са Индексом телесне масноће (ТМИ), али не и Индексом висцералне гојазности (ИВГ). Наглашено боља корелација између ИТМ и ТМИ је у групи гојазних пацијената.

Табела 29. Корелације између ИТМ, ИВГ и ТМИ предгојазних и гојазних испитаница у на крају студије

Крај студије		Индекс висцералне гојазности **(ИВГ)**	Индекс телесне масноће **(ТМИ)**
Предгојазне **ИТМ**	**r**	.249	.465
	p	.075	.001
Гојазне **ИТМ**	**r**	-.019	.838
	p	.907	.000

На крају студије ИТМ остаје у значајној корелацији са Индексом телесне масноће (ТМИ), док корелација са ИВГ и даље изостаје. Наглашено боља корелација између ИТМ и ТМИ је у групи гојазних пацијената и на крају студије..

Табела 30. Кретање просечних вредности концентрација глукозе у крви испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

Глукоза (mmol/L)		Прегледи			Редукција (%)
		Старт	5 мес.	10 мес.	Старт - 10 м.
Комб. КРР					
Предгојазне (N=16)	X SD	4,63 0,76	4,55 0,33	4,55 0,37	0,22 ± 15,19
Гојазне (N=11)	X SD	4,52 0,37	4,65 0,33	4,57 0,31	+1,59 ± 10,19
КРР (20%)					
Предгојазне (N=22)	X SD	4,73 0,46	4,58 0,37	4,58 0,33	2,43 ± 8,93
Гојазне (N=14)	X SD	4,93 0,66	5,05 0,68	4,77 0,54	2,29 ± 11,69
КРР (50%)					
Предгојазне (N=14)	X SD	4,70 0,63	4,56 0,58	4,50 0,46	3,31 ± 10,80
Гојазне (N=17)	X SD	4,60 1,06	4,69 0,62	4,47 0,29	2,31 ± 23,50
Поређење између група (ANOVA)					
Предгојазне Гојазне		*p*=0,894 *p*=0,384	*p*=0,924 *p*=0,988	*p*=0,883 *p*=0,822	

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима концентрација глукозе на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

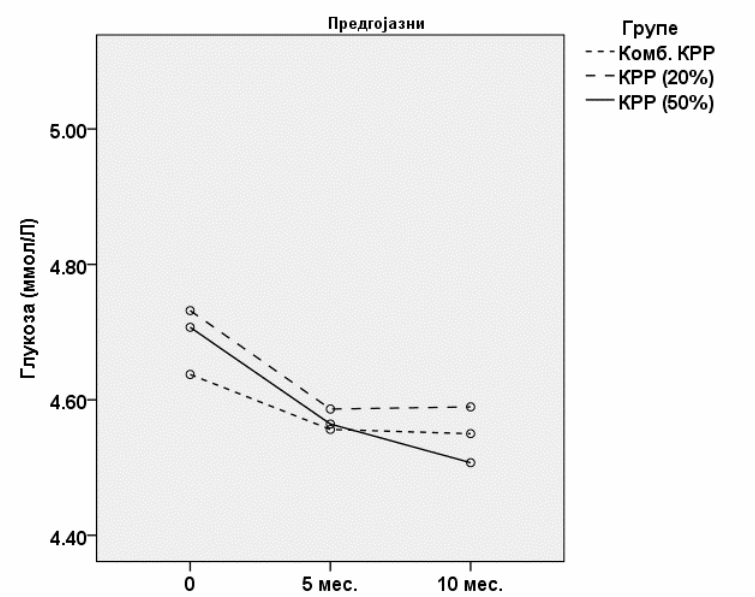
Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Предгојазне испитанице које припадају различитим калоријско рестриктивним групама се након десет месеци нису разликовале по вредностима концентрација глукозе у крви.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

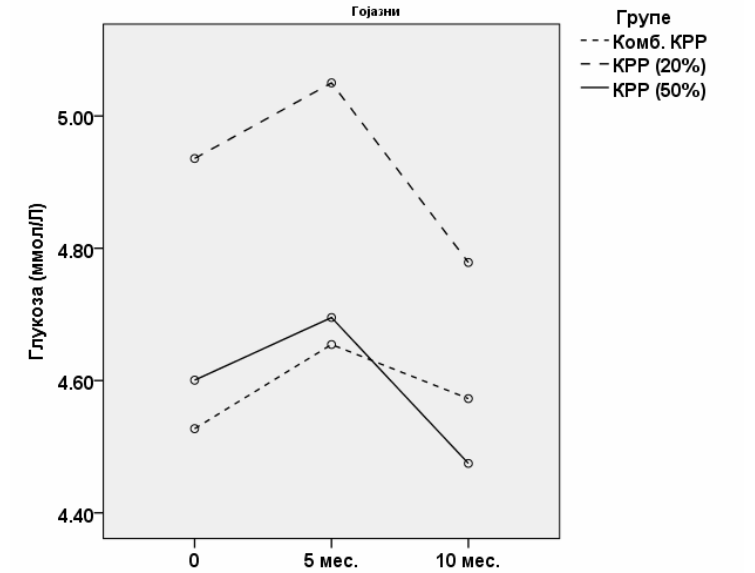
Код **предгојазних испитаница** статистички значајна разлика просечне вредности глукозе у крви није постојала ни у једној посматраној групи у периоду између мерења (Комб. КРР F=0,08; КРР (20%) F=2,05; КРР (50%) F=0,96

Такође и код **гојазних испитаница** статистички значајна разлика просечне вредности глукозе у крви није постојала ни у једној посматраној групи током десетомесечног истраживања. Комб. КРР F=1,31; КРР (20%) F=1,01; КРР (50%) F=1,62.



Слика 18. Кретање просечних вредности концентрација глукозе у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

Смањење просечних вредности концентрација глукозе у крви се примећује у све три посматране групе **предгојазних испитаница** од почетка до 5 месеца истраживања, али без статистичке значајности. Потом, у другој половини студије вредности глукозе у крви су у КРР (50%) наставиле пад, док су друге две групе задржале постигнуте вредности из 5. месеца студије и на крају 10. месеца.



Слика 19. Кретање просечних вредности концентрација глукозе у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница

Пораст просечних вредности концентрација глукозе у крви се примећује у свим посматраним групама **гојазних испитаница** од почетка до 5 месеца истраживања. Потом, у другој половини студије вредности глукозе бележе пад до десетог месеца. У КРР (20%) и КРР (50%) пад вредности концентрација глукозе постиже ниже вредности од почетних, али без статистичке значајности. Изузетак је Комб. ККР.

Табела 31. Кретање просечних вредности концентрација ХбА1с у крви испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

ХбА1ц (%)		Прегледи			Редукција (%)
		Старт	5 мес.	10 мес.	Старт - 10 м.
Комб. КРР					
Предгојазне (N=16)	X SD	5,32 0,38	5,30 0,38	5,22 0,37	1,67 ± 6,38
Гојазне (N=11)	X SD	5,48 0,24	5,38 0,22	5,00 0,74	8,53 ± 13,98
КРР (20%)					
Предгојазне (N=22)	X SD	5,45 0,41	5,29 0,31	5,29 0,26	2,56 ± 7,19
Гојазне (N=14)	X SD	5,52 0,37	5,38 0,31	5,29 0,29	3,94 ± 5,37
КРР (50%)					
Предгојазне (N=14)	X SD	5,58 0,48	5,56 0,49	5,43 0,26	2,22 ± 7,20
Гојазне (N=17)	X SD	5,73 0,43	5,18 1,07	5,00 0,60	12,79 ± 8,71
Поређење између група (ANOVA)					
Предгојазне Гојазне		*p*=0,255 *p*=0,156	*p*=0,276 *p*=0,044	*p*=0,882 ***p*=0,044**	

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима концентрација ХбА1с на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

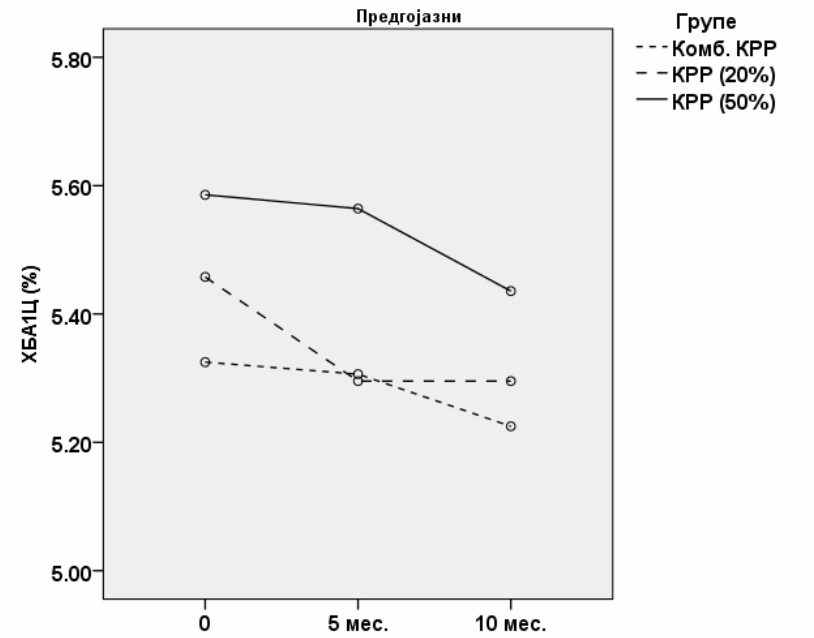
Гојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима концентрација ХбА1с на почетку истраживања и након пет месеци. На крају посматраног периода уочава се статистички значајна мања просечна вредност концентрација ХбА1с у крви групе са КРР (20%) у односу на КРР 50% ($p < 0,05$).

Табела 32. Значајности разлика између просечних вредности концентрација ХбА1ц у крви предгојазних и гојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	Месеци	5	10
КРР (20%) Предгојазне	0 5	$p < 0,05$	n.s. *n.s.*
Комб. КРР Гојазне	0 5	$p < 0,05$	n.s. *n.s.*
КРР (50%) Гојазне	0 5	$p < 0,05$	$p < 0,001$

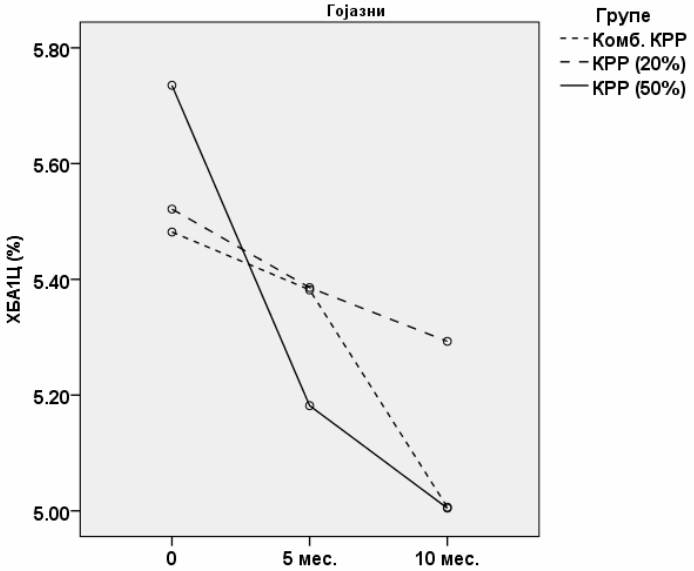
Код **предгојазних испитаница** у групи са КРР (20%), у 5. месецу дошло је до статистички значајног смањења просечних вредности концентрација **ХбА1ц** у крви у односу на почетно мерење. Групе са Комб. КРР и КРР (50%) нису забележиле статистички значајне промене (Комб. КРР F= 0,67; КРР (50%) F=1,38).

Код **гојазних испитаница** у групи са Комб. КРР статистички значајно смањење просечних вредности концентрација **ХбА1ц** у крви наступила је у 5. месецу истраживања у односу на почетно мерење. Група са КРР (50%) забележила је статистички значајне промене у 5. и 10. месецу студије у односу на почетне вредности, а КРР (20%) није постигла,током десетомесечног праћења, статистички значајне промене (F=3,81).



Слика 20. Кретање просечних вредности концентрација ХбА1с у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

Смањење просечних вредности концентрација ХбА1с у крви се примећује у све три посматране групи **предгојазних испитаница** од почетка, током и до краја истраживања, с тим да је у Комб. КРР и КРР 50% оно без статистичке значајности.



Слика 21. Кретање просечних вредности концентрација ХбА1с у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница

Смањење просечних вредности концентрација ХбА1с у крви се примећује у све три посматране групи **гојазних испитаница** од почетка, током и до краја истраживања, али је у КРР 20% изостала статистичка значајност.

Табела 33. Кретање просечних вредности концентрација триглицерида у крви испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

Триглицериди (mmol/L)		Прегледи			Редукција (%)
		Старт	5 мес.	10 мес.	Старт - 10 м.
Комб. КРР					
Предгојазне (N=16)	X SD	1,30 0,91	1,09 0,70	0,83 0,30	25,60 ± 25,40
Гојазне (N=11)	X SD	1,20 0,55	0,91 0,38	0,87 0,46	25,10 ± 35,34
КРР (20%)					
Предгојазне (N=22)	X SD	1,13 0,49	0,83 0,37	0,95 0,96	8,58 ± 74,90
Гојазне (N=14)	X SD	0,98 0,28	0,89 0,27	0,89 0,42	6,81 ± 36,26
КРР (50%)					
Предгојазне (N=14)	X SD	1,13 0,51	0,86 0,35	0,76 0,47	29,08 ± 33,98
Гојазне (N=17)	X SD	1,35 0,78	1,29 0,48	0,90 0,36	34,67 ± 15,39
Поређење између група (ANOVA)					
Предгојазне Гојазне		*p*=0,694 *p*=0,249	*p*=0,893 *p*=0,558	*p*=0,623 *p*=0,339	

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима концентрација триглицерида на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

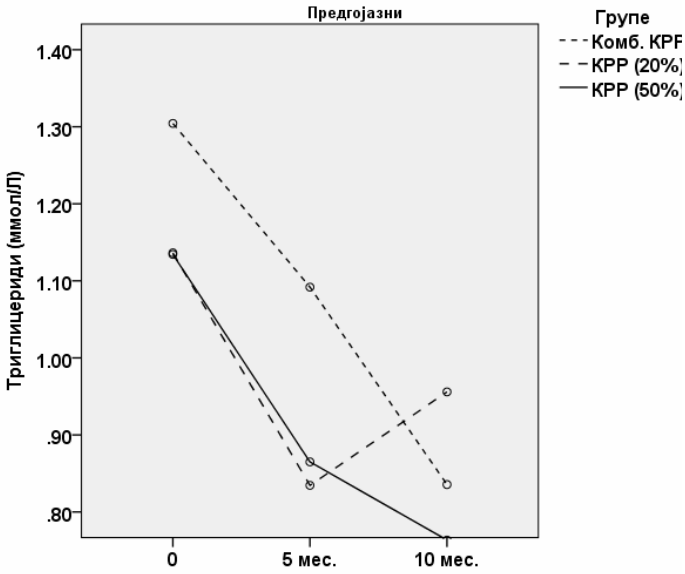
Предгојазне испитанице које припадају различитим калоријско рестриктивним групама се након десет месеци нису разликовале по вредностима концентрација триглицерида у крви.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Табела 34. Значајности разлика између просечних вредности концентрација триглицерида у крви предгојазних и гојазних испитаница у различитим терминима мерења

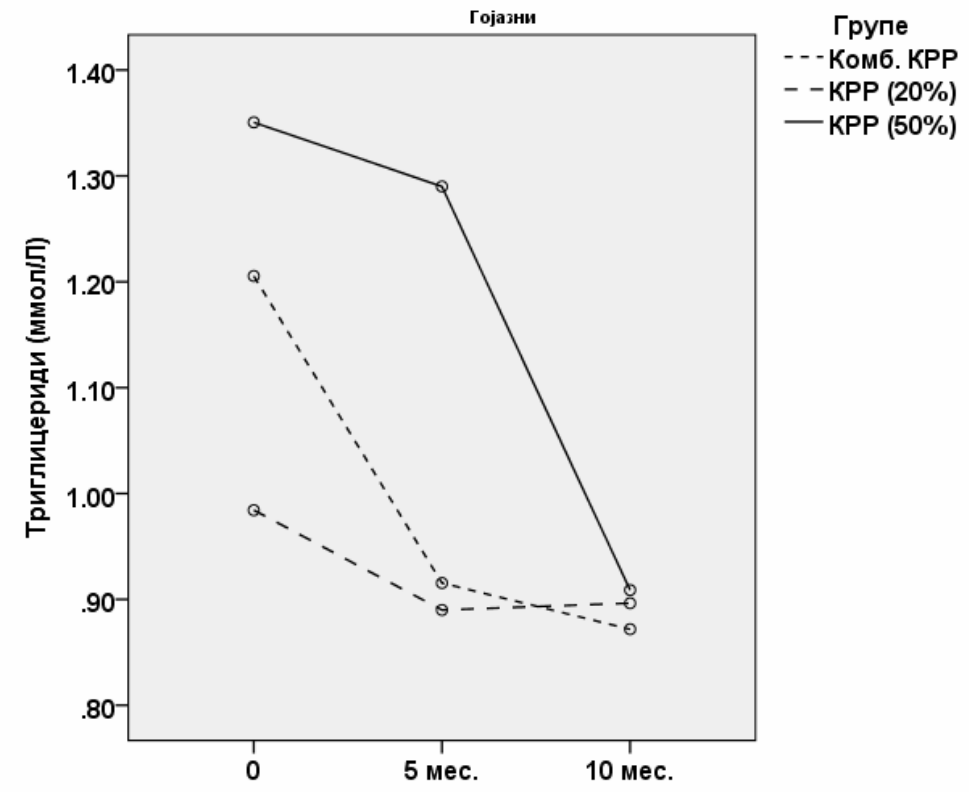
Групе	Месеци	5. мес.	10. мес.
Предгојазне			
КРР (20%)	0 5	***p* < 0,01**	*n.s.* *n.s.*
Гојазне			
КРР (50%)	0 5	*n.s.*	*n.s.* ***p* < 0,01**

Код **предгојазних испитаница** у групи са КРР 20% статистички значајно смањење просечних вредности концентрација триглицерида у крви наступило је у 5. месецу истраживања. Преостале две групе нису забележиле статистички значајне промене (Комб. КРР F=3,34; КРР (50%) F=3,52). Код **гојазних испитаница** у групи са КРР 50% статистички значајно смањење просечних вредности концентрација триглицерида у крви наступило је у 10. месецу истраживања, а преостале две групе нису забележиле статистички значајне промене током студије (Комб. КРР F= 3,11; КРР (20%) F=0,96).



Слика 22. Кретање просечних вредности концентрација триглицерида у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

Смањење просечних вредности концентрација триглицерида у крви се примећује у све три групе **предгојазних испитаница** од почетка, током и до краја трајања студије, сем у групи КРР (20%) у којој је у другој половини истраживања наступио скок просечних вредности триглицерида. Само у групи са КРР 20% наступило је статистички значајно смањење просечних вредности концентрација триглицерида у крви.



Слика 24. Кретање просечних вредности концентрација триглицерида у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница

Смањење просечних вредности концентрација триглицерида у крви се примећује у све три групе **гојазних испитаница** од почетка, током и до краја трајања студије, сем у групи КРР (20%) у којој је у другој половини истраживања, као и у предгојазних испитаница, наступио лак скок просечних вредности триглицерида. Само у групи са КРР 50% наступило је статистички значајно смањење просечних вредности концентрација триглицерида у крви.

Табела 35. Кретање просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

Укупни холестерол (mmol/L)		Прегледи			Редукција (%) Старт - 10 м.
		Старт	5 мес.	10 мес.	
Комб. КРР					
Предгојазне (N=16)	X SD	5,16 1,21	4,91 1,17	4,87 0,98	4,59 ± 8,50
Гојазне (N=11)	X SD	4,98 0,89	4,66 0,78	4,66 0,90	6,16 ± 9,63
КРР (20%)					
Предгојазне (N=22)	X SD	5,02 1,15	4,65 1,04	4,72 0,97	4,82 ± 12,21
Гојазне (N=14)	X SD	5,05 0,88	4,90 1,03	4,91 1,06	3,05 ± 10,76
КРР (50%)					
Предгојазне (N=14)	X SD	4,98 1,09	5,05 1,25	5,11 1,18	+2,99 ± 10,15
Гојазне (N=17)	X SD	4,97 0,77	4,99 0,74	4,82 0,96	1,85 ± 18,67
Поређење између група (ANOVA)					
Предгојазне Гојазне		*p*=0,901 *p*=0,958	*p*=0,105 *p*=0,332	*p*=0,081 *p*=0,786	

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима концентрација укупног холестерола на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Предгојазне испитанице које припадају различитим калоријско рестриктивним групама се након десет месеци нису разликовале по вредностима концентрација укупног холестерола у крви.

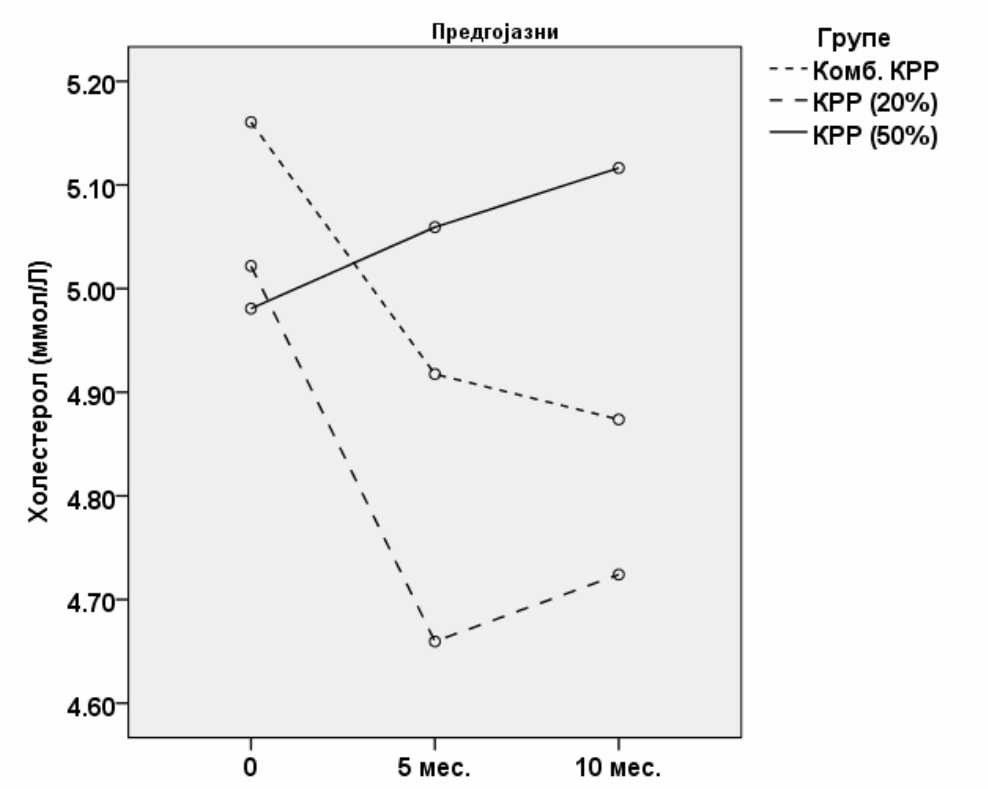
Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Табела 36. Значајности разлика између просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви предгојазних и гојазних испитаница у различитим терминима мерења

Групе	**Месеци**	**5. мес.**	**10. мес.**
Предгојазне			
Комб. КРР	0 5	***p* < 0,05**	*n.s.* *n.s.*

Код **предгојазних испитаница** у групи са Комб. КРР статистички значајно смањење просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви наступила је у 5. месецу истраживања. Преостале две групе нису забележиле статистички значајне промене (КРР (20%) F=2,44; КРР (50%) F=1,19).

Код **гојазних испитаница** статистичка значајност у промени просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви није постојала ни у једној посматраној групи (Комб. КРР F= 2,41; КРР (20%) F=0,52; КРР (50%) F=0,48).

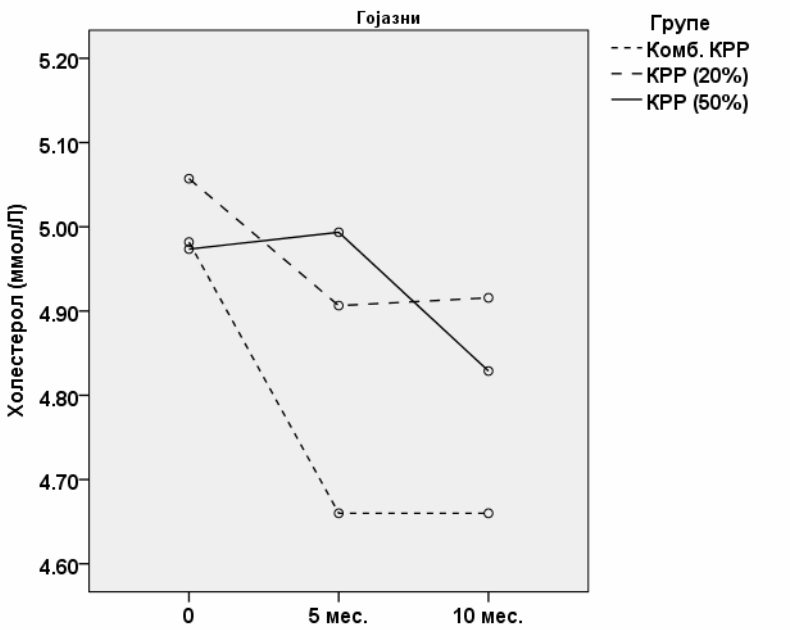


Слика 24. Кретање просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

Смањење просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви се примећује у групи Комб. КРР и КРР (20%) **предгојазних испитаница** од почетка до 5 месеца истраживања. Потом, у другој половини студије, у истим групама, вредности укупног холестерола биле су више, али нису постигле почетне вредности.

У групи КРР (50%) забележен је пораст вредности концентрација укупног холестерола у крви током и до краја трајања студије. Само у групи са Комб. КРР наступило је статистички значајно смањење просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви.

Смањење просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви се примећује у групи Комб. КРР и КРР (20%) **гојазних испитаница** од почетка до 5 месеца истраживања. Потом, у другој половини студије вредности укупног холестерола биле су више (КРР (20%)), или једнаке (Комб. КРР), али нису достигле почетне вредности.



Слика 25. Кретање просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница

У групи КРР (50%) забележен је пораст вредности концентрација укупног холестерола у крви од почетка до 5 месеца истраживања, а потом наступа пад вредности до краја трајања студије. Статистичке значајности су изостале.

Табела 37. Кретање просечних вредности концентрација ЛДЛ холестерола у крви испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

ЛДЛ холестерол (mmol/L)		Прегледи			Редукција (%)
		Старт	5 мес.	10 мес.	Старт - 10 м.
Комб. КРР					
Предгојазне (N=16)	X SD	3,22 0,93	3,02 0,89	2,85 0,75	9,96 ± 13,13
Гојазне (N=11)	X SD	3,16 0,69	3,04 0,66	2,96 0,74	6,66 ± 9,65
КРР (20%)					
Предгојазне (N=22)	X SD	3,32 0,79	2,87 0,87	2,85 0,77	13,37 ± 15,52
Гојазне (N=14)	X SD	3,23 0,71	3,06 0,85	3,20 0,94	0,55 ± 20,96
КРР (50%)					
Предгојазне (N=14)	X SD	3,14 0,98	3,21 1,11	3,22 1,08	+2,28 ± 13,78
Гојазне (N=17)	X SD	3,17 0,72	3,21 0,76	3,11 0,87	0,82 ± 29,06
Поређење између група (ANOVA)					
Предгојазне Гојазне		*p*=0,831 *p*=0,963	***p*=0,021** *p*=0,523	***p*=0,008** *p*=0,817	

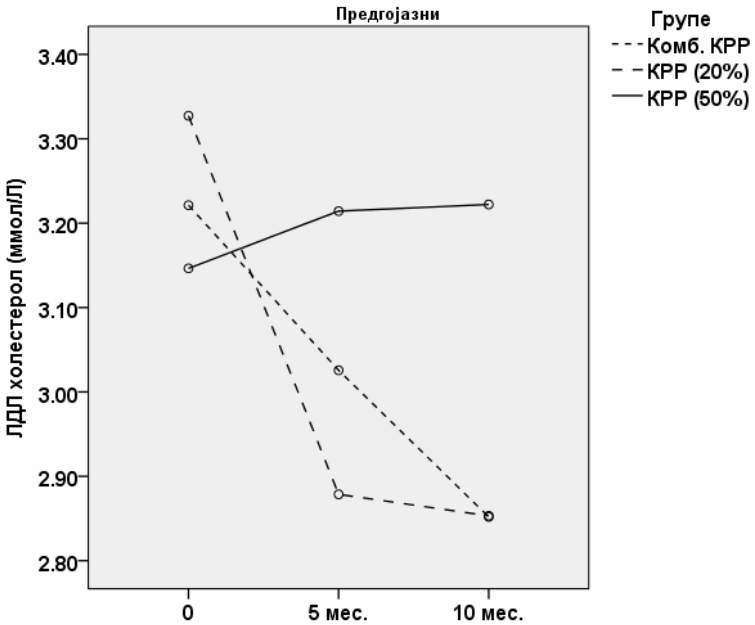
Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима концентрација ЛДЛ холестерола на почетку истраживања. Након пет месеци група предгојазних испитаница са КРР 20% има статистички значајно мање вредности концентрације ЛДЛ холестерола у крви у односу групу испитаница са КРР 50% ($p < 0,05$). Након десет месеци уочавају се статистички значајно мање вредностима концентрација ЛДЛ холестерола у крви групе са Комб. КРР у односу на КРР 50% ($p < 0,05$), и групе са КРР 20% у односу на КРР 50% ($p < 0,01$).

Гојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима концентрација ЛДЛ холестерола на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

Табела 38. Значајности разлика између просечних вредности концентрација ЛДЛ холестерола у крви предгојазних и гојазних испитаница у различитим терминима мерења

Предгојазне	Месеци	5	10
Комб. КРР	0 5	*n.s.*	$p < 0,05$ *n.s.*
КРР (20%)	0 5	$p < 0,05$	$p < 0,01$ *n.s.*

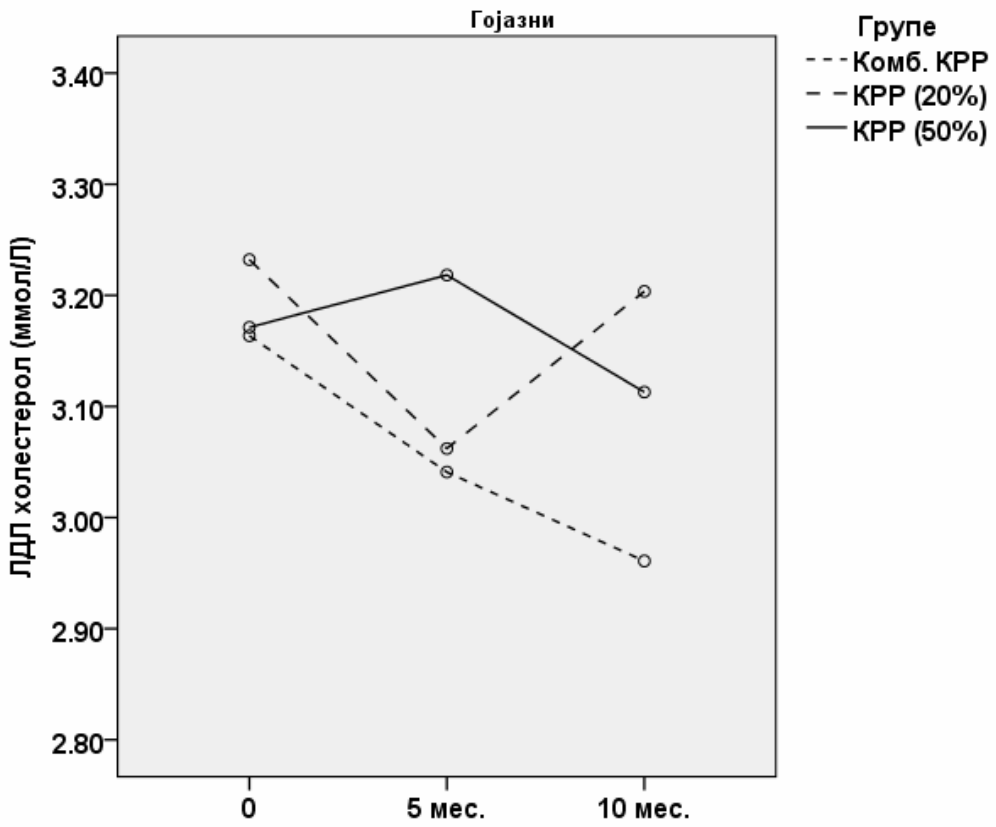
Код **предгојазних испитаница** у групи са Комб. КРР сз статистички значајно мање просечне вредности концентрација ЛДЛ холестерола у крви е у 10. месецу истраживања у односу на старт студије, а у групи (20%) у 5 и десетом месецу у односу на почетне вредности. Група КРР (50%) није забележила статистички значајне промене (F=0,30).



Слика 26. Кретање просечних вредности концентрација ЛДЛ холестерола у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

Код **гојазних испитаница** статистичка значајност у промени просечних вредности концентрација ЛДЛ холестерола у крви није постојала ни у једној посматраној групи (Комб. КРР F= 2,56; КРР (20%) F=0,42; КРР (50%) F=0,24) током трајања студије.

Смањење просечних вредности концентрација ЛДЛ холестерола у крви се примећује у групи Комб. КРР и КРР (20%) **предгојазних испитаница** од почетка до 10 месеца истраживања. У групи КРР (50%) забележен је пораст вредности концентрација укупног холестерола у крви током и до краја трајања студије. Група КРР (50%) није забележила статистички значајне промене



Слика 27. Кретање просечних вредности концентрација ЛДЛ холестерола у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница

Смањење просечних вредности концентрација ЛДЛ холестерола у крви се примећује у групи Комб. КРР и КРР (20%) **гојазних испитаница** од почетка до 5 месеца истраживања. Потом, у другој половини студије вредности ЛДЛ холестерола су у Комб. КРР наставиле пад вредности концентрација, док су у КРР (20%) биле више, али нису достигле почетне вредности.

У групи КРР (50%) забележен је пораст вредности ЛДЛ холестерола у крви до 5. месеца, а потом снижавање његових вредности до краја трајања студије.

Статистичка значајност је изостала у све три посматране групе.

Табела 39. Кретање просечних вредности концентрација ХДЛ холестерола у крви испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

ХДЛ холестерол (mmol/L)		Прегледи			Редукција (%) Старт - 10 м.
		Старт	5 мес.	10 мес.	
Комб. КРР					
Предгојазне (N=16)	X SD	1,42 0,31	1,41 0,31	1,47 0,33	+4,61 ± 18,85
Гојазне (N=11)	X SD	1,30 0,28	1,27 0,23	1,24 0,18	2,11 ± 12,67
КРР (20%)					
Предгојазне (N=22)	X SD	1,48 0,23	1,55 0,29	1,54 0,26	+5,84 ± 18,58
Гојазне (N=14)	X SD	1,47 0,26	1,48 0,31	1,43 0,26	0,76 ± 21,21
КРР (50%)					
Предгојазне (N=14)	X SD	1,52 0,24	1,64 0,22	1,52 0,20	+2,35 ± 20,66
Гојазне (N=17)	X SD	1,42 0,23	1,40 0,32	1,39 0,32	0,66 ± 24,04
Поређење између група (ANOVA)					
Предгојазне Гојазне		*p*=0,593 *p*=0,260	*p*=0,391 *p*=0,908	*p*=0,755 *p*=0,970	

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредности концентрација ХДЛ холестерола у крви на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

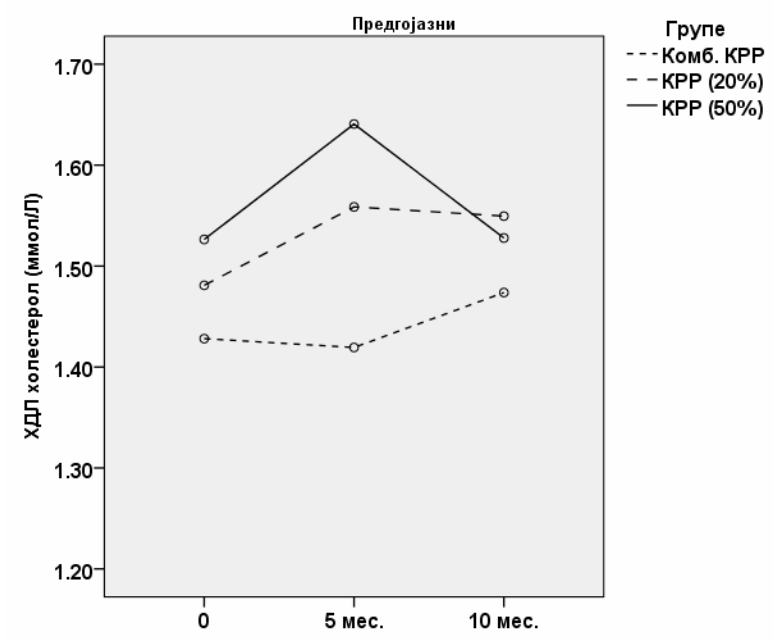
Ово запажање се односи и на све три групе гојазних испитаница.

Предгојазне испитанице које припадају различитим калоријско рестриктивним групама се након десет месеци нису статистички значајно разликовале у новонасталим вредностима концентрација ХДЛ холестерола у крви.

Ово запажање се односи и на све три групе **гојазних испитаница**.

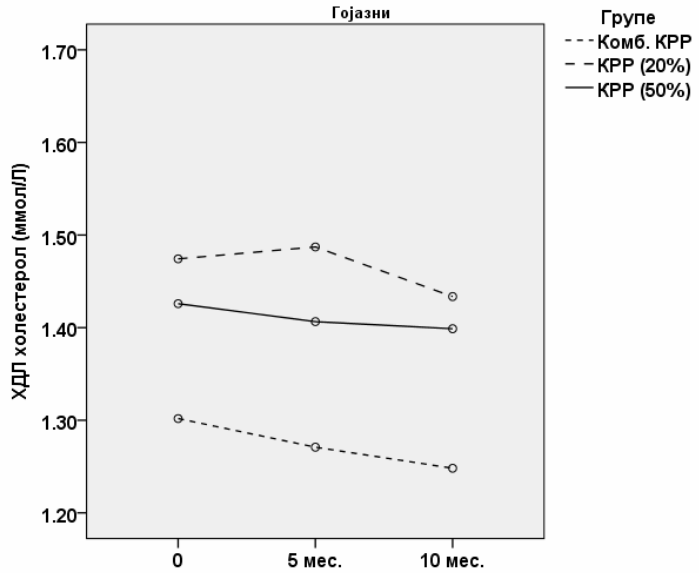
Код **предгојазних испитаница** у све три посматране групе није постојала статистичка значајност између просечних вредности концентрација ХДЛ холестерола током истраживања (Комб. КРР F=0,42; КРР (20%) F=0,63; КРР (50%) F=0,83).

И код **гојазних испитаница** статистичка значајност у промени просечних вредности концентрација ХДЛ холестерола у крви између посматраних група није постојала (Комб. КРР F= 0,45; КРР (20%) F=0,83; КРР (50%) F=0,07).



Слика 28. Кретање просечних вредности концентрација ХДЛ холестерола у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

Пораст просечних вредности концентрација ХДЛ холестерола у крви се примећује у групи Комб. КРР и КРР (20%) **предгојазних испитаница** од почетка до 5 месеца истраживања. Потом, у другој половини студије вредности ХДЛ холестерола обе групе бележе пад вредности концентрација, али су нешто више од почетних. У групи КРР (50%) просечне вредности концентрација ХДЛ холестерола у крви биле су више на крају истраживања у односу на почетак, након дискретног пада вредности у 5. месецу студије. Статистичка значајност у насталим променама је изостала.



Слика 29. Кретање просечних вредности концентрација ХДЛ холестерола у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница

Пад просечних вредности концентрација ХДЛ холестерола у крви се примећује у све три групе **гојазних испитаница** од почетка до 10 месеца истраживања. Статистичка значајност у насталим променама је изостала.

Табела 40. Кретање просечних вредности концентрација ЦРП у крви испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима током трајања студије

ЦРП (mg/L)		Прегледи			Редукција (%) Старт - 10 м.
		Старт	5 мес.	10 мес.	
Комб. КРР					
Предгојазне (N=16)	X SD	4,44 2,31	3,27 1,47	3,36 4,86	3,57 ± 14,69
Гојазне (N=11)	X SD	5,83 2,22	3,98 2,52	3,04 0,90	41,36 ± 25,80
КРР (20%)					
Предгојазне (N=22)	X SD	6,13 2,29	4,25 1,66	3,38 1,56	39,65 ± 28,78
Гојазне (N=14)	X SD	6,97 2,35	6,33 4,21	5,31 2,27	18,79 ± 42,11
КРР (50%)					
Предгојазне (N=14)	X SD	5,24 2,88	3,23 2,36	2,75 1,76	39,07 ± 30,48
Гојазне (N=17)	X SD	7,93 2,06	5,60 2,66	3,86 2,18	50,39 ± 26,44
Поређење између група (ANOVA)					
Предгојазне Гојазне		*p*=0,122 *p*=0,060	*p*=0,348 *p*=0,333	*p*=0,353 ***p*=0,036**	

Предгојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима концентрација ЦРП на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале.

Гојазне испитанице се међу собом нису разликовале по просечним вредностима концентрација ЦРП на почетку истраживања и након пет месеци. Након десет месеци уочава се статистички значајна разлика у вредностима концентрација ЦРП у крви групе са КРР (20%) у односу на КРР 50% ($p < 0,05$).

Табела 41. Значајност промена вредности ЦРП у предгојазних испитаница током трајања студије

Групе	Месеци	5	10
Комб. КРР	0 5	$p < 0,05$	*n.s.* *n.s.*
КРР (20%)	0 5	$p < 0,001$	$p < 0,001$ $p < 0,01$
КРР (50%)	0 5	$p < 0,01$	$p < 0,01$ *n.s.*

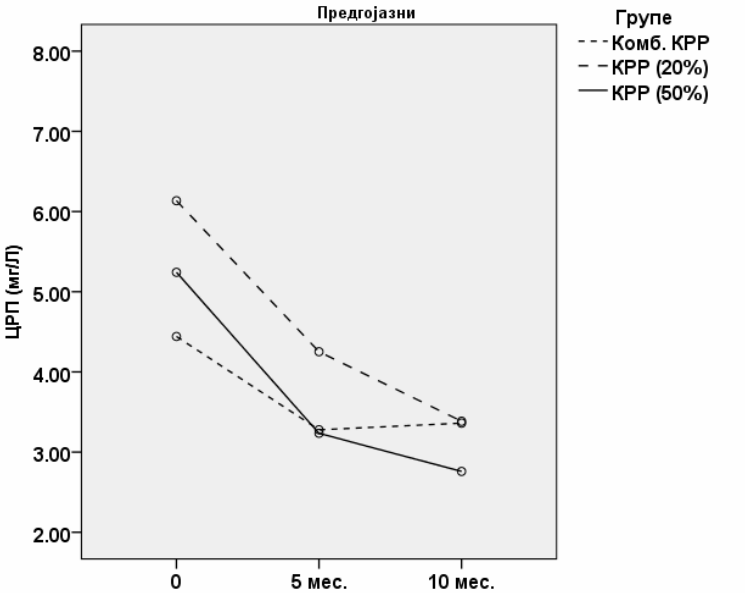
Код **предгојазних испитаница** статистички значајно мање просечне вредности концентрација ЦРП нађена је у групи Комб КРР у 5. месецу у односу на почетно мерење, док су групе са КРР (20%) и КРР (50%) забележиле статистички значајно мање вредности концентрација ЦРП у 5. месецу и у 10. месецу у односу на почетно мерење. У групи КРР (20%) статистички значајно мање вредности концентрација ЦРП су уочене у 10. у односу на 5. месец.

Табела 42. Значајност промена вредности ЦРП у гојазних испитаника током трајања студије

Групе	Месеци	5	10
Комб. КРР	0 5	n.s.	$p < 0,01$ *n.s.*
КРР (50%)	0 5	$p < 0,05$	$p < 0,001$ $p < 0,05$

Код **гојазних испитаница** статистички значајно мање просечне вредности концентрација ЦРП нађене су у групи Комб КРР у 10. месецу у односу на почетно мерење, док је група КРР (50%) забележила статистички значајно мање вредности концентрација ЦРП у 5. месецу и у 10. месецу у односу на почетно мерење, и између 5. и 10. месеца трајања студије.

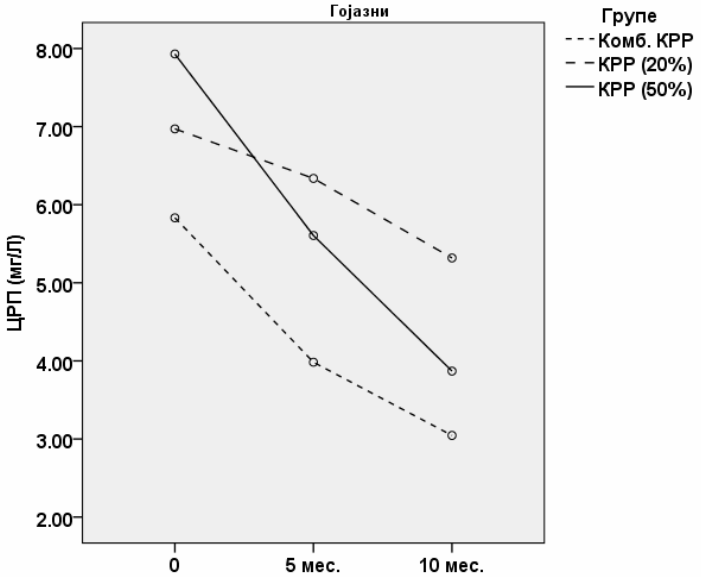
Група са КРР (20%) није постигла, током десетомесечног праћења, статистички значајне промене (F=2,79).



Слика 30. Кретање просечних вредности концентрација ЦРП у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе предгојазних испитаница

Статистички значајно смањење просечних вредности концентрација ЦРП у крви се примећује у све три посматране групе **предгојазних испитаница** од почетка до краја истраживања.

У групи КРР (20%) забележен је мали пораст вредности ЦРП у крви до 5. месеца до 10. месеца, али су те вредности ниже од почетних.



Слика 31. Кретање просечних вредности концентрација ХбА1с у крви током десетомесечног праћења у све три посматране групе гојазних испитаница

Смањење просечних вредности концентрација ЦРП у крви се примећује у све три посматране групе **гојазних испитаница** од почетка, током и до краја истраживања. Али, група са КРР (20%) није постигла, током десетомесечног праћења, статистички значајне промене

Табела 43. Кретање броја испитаница са вредностима ЦРП > 3 mg/L током десетомесечног праћења у три посматране групе

Групе	Подгрупе	N (%) испитаника		
		0	5 мес.	10 мес.
Комб. КРР	Предгој. N=16 Гојазне N=11	13 (81,3) 11 (100,0)	9 (56,3) 6 (54,5)*	4 (25,0)** 6 (54,5)*
КРР (20%)	Предгој. N=22 Гојазне N=14	21 (95,5) 14 (100,0)	17 (77,3) 13 (92,9)	12 (54,5)** 13 (92,9)
КРР (50%)	Предгој. N=14 Гојазне N=17	11 (78,6) 17 (100,0)	6 (42,9) 16 (94,1)	6 (42,9) 11 (64,7)*

*,** $p < 0,05$; $p < 0,01$ u odnosu na vrednosti на почртку студије.

Број испитаница које су након спроведеног истраживања, у односу на почетне вредности, статистички значајно смањиле вредности ЦРП у серуму (и постигле

концентрације ЦРП < 3 mg/L) су у групи предгојазних и гојазних испитаница са Комб. КРР, потом у предгојазних са КРР (20%) и гојазних испитаница са KRR (50%).

Табела 44. Корелације ЦРП са ИТМ, % телесне масти и ОС предгојазних и гојазних испитаница на почетку студије

Старт	ИТМ и ЦРП		% ТМ и ЦРП	ОС и ЦРП
Предгојазне	R	.217	.016	.187
	p	.122	.913	.184
Гојазне	R	-.058	.017	.169
	p	.713	.913	.283

На почетку студије није постојала значајна корелација између измерених вредности ИТМ и ЦРП, % телесне масти и ЦРП и ОС и ЦРП, како у предгојазних, тако и гојазних испитаница.

Табела 45. Корелације ЦРП са ИТМ, % телесне масти и ОС предгојазних и гојазних испитаница у 5. месецу студије

5 месец	ИТМ и ЦРП		% ТМ и ЦРП	ОС и ЦРП
Предгојазне	R	.105	.061	.245
	p	.461	.667	.080
Гојазне	R	.305	.360	.340
	p	.049	.019	.028

У 5. месецу студије постојала је статистички значајна корелација између измерених вредности ИТМ и ЦРП, % телесне масти и ЦРП и ОС и ЦРП у гојазних испитаница, док је значајност изостала у групи предгојазних испитаница.

Табела 46. Корелације ЦРП са ИТМ, % телесне масти и ОС предгојазних и гојазних испитаница у 10. месецу студије

10 месец	ИТМ и ЦРП		% ТМ и ЦРП	ОС и ЦРП
Предгојазне	R	.046	.163	.245
	p	.744	.248	.080
Гојазне	R	.339	.326	.343
	p	.028	.035	.026

У 10. месецу студије постојала је статистички значајна корелација између измерених вредности ИТМ и ЦРП, % телесне масти и ЦРП и ОС и ЦРП у гојазних испитаница, док је значајност изостала у групи предгојанзих испитаница.

6. ДИСКУСИЈА

Гојазност, хронични поремећај чији преваленција расте код одраслих, адолесцената и деце, сада се сматра епидемијом светских размера. У многим популацијама преваленција прекомерне телесне масе и гојазности је нагло порасла у последњих 20 година. Тако је у периоду 2009-2010 у САД, више од 35% одраслих и скоро 17% младих класификовано као гојазне особе, а процењује се да је још око 50% одраслих и 25% младих, у ризику од развоја предгојазности или гојазност у скорој будућности [149].

У последњој деценији, преваленција предгојазности и гојазности у српском становништву је такође значајно повећана. У ствари, око 35% одраслог становништва има вишак килограма, а 21% се сматра гојазним [208].

Гојазност тако постаје важан здравствени проблем. Фактор је ризика за бројне хроничне болести, а независан фактор ризика за развој атеросклерозе, хипертензије, хиперлипидемије и резистенције на инсулин [209,210].

Брз пораст гојазности и код деце вероватно ће смањити животну доб и повећати учесталост кардиоваскуларних болести широм света. Разумевање патофизиологије и побољшање клиничке контроле и лечења кардиоваскуларних болести повлачи потребу за познавањем фактора ризика и нових биомаркера [121].

Досадашња истраживања су се односила на гојазне и морбидно гојазне жене и мушкарце. Ретке су студије на предгојазним особама. С обзиром на учесталост предгојазних особа у нашој популацији и на могућности предвиђања кардиоваскуларног ризика без обзира на животну доб и актуелно здравствено стање желели смо посебно да истражимо овај проблем.

Учесник наше студије је метаболички здрава предгојазна или гојазна жена, те сагледавање успешности спровођења медицинске нутритивне терапије у овој популацији чини студију битним превентивним деловањем.

Снага ове студије је и та што се одвија у природном, социјалном окружењу испитаница, при чему оне нису биле снабдеване намирницама. Ово је уједно и слабост јер је тешко измерити пријемчивост дијети током десетомесечног истраживања.

Одређивање односа постигнутог одговора између калоријске рестрикције и насталих физиолошких промена захтева тачно и прецизно одређивање и процену енергетског уноса на почетку и током интервенције. Битно је уочити и да ли се физиолошке промене током мршављења постижу само рестриктивном исхраном или и вежбањем. Ипак, много досадашњих опција за процену енергетског уноса и одређивање процента калоријске ретрикције у клиничким испитивањима има ограничену тачност. Подаци о енергетском уносу, посебно међу гојазни особама, су дискутабилни [211]. Чак је и постигнута промена телесне масе несавршен квантитативни показатељ спроведеног енергетског уноса и процента калоријске рестрикције, посебно ако се током нутритивне интервенције практикују и вежбе [212]. Познато је да многи гојазни нису у стању да адекватно процене величине порција. Ова немогућност да се процени величина порција током периода на дијети резултира претераним уносом хране, који тада умањује укупни губитак телесне масе [213]. Гојазне особе често пријављују унос хране мањи за 20-40% приликом инервјуисања [214].

Последњи потенцијални недостатак студије је да су само жене субјекти испитивања, и као таква, примењивост ових налаза на мушкарцима је мање извесна.

6.1. МРШАВЉЕЊЕ КАО ТЕРАПИЈСКИ ЦИЉ

Познато је да су дијетне интервенције у исхрани ефикасне у процесу мршављења [186, 215]. Циљ нашег истраживања био је да се испита дугорочни ефекат добро избалансиране исхране, различитих КР на антропометријске параметаре, масу телесне масти, липидни профил, глукозу и ЦРП код предгојазних и гојазних жена.

Током протеклих неколико деценија, предложени су многи дијететски режими с намером промовисања губитка телесне масе, висцералног масног ткива, смањења обима струка, као и смањења концентрације холестерола, триглицерида и глукозе у серуму и нормализације крвног притиска. Сасвим је извесно да КР може бити кључни фактор у одређивању резултата интервенције [212, 213].

Главни облик дијететских ограничења који се тренутно спроводи је дневно ограничење калорија (КР). Овај режим се састоји од смањења уноса енергије за 15-60% од објективних, актуелних потреба појединца сваког дана. Посматрањем резултата студија у којима је спровођена КР [218-228] увиђа се значајан пад телесне масе у

предгојазних и гојазних мушкараца и жена током испитиваног периода. Студије која је трајалае од 4 до 12 недеља, са дневном калоријском рестрикцијом 25-60% резултирале је губитком телесне масе од 5-8% [219-225], док је уобичајена 25- 60% КР (од 13 до 24 недеља) резултирала губитком телесне масе од 6-19% од почетне [220, 225-227]. Није изненађујуће да дуже трајање лечења доводи до већег губитка телесне масе. Треба напоменути, међутим, да су чак краткорочни третмани (4-12 недеља) дневне КР [219-224] били у могућности да обезбеде минимум губитка телесне масе од 5%. То значи да чак и КР које кратко трају могу да, у предгојазних и гојазних, побољшају вредности биомаркера ризика за настанак болести, које реагују на 5% губитак телесне масе (холестерол, триглицериди, крвни притисак, инсулин и ниво глукозе у крви). Међутим, у циљу побољшања биомаркера који захтевају минимални губитак телесне масе од 10% (Ц-реактивни протеин), неопходно је дуже трајање третмана у распону од 13 до 24 недеља.

Ограничени број студија прати ефекте вишемесечне КР. Ми смо се определили да приступимо том дужем праћењу промена које настају применом рестриктивних режима. Разлог да се он ређе спроводи вероватно јесте одустајање испитаника од спровођења режима након пар недеља мотивисаности за праћење прописаних упутстава о начину исхране. То и јесте најзначанији, и у пракси најприсутнији проблем са којим се сусрећу лекари у саветовалиштима за исхрану.

Опредељење за студију која траје значајно дуже од многих спроведених, и од предходно цитираних, подразумевало је праћење наших испитаница 10 месеци. Оно нам је дало додатни увид у резултате губитка телесне масе након почетних, мотивишућих губитака. Свесност о проблему одустајања од задатих режима исхране полазника истраживања, за који смо претпоставили да ће бити присутан и у нашој студији, нас је определила да студију, у којој смо задали да најмање 90 испитаница успешно оконча спровођење задате нутритивне терапије, започнемо са значајно већим бројем, њих 232. Предгојазних је на старту истраживања било 114 (49%), а гојазних 118 (50,9%). Дакле студију смо започели са уједначеним бројем полазника у обе испитиване групе.

Од укупног броја (232 испитанице) које су приступиле студији, студију је завршило 94 испитаница (40,5%). Предгојазних: I-70/30% KR n=16; II- 20% KR n=22, III - 50% KR n=14 и гојазних I-70/30% KR n=11; II- 20% KR n=14, III - 50% KR n=17 (Табела 2). Оне су остварилe задати циљ губитка најмање 10% од почетне телесне масе.

На крају студије значајно већи број ($p < 0,001$) испитаница припада групи предгојазних и нормалне ухрањености (ИТМ < 25 кг/м^2). Од 42 гојазне испитанице њих

16 (17%) остаје у овој групи. 4 испитанице из групе гојазних (9,5%) и 39 испитаница из групе предгојазних (75,0%) на крају истраживања је било нормалне ухрањености (Табела 4).

Дакле, успешно је десетомесечну терапију спровело 40,5% (94 жене од 232 које су започеле студију). Претпоставка да је проценат одустајања најзапаженији на самом почетку лечења је само делимично потврђена. Наиме, од 138 укупно одусталих испитаница, 37,6% (52 жене) је напустило студију на самом почетку, не посетивши саветовалиште за исхрану на крају првог месеца дијетотерапије. 17,4% (24 жене) одустаје од двомесечне контроле, 23,2% (32 жене) изостају на петомесечној контроли и 21,8% (30 жена) није приступило завршној контроли.

Ови резултати су мотивишући за тим наших терапеута, 40,5% испитаница успешно завршава дугомесечно праћење, а значајан број постиже нормализацију ИТМ. Тенденција готово уравнотеженог одустајања током десетомесечног праћења би можда могла бити ублажена мотивационим, учесталијим контролама у свим фазама лечења, чешћим од двонедељно спроведених у нашој студији, посебно у првим недељама лечења.

Кључни фактор који утиче на вредност губитка телесне масе јесте степен калоријског ограничења. Међутим, повезаност између већег степена енергетског ограничења и бољих резултата у постигнутим губицима телесне масе, није увек и утврђен у студијама[218, 221,223- 228]. Један од резултата наводи сличан губитак телесне масе (6% од стартне телесне масе) после 12-13 недеља нутритивног третмана са 16% и 23% калоријског ограничења [223]. Студија [218] која је спроводила веома велики степен ограничења енергије (63%) резултирала је само незнатно већим губитком телесне масе (16% смањења телесне масе након 22 недеље третмана), а студија [229] која је спроводила 23% енергетског ограничења је забележила 13% губитка телесне масе после 20 недеља третмана.

Слаба повезаност степена калоријског ограничења и губитка телесне масе може бити услед лоше контроле исхране у нутритивној интервенцији. Чак и када су испитаници јели припремљене, контролисане оброке, у неким од ових студија [218, 227], испитивачи нису били у могућности да контролишу додатно конзумиране прехрамбене намирнице након што су испитаници напуштали истраживачки центар. Иста проблематика је пратила и наше истраживање.

Иако је свакодневна КР доказано ефикасна стратегија за губитак телесне масе популације гојазних, многи појединци се тешко придржавају прописаних дијета [218].

Стога се, као додатан вид терапије, уводи дијета са прекидима, ради побољшања поштовања новог протокола, који захтева калоријско ограничење сваког другог, а не сваког дана, као код дневне КР [192]. Интермитентни КР режим обично укључује "дан уобичајеног уноса хране", где се храна конзумира по вољи током 24-часовног периода, наизменично са "даном гладовања", где је унос хране потпуно или делимично смањен током 24 часа. Овај облик интермитентне КР је такође познат као алтернативни дан гладовања. Неки облици интермитентне КР, који укључују 2 до 4 дана "гладовања" наизменично са 2 до 4 дана уноса хране ad libitum, такође су спровођене. Резултати испрекидане КР спроводе се далеко ређе од дневне КР, те само неколико клиничких студија износи да [192, 229-233, 193] испрекидана КР јесте довела до значајног пада телесне масе после веома кратког трајања студије. Прецизније, након само 2 и 3 недеље овакве исхране, предгојазни мушкарци и жене изгубили су 3% и 4% од њихове почетне телесне масе [231, 232]. Када је трајање лечења продужено на 8 до 12 недеља, смањење телесне масе је постало још израженије (6-8%) [233, 193]. Иако су докази сасвим ограничени, ови налази су указали на то да се слични степени мршављења могу постићи интермитентном КР у односу на дневну КР након краткорочних периода интервенције. Додатно, пошто је интермитентна КР у трајању од 8 до 12 недеља резултирала у губитку телесне масе који премашује 5%, који је довољан за нормализацију вредности дела биохемијских параметара, ова дијета би могла бити једнако ефикасна као и дневна КР у смањењу ризика од настанка болести повезаних са гојазношћу.

Интермитентна КР јесте једнако ефикасна, и код предгојазних и гојазних појединаца. Након 12 недеља дијете, сличан губитак телесне масе забележен је код предгојазних жена и мушкараца (7% од почетне телесне масе) у поређењу са гојазним мушкарцима и женама (8%) Оваква ограничења енергије су процењивале још две студије [192, 193]. Испитаницима је било дозвољено да конзумирају ~25% енергетских потреба у "дану гладовања", уз јело по вољи наредни дан (~100-110%). Када је израчунато укупно ограничење енергије током 48 часовног периода, показало се да је већина испитаника постигла рестрикцију од 35-38% дневно током студија. Овај степен ограничења енергије за 8 до 12 недеља допринео је смањењу телесне масе од 6% до 8%.

Један режим је стекао велику популарност у протеклој деценији, а то је интерминентно гладовање (ИГ) [234]. Интермитентно гладовање у коме се радикална ограничења спроводе 1 дан у недељи олакшавају губитак телесне масе и нормализацију биохемијских параметара [235]. Ова дијета подразумева строгу рестрикцију (75-90% енергетских потреба) један или два дана у недељи. Резултати недавног клиничког

испитивања у трајању од 24 недеље су показали да ИГ може да смањи телесну масу за 7 % у гојазних жена. Концентрације ЛДЛ холестерола и триглицерида у крви такође су смањене за 10% и 17% код испитаника [236]. Иако су ови резултати охрабрујући, овај режим има ограничења због кратког трајања студије и малог смањења телесне масе.

Један од могућих метода за повећавање брзине мршављења је комбинација ИГ са протоколом дневног ограничења калорија. На овај начин појединац ће гладовати један дан недељно, а онда пролазити кроз благи КР протокол (односно рестрикцију 20 % од енергетских потреба) у преосталих 6 дана недељно. Ова комбинована терапија (ИГ плус КР), која је спроведена на животињском моделу, доводи до веће редукције телесне масе и промена у вредностима биохемијских параметара [237]. Да ли се ови позитивни ефекти ИГ плус КР могу очекивати и код људи тек треба да буде расветљено.

Студије о ИГ у људској популацији су веома ограничене. По први пут је показано да је комбинација ИГ плус КР ефикасан начин за смањење телесне масе када је примењена замена чврсте хране течним оброком. Испитаници су имали тенденцију да изгубе већи број килограма у односу на субјекте који су само следили савет дијетотерапеута [214- 238].

Према нашим сазнањима, само две студије су испитале утицај ИГ на телесну масу [238, 240]. У студији које је спровео Вилијамс са сарадницима [240], гојазни испитаници конзумирали су дијету са веома ниским калоријским уносом (< 500 kcal/дан) 1 дан недељно, и јели по вољи осталих дана у недељи. После 20 недеља третмана, телесна маса смањена је за 9% (9 kg) од почетне [240]. Слична смањења телесне масе су такође примећена у студији Харвиа и сарадника [236]. У овој студији, гојазне жене су гладовале 2 дана (600 kcal/дан) и јеле по вољи осталих дана у недељи, током 24 недеље. Телесна маса је смањена за 7% (6 kg), масно ткиво смањено за 13% (4 kg), а обим струка (индиректни индикатор висцералне масти) смањен за 6% (6 cm) [236].

У нашој студији, пратећи идеје и постигнуте резултате предходних студија у разичитим приступима рестриктивних ограничења, смо се определили за три калоријски различита режима исхране. Првој групи испитаница је индивидуално прописан режим исхране са 20% калоријске дневне рестрикције у односу на актуелне дневне потребе, а другој групи је прописано 50% калоријске дневне рестрикције. Пратећи научна сазнања да режими са веома малим енергетским уносом (600 kcal/дан) не треба да се рутински користе у терапији гојазности, јер то захтева посебан мониторинг, у нашој студији, у исхрани треће групе смо комбиновали наизменично: први дан врло рестриктиван режим са смањењем за 70% и другог дана умерену КР са смањењем за 30% од основних дневних енергетских потреба.

Прописане су персонализоване дијета које су, зависно од израчунатих потреба испитаница садржале од 700-1700 kcal/дан. Циљ нам је био да њима постигнемо умерен губитак телесне масе. Ове ниске и умерене калоријски рестриктивне дијете смо базирали на конвенционалном типу интервенције који подазумева: смањен калоријски унос и ограничен унос масти, а високог садржај сложених угљених хидрата и влакана, који треба да се заснива на повећаном уносу житарица целог зрна, поврћа и воћа [207].

Прописани режими су имали исти садржај макроелемената: угљених хидрата (55-60% од укупних калорија), протеина (15-20% од укупних калорија) и масти (мање од 30% од целодневног енергетског уноса).

Оно што смо желели да утврдимо је, да ли нека од ових дијетних интервенција ствара повољније промене у телесној маси и параметрима телесног састава, уједно и метаболичким параметрима, у односу на другу. Сходно томе, циљ овог сегмента студије је процена и поређење ефеката свакодневног блажег калоријско рестриктивног режима (КРР) (20%), са строжим КРР (50%), и комбинованим КРР (70/30%) на губитак телесне масе, губитак телесне масти, смањење ОС као параметра висцералне гојазности, у предгојазних и гојазних жена.

6.2. ПРОМЕНЕ ТЕЛЕСНЕ МАСЕ НАКОН ДИЈЕТОТЕРАПИЈЕ

Предгојазне испитанице у групи комбинованог калоријско рестриктивног режима су у просеку редуковале 11,39 ± 4,51 kg, односно 14,4% од почетне телесне масе. Калоријско рестриктивни режим са 20 % дневне рестрикције предгојазним испитаницама је омогућио просечни губитак од 9,94 ± 2,59 kg, одосно 12,9% од иницијалне телесне масе. У групи испитаница са 50 % дневне рестрикције забележен је просечни десетомесечни губитак 9,83 ± 2,34 kg, односно 12.8 % телесне масе (Табела 5; Графикон 1).

У свакој од посматраних група предгојазних испитаница просечне вредности телесне масе су се статистички значајно разликовале након десетомесечног истраживања у поређењу са почетним ($p< 0.001$) (Табела 6). Статистичку значајност ($p< 0.001$) уочавамо већ на првомесечној контоли у све три испитиване групе, као и на мерењима након два и пет месеци.

Гојазне испитанице у групи комбинованог калоријско рестриктивног режима (КРР) су у просеку редуковале 13,0 ± 3,08 kg, односно 13,9% од почетне телесне масе. Калоријско рестриктивни режим са 20 % дневне рестрикције предгојазним

испитаницама је омогућио просечни губитак од 15,31± 11,65 kg, одосно 14,9% од иницијалне тежине. Угрупи испитаница са 50 % дневне рестрикције забележен је просечни десетомесечни губитак 18,30 ± 12,12kg, односно 17,8 % телесне масе (Табела 5; Графикон 1).

У свакој од посматраних група гојазних, као и предгојазних испитаница, просечне вредности телесне масе су се статистички значајно разликовале након десетомесечног истраживања у поређењу са почетним ($p< 0.001$) (Табела 7). Статистичку значајност ($p< 0.001$) уочавамо већ на првомесечној контоли у све три испитиване групе, као и на мерењима након два и пет месеци.

Током студије, у периоду од 10 месеци, различите КРР групе су имале прилично уједначено смањење телесне масе (Слика 6. и 7).

Наши резултати у складу са досадашњим, већина краткорочних дијетних интервенције (8-24 недеља) резултира губитком телесне тежине од 3-10%, док ће дугорочни протоколи (25-52 недеље) произвести смањење телесне масе 10-15% [229, 214, 215, 241- 243].

6.3. ПРОМЕНЕ ИНДЕКСА ТЕЛЕСНЕ МАСЕ НАКОН ДИЈЕТОТЕРАПИЈЕ

Предгојазне испитанице у групи комбинованог калоријско рестриктивног режима су у просеку смањиле ИТМ за 4,06 ± 1,59 kg/m² од почетне телесне масе. Калоријско рестриктивни режим са 20 % дневне рестрикције предгојазним испитаницама је омогућио просечни губитак од 3,56 ± 0,94 kg/m² од иницијалног ИТМ. У групи испитаница са 50 % дневне рестрикције забележен је просечни десетомесечни пад ИТМ за 3,57 ± 0,85 kg/m² (Табела 8).

Успешност спровођених режима се, у све три испитиване групе предгојазних испитаница, огледа у постојању статистички високо значајне разлике ($p<0.001$) између просечних вредности ИТМ на почетку и већ у првом месецу након примењеног рестриктивног режима, као и при сваком следећем мерењу у односу на почетне вредности. Другомесечна контрола је такође забележила, у односу на ИТМ на крају првог месеца, статистички високо значајне разлике ($p<0.001$) између просечних ИТМ код свих група. Поређењем просечних ИТМ у првом и петом месецу, постоје статистички високо значајне разлике ($p<0.01$) у групи Комб КРР и КРР (50%), а у групи КРР (20%) постоји статистички значајна разлика ($p<0.05$).

Тенденција смањивања ИТМ између 2. и 5. месеца и даље бележи статистички значајну разлику ($p<0.05$) у првој комбинованом КРР групи, а статистички високо

значајну разлику у КРР (50%) групи, док разлика просечних ИТМ од 2. и 5. месеца у КРР (20%) групи није била статистички значајна.

Крај истраживања доноси статистички значајне промене у просечних ИТМ у односу на сва претходна мерења код све три групе прегојазних испитаница (Табела 9.)

Промене које прате вредности ИТМ у групи гојазних испитаница имају сличне тенденције као и у предгојазних (Табела 10.).

Током студије, у периоду од 10 месеци, различите КРР групе предгојазних и гојазних испитаница су имале прилично уједначено смањење ИТМ (Слика 8. и 9).Примена различитих рестриктивних режима исхране је, што смо и очекивали, дала значајно различите промене просечних вредности ИТМ између посматраних група гојазних испитаница (Табела 11). Наиме, гојазне испитанице на Комб. КРР и са КРР 50% су постигле статистички значајну разлику у смањењу броја испитаница са ИТМ > 30 kg/m^2 на крају студије у односу на почетно мерење ($p < 0,05$). Наши резултати тиме наговештавају да степен КР може бити значајан фактор који утиче на вредности губитка телесне масе.

6.4. ПРОМЕНЕ ДИСТРИБУЦИЈЕ МАСНОГ ТКИВА

Обим струка је једноставан, лако мерљив параметер који се широко користи као показатељ абдоминалне гојазности и потенцијалног ризика од настанка кардиоваскуларних обољења [229]. Његово повећање је често праћено метаболичким поремећајима, као што су дислипидемија и хиперинсулинемија, инсулинска резистенција и инфламација [210, 205]. Неке студије показују да обим струка даје и бољу корелацију од ИТМ са ризиком за настанак дијабетеса типа 2 [26].

Обим струка се најчешће користи за квантификацију дистрибуције масног ткива и за процену кардиоваскуларног ризика [244]. Међутим, обим струка узима у обзир и поткожно масно ткиво и висцерално масно ткиво, а ово је битно због повезаности само вицералног масног ткива са више метаболичких фактора ризика [245].

Наше предгојазне испитанице у групи Комб. КРР смањиле су ОС у просеку за 9,90 ± 4,26 cm. Калоријско рестриктивни режим са 20 % дневне рестрикције предгојазним испитаницама је омогућио просечни губитак ОС од 13,12 ± 15,29 cm. У групи испитаница са 50 % КРР забележен је просечни десетомесечни губитак 5,65 ± 7,19 cm у ОС.

Гојазне испитанице у групи Комб. КРР смањиле су ОС у просеку за 12,09 ± 6,22 cm. Калоријско рестриктивни режим са 20 % дневне рестрикције гојазним

испитаницама је омогућио просечни губитак ОС од 12,57 ± 11,20 cm. У групи гојазних испитаница са 50 % дневне рестрикције забележен је просечни десетомесечни губитак 17,97 ± 12,13cm у ОС.(Табела 12).

Током студије, у периоду од 10 месеци, различите КРР групе су имале прилично уједначено смањење ОС. У групи са КРР 20% јесте забележен скок просечних вредности обима струка на мерењу у другом месецу, али до краја студије испитанице из ове групе се изједначују са испитаницама из Комб КРР и КРР 50%, те се групе међу собом, на завршном мерењу нису разликовале (Слика 10. и 11.).

Предгојазне испитанице су постигле статистички значајну разликују у просечим вредностима обима струка поређењем вредности на почетку и након десетомесечног трајања студије у групи Комб. КРР и КРР (20%). У групи КРР (50%) статистички значајна разлика просечне вредности обима струка настала је тек након првог месеца у поређењу са десетим месецом студије. Код гојазних испитаница у свакој од посматраних група испитаница (иако је у групи са КРР 20% ова значајност била мања и наступила је у другој половини студије) статистички се значајно разликују просечне вредности обима струка на почетку и након десетомесечног трајања студије (Табела 13, 14).

Број испитаница које су након спроведеног истраживања статистички значајно смањиле ОС и које су постигле вредности < 80 cm су најбројније у групи предгојазних са Комб. КРР, а потом и у преостале две предгојазне групе, што Комб. КРР истиче по значајности (Табела 25). Континуитет у уравнотеженом мршављењу, који је био заступљен и у групи предгојазних и гојазних испитаница, наводи да би било очекивано да у наставку медицинске нутритивне терапије и у групи гојазних наступи пожељно смањење, до нормализације ОС (Табела 12.).

Ове промене су веома важне јер абдоминална гојазност јесте значајан предиктор за кардиометаболички ризик, и представља главну компоненту метаболичког синдрома (229, 246,247).

У нашем истраживању, у периоду од 10 месеци, различите КРР групе су показале статистички значајно, прилично уједначено смањење обима кукова у свим посматраним групама како предгојазних, тако и гојазних испитаница (Табела 16, 17). Праћене КР групе су имале прилично уједначено смањење ОК од почетка до самог краја истраживања (Слика 12, 13).

Дескриптивни подаци о променама вредности количника обима струк/кук испитаница подвргнутих различитим калоријско-рестриктивним режимима, током целог трајања студије говоре да није било статистичке значајности. Разлог би се могао

наћи у постигнутим губицима обима струка, а паралелно и кукова које бележе статистичку значајност у свим испитиваним групама током целог трајања студије, што њихов количник чини мање релевантним параметром.

6.5. ТЕЛЕСНЕ МАСНОЋЕ И ДИЈЕТОТЕРАПИЈА

Упркос јасним доказима који повезују гојазност са различитим здравственим исходима, она има повремено нејасан ток за клиничара јер је прилично хетерогена. Пре више од 2 деценије, предгојазност или гојазност и ризик од компликација, повезиван је са истом количином укупне телесне масти. Међутим, клиничка пракса указује на индивидуално различит ток испољавања фактора ризика [248].

Разлику у дистрибуцији поткожне и висцералне масноће одређују године, пол, раса, постојање навике пушења цигарета, нутритивне навике и фактори околине и социјалног окружења, као и генетски утицаји. Уједно, губитак телесне масе не прави разлику између губитка масног ткива у односу на немасна ткива [249, 250].

Има доказа да су краткорочне студије (4-12 недеља) свакодневне КР резултирале смањењем телесне масти од 10-20%, док је временски умеренија студија (13-24 недеља) изнела податак о смањењу телесних масти за 11-34% од почетних вредности [224-226].

Део студија које смо пратили имао је за циљ да одговори на питање да ли испрекидана КР доводи до оптималнијих промена у саставу тела у односу на дневну КР [230, 193]. Слично ономе што је запажено за свакодневну КР у краткорочним студијама (4 до 12 недеља) интермитентне КР смањују масти 11-16% од почетних вредности [193]. Студије са интермитентном КР уобичајеног трајања (13 до 24 недеља) нису честе, тако да нема поређења између више начина исхране за дужи временски период интервенције.

У студијама које су постигле 6-8% губитка телесне масе, висцерална маса масти је смањена за 6-13% [229, 251].

Вредност нашег истраживања је дужина праћења промена, која нам је дала увид у смањење телесне масти након десетомесечног блажег (20%) и строжег (50%) дневног КРР, и интермитентног строжег прекинутог даном блажег (70/30%) КРР.

На почетку студије, али и на крају студије проценат телесне масти је у значајној корелацији са ИТМ, ОС, односом ОС/ОК и телесном масом предгојазних и гојазних испитаница у све три посматране групе КРР, сем корелације између процента телесне масти и односа ОС/ОК која је изостала у групи КРР 20% (Табела 26, 27).

Једноставност добијања података о ОС, ИТМ, лабораторијском сагледавању ТГ и ХДЛ је учинила да се индекс висцералне гојазности **(ИВГ) и** индекс телесне масноће (ТМИ) **предложе за једноставне параметре у процени локализације телесне масти, што уједно значи и лакшу процену ризика за настанак кардиометаболичких компликација** [96]. Они могу бити корисно средство у свакодневном клиничком раду и у студијама сагледавања здравља становнштва [88], те смо у нашој студији у корелацији ИТМ са ИВГ И ТМИ закључили да: На почетку, али и на крају студије ИТМ јесте у значајној корелацији са Индексом телесне масноће (ТМИ), али не и Индексом висцералне гојазности (ИВГ). Наглашено боља корелација између ИТМ и ТМИ је у групи гојазних пацијената (Табела 28, 29).

Предгојазне испитанице у групи комбинованог калоријско рестриктивног режима у просеку су смањиле проценат телесне масти за 6,76 ± 4,13%. То је, изражено у процентима, губитак од 17,8% од почетне вредности телесне масти. Калоријско рестриктивни режим са 20% дневне рестрикције предгојазним испитаницама је омогућио губитак телесне масти за 6,16 ± 3,01%, одосно 15,9% од почетне вредности телесне масти. У групи испитаница са 50 % дневне рестрикције забележен је просечни десетомесечни губитак процента телесне масти за 6,00 ± 3,70%, односно 15.7% од почетне вредности (Табела 21; Графикон 2).

У свакој од посматраних група предгојазних испитаница просечне вредности телесне масти су се статистички значајно разликовале након десетомесечног истраживања у поређењу са почетним ($p< 0.001$) (Табела 22). Овакав резултат смо уочили и код губитка телесне масе, али, док је телесна маса статистички значајно била нижа у свим периодима мерења, статистичку значајност ($p< 0,05$) губитка телесне масти у првом месецу терапије уочавамо само у групи са Комб. КРР, док преостале две групе немају статистички значајан пад процента телесне масти. Статистички значајан пад просечних вредности процента телесне масти је наступио у другој половини студије, у петом и десетом месецу.

Гојазне испитанице у групи комбинованог калоријско рестриктивног режима у просеку су смањиле процента телесне масти за 4,57 ± 4,30%, односно 10,1% од почетне вредности телесне масти. Калоријско рестриктивни режим са 20 % дневне рестрикције предгојазним испитаницама је омогућио губитак телесне масти за 7,12 ± 7,22 %, одосно 14,2% од почетне вредности телесне масти. У групи испитаница са 50% дневне рестрикције забележен је просечни десетомесечни губитак процента телесне масти за 7,20 ± 5,07%, односно 15.8% од почетне вредности (Табела 21; Графикон 2).

У свакој од посматраних група гојазних испитаница просечне вредности телесне масти су се статистички значајно разликовале након десетомесечног истраживања у поређењу са почетним (Табела 23). У групи са Комб КРР та значајност је наступила тек у десетом месецу у односу на први месец ($p < 0,01$), и била је једина забележена статистичка значајност. Статистички значајан пад просечних вредности процента телесне масти је наступио у другој половини студије, у петом и десетом месецу и у преостале две групе испитаница, али је само у групи КРР 50% имао високу значајност ($p < 0,001$) на крају истраживања. Ово указује на то да губитак депоа масти не прати губитак телесне масе, да може да се интензивира у каснијим фазама мршављења, и да постигнута нормализација килограма и обима струка не значи и нормализацију масних депоа, па тиме и висцералне гојазности. Уједно, неопходност одржавања постигнуте телесне масе у периоду након нормализације ИТМ постаје императив и вероватно би била пропраћена и падом масних депоа.

Током студије, у периоду од 10 месеци, различите КРР групе су имале прилично уједначено смањење телесне масе (Слика 6. и 7). После десет месеци, смањење процента масти у организму је било од 10,1% до 17,8% у различитим КРР групама што је у складу са досадашњим објављеним резултатима. Већина краткорочних дијетних интервенције (8-24 недеља) резултира губитком телесне тежине од 3-10%, док ће дугорочни протоколи (25-52 недеље) произвести смањење телесне масе 10-15% [229, 216, 217, 241].

Све испитанице су на старту студије имале проценат телесне масти > 30. Број испитаница које су након спроведеног истраживања статистички значајно смањиле проценат телесне масти и постигле препоручене вредности < 30% су у предгојазној групи са Комб. КРР. Статистичка значајност је постигнута већ у петом месецу студије ($p < 0,05$) а на крају истраживања она је била већа ($p < 0,01$). Овај резултат би могао да фаворизује Комб КРР јер су испитанице које су га спроводиле статистички значајно смањиле и просечне вредности ИТМ и обим струка (Табела 11, 24, 25.).

Уочавамо и да је само једна од 16 испитаница које су на крају истраживања имале проценат телесне масти < 30 из групе гојазних са КРР 50%. 15 испитаница су предгојазне жене, из све три групе посматраних КРР. Оне су на крају истраживања имале нормалне вредности ИТМ (< 25 kg/m²) и обима струка (≤ 80 cm). Преосталих 37 предгојазних испитаница су имале статистички значајно смањење ИТМ (< 25 kg/m²) и обима струка (≤ 80 cm), међутим, иако је смањење процента телесне масти било статистички значајно, нормалне вредности (проценат телесне масти < 30) нису постигнуте. (Табела 8, 12, 24, 25.). Ови резултати указују на неопходност спровођења

дугорочних рестриктивних режима исхране, да би након постизања нормалних вредности ИТМ и ОС наступила и нормализација процента телесне масноће.

Будуће студије у којима би се пратиле особе које су успешно окончале нутритивно лечење у дужем временском периоду, би дале одговор на то када се постиже нормализација процента телесне масти.

6.6. БИОМАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ И ДИЈЕТОТЕРАПИЈА

Фактори ризика су од посебног значаја, они помажу да се идентификују асимптоматске индивидуе које имају веће шансе за развој болести у будућности у поређењу са општом популацијом. Овој популацији припадају и наше предгојазне и гојазне испитанице. Разлика између фактора ризика и биомаркера је суптилна. Фактори ризика за настанак болести се могу дефинисати као мерљиве биолошке карактеристике у појединца које претходе добро дефинисаном исходу неке болести (нпр. инфаркту миокарда), предвиђају настајање болести. Насупрот томе, биомаркери су биолошки индикатори за процесе који су укључени у развој болести које могу, а не морају бити узрок њиховог настанка [257, 258]. Биомаркер се може сматрати обликом фактора ризика који није увек и узрок обољевања.

6.7. ПРОМЕНЕ ВРЕДНОСТИ ГЛИКЕМИЈА И ГЛИГОЗИЛИРАНОГ ХЕМОГЛОБИНА

Нивои проинфламаторних цитокина код гојазних жена и мушкараца су већи у односу на оне нормалне телесне масе и могу бити повезани с инсулинском резистеницјом [259].

Повећано масно ткиво код људи доводи од инфилтрације инфламаториних имуних ћелија и макрофага које може допринoстити настанку запаљења [260, 261].

Инсулин, пептидни хормон производен у бета-ћелијама панкреаса, се ослобођа као одговор на повишене вредности глукозе у крви. Хипергликемија, обележје метаболичког синдрома, повезана је са инсулинском резистенцијом, измењеним метаболизмом глукозе, хроничним запаљењем и производњом других метаболичких хормона попут инсулину сличог фактора раста -1 (ИГФ-1), лептина и адипонектина[622]. ИГФ -1 пептид представља фактор раста произведен првенствено у јетри, а који регулише раст и развој многих ткива. У метаболичком синдрому, количина биорасположивог ИГФ-1 се повећава, а то повећава и ризика за настанак тумора [263, 264].

Промене у саставу продуката лучења адипоцита доприносе како локалној, тако и системској инсулинској резистенцији преко активације ц-Јун терминалне киназе на инсулинским рецепторима[265].

Став Америчког удружења за срце је да је већа гојазност повезана са настанком шећерне болести тип 2, и уједно и са већим ризиком за настанак кардиоваскуларних болести. Експанзија епидемије гојазности је тиме овај фактор ризика ставила у групу ургентних за лечење [249].

Предходне студије су показале да умерен губитак у телесној маси од 5 до 10% у односу на почетну, значајно побољшава контролу гликемије и искључује факторе ризика за појаву кардиоваскуларне болести на крају прве године лечења, код особа с прекомерном телесном масом или гојазних који болују од шећерне болести тип 2 [269].

Групе са прекомерном телесном масом и гојазне у нашој студији су остварилe препоручени губитак већи од 10% у односу на почетне вредности телесне масе током десет месеци. Наше испитанице нису дијабетичари, нису на терапији, већ се осећају здравим. То су потврдиле и почетне просечне вредности концентрација глукозе у крви у групи предгојазних и гојазних, које су биле у оквиру референтних вредности.(Табела 30.) Значајно редукована телесна маса у режимима са различитом КР ипак је смањила процентуално просечне вредности концентрација глукозе (у предгојазних у групи Комб КРР 0,22 ± 15,19%; КРР (20%) 2,43 ± 8,93%; и КРР (50%) 3,31 ± 10,80%, и гојазних у групи КРР (20%) 2,29 ± 11,69%; КРР (50%)2,31 ± 23,50%). Изузетак је гојазна група испитаница са Комб. КРР у којој проценат просечних вредности концентрација глукозе на крају студије, у односу на почетак био већи (+1,59 ± 10,19%).

Но, статистички значајна разлика просечних вредности глукозе у крви је изостала у обе посматране групе (предгојазних и гојазних), што би се могло тумачити постојањем референтих просечних вредности глукозе на почетку студије. .(Табела 30.)

Различити КРР смањили су процентуално просечне вредности концентрација Хба1ц у крви (у предгојазних у групи Комб КРР 1,67 ± 6,38%; КРР (20%) 2,56 ± 7,19%; и КРР (50%) 2,22 ± 7,20 %, и гојазних у групи Комб КРР 8,53 ± 13,98 %; КРР (20%) 3,94 ± 5,37 %; КРР (50%) 12,79 ± 8,71 %). Иако се на почетку студије нису разликовале међу собом по просечним вредностима концентрација ХбА1с у различитим КРР, гојазне испитанице из групе са КРР (20%) су имале, у односу на КРР 50%, статистички значајно мању вредностима концентрација ХбА1с у крви ($p < 0,05$) након десет месеци. (Табела 31.)

Статистичка значајност у промени просечних вредности концентрација ХбА1ц у крви наступила је у 5. месецу истраживања у односу на почетно мерење у предгојазних

испитаница у групи са КРР (20%) *(p* < 0,05). Код гојазних испитаница у групи са Комб. КРР статистичка значајност *(p* < 0,05) у промени просечних вредности концентрација ХбА1ц у крви наступила је у 5. месецу истраживања у односу на почетно мерење, а група са КРР (50%) забележила је статистички значајне промене *(p* < 0,05 и*p* < 0,001) у 5. и 10. месецу студије у односу на почетне вредности. .(Табела 32.)

Наши резултати нису у складу са до сада изнетим да је одговор на спроведену нутритивну терапију лошији код жена које нису дијабетичари, а имају прекомерну телесну масу или су гојазне, у односу на очекивани одговор код жена дијабетичара, који предвиђа да сваких 5% губитка тежине доводи до смањења XbA1c за 0.4% [270]. Почетне просечне вредности концентрација ХбА1ц у крви, као и глукозе, у групи предгојазних и гојазних, су биле у оквиру референтних вредности, те је постигнута статистички значајна редукција ХбА1ц у појединим КРР (у којима се није фаворизовала одређена КРР), охрабрујућа и мотивишућа за спровођење превентивне медицинске нутритивне терапије.

6.8. ПРОМЕНЕ У ВРЕДНОСТИМА ТРИГЛИЦЕРИДА, УКУПНОГ, ЛДЛ И ХДЛ ХОЛЕСТЕРОЛА

Упркос изузетном напретку у промоцији кардиоваскуларног здравља у протеклих неколико деценија, кардиоваскуларне болести су и даље водећи узрок смрти у свету, са гојазношћу као присутним коморбидитетом [271]. Иако атеросклеротска болест није клинички очигледна до одраслог доба, епидемиолошке студије и подаци обдукционих налаза су показали да процес атеросклерозе, о чему сведоче функционалне и морфолошке промена на срцу и крвним судовима, почиње рано у детињству [272].

Епидемиолошке, клиничке и предклиничке студије спроведене у области кардиоваскуларне медицине довеле су до великог напретка у разумевању неизмењивих и измењивих фактора ризика за настанак кардиоваскуларне болести. Када је преваленца кардиоваскуларних обољења достигла висок ниво у 1950. години, фокус је био на главним факторима ризика: пушењу, хипертензији и високом нивоу холестерола у серуму [273].

Садашње непотребно и веома заступљено обрађивање хране и претерано конзумирање хране високе енергетске, а ниске хранљиве вредности, у комбинацији са седентарним начином живота, су допринели настанку КВБ [274]. Метаболичке и патофизиолошке последице наглашене гојазности су централна последица за њихов настанак. Повишене вредности глукозе и триглицерида у крви доводе до адипоцитне хипертрофије и хиперплазије уз настанак запаљенских процеса у масном ткиву. Када

хипертрофија и хиперплазија постану недовољне да апсорбују вишак циркулишућих хранљивих материја, наступа адипоцитна дисфункција [275, 276].Она води у локалну инфламацију, коју карактерише инфилтрација инфламаторних ћелија, и пораст вредности проинфламаторних цитокина који активирају додатне инфламаторне параметре [277].

Липотоксични вишак слободних масних киселина, које се више не могу похранити, манифестују на ћелијском нивоу стрес дисфункцију ендоплазматског ретикулума. Неколико његових важних функција бива нарушено, укључујући липогенезу, стварање липидних капљица из триглицерида, регулисање метаболизма холестерола и кључних липопротеина [278].

У стању стреса ендоплазмаског ретикулума продукција протеина расте, ипак су механизми који регулишу квалитет тих протеина нарушени. Компензаторни механизми отклањањају дисфункционалност, па се синтеза протеина делимично смањује. Међутим, одговор на њихово присуство у постојању екстремног хранљивог вишка, онеспособљава ћелију [279]. Ова неспособност ћелије да обради вишак хранљивих материја је хипотеза која вишак циркулишућих триглицерида повезује са клиничком манифестацијом адипоцитне дисфунције [121].

Једна од улога масног ткива као секреторног органа је производња низа биоактивних протеина, адипокина. Продукција адипокина у вези је са поремећајем метаболизма липида и глукозе, променом осећаја ситости, повећаном инфламацијом, нарушеном хемостазом и ангиогенезом, повишеним крвним притиском и кардиоваскуларном дисфункцијом [121].

Оксидативни стрес је важан и у метаболизму холестерола, оксидује липопротеине мале густине који оштећују крвне судове (док in vitro студије показују да липопротеини велике густине делују као антиоксидант) [280]. Ови радови сугеришу и то да су плак и тромбоза, оба касни догађаји у атеросклерози, посредовани оксидативним стресом [281]. Повећани оксидативни стрес је увод и у хипертензију и атеросклерозу, директним утицањем на ћелије зида крвних судова, што подржава идеју да је он укључен у више процеса релевантних за настанак КВБ [121].

Студије оксидативног стреса на људима су ограничене. Објављене предлажу да губитак телесне масе од 5-15% сматрамо меродавним у смањењу вредности укупног холестерола (5-20%), концентрације ЛДЛ холестерола (5-20%), глукозе (5-10%), и нивоа инсулина (10-40%) у серуму [226, 186, 243, 212, 204]. За сваки килограм изгубљене телесне масе, процењује се да ће се ЛДЛ холестерол смањити за 2 mg/dl [282]. Вилиамс са сарадницима [240] бележи значајно снижавање ЛДЛ холестерола и триглицерида (10

% и 52 %) после 20 недеља нутритивног третмана. Концентрације липида у плазми (укупног холестерола, липопротеина мале густине и триглицерида) се смањују када се постигне 5% губитак телесне масе. Епидемиолошки докази износе да ова редукција телесне масе смањује појаву и прогресију кардиоваскуларних болести [283,284,285,286,287, 288].

Интересантно је да су резултати Diet Obesity and Genes (DiOGenes) студије показали да су рестриктивне дијете са ниским калоријским уносом, које су резултовале губитком телесне масе од 8% за време од 8 недеља код гојазних одраслих, и коришћење једне од 4 дијете без калоријске рестрикције које су се разликовале или у саставу протеина или гликемијском индексу, мењале липидни профил као одговор на губитак телесне масе [289, 290, 291, 292].

Наше испитанице, као метаболички здраве особе у статусу предгојазних и гојазних, су имале почетне просечне вредности концентрација триглицерида у крви у оквиру референтних вредности (Табела 33.). Значајно редукована телесна маса у режимима са различитом КР (> 10%) ипак је смањила процентуално просечне вредности концентрација триглицерида (у предгојазних у групи Комб КРР 25,60 ± 25,40 %; КРР (20%) 8,58 ± 74,90%; и КРР (50%) 29,08 ± 33,98 %, и гојазних у групи Комб. КРР 25,10 ± 35,34 %; КРР (20%) 6,81 ± 36,26 %; КРР (50%) 34,67 ± 15,39 %). Статистички значајно мање просечне вредности триглицерида у крви су биле код предгојазних испитаница у групи са КРР 20% у 5. месецу, као и код гојазних испитаница у групи са КРР 50% у 10. месецу истраживања (Табела 33, 34.).

Наша студија бележи и смањење процентуалних просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви (у предгојазних у групи Комб КРР 4,59 ± 8,50%; КРР (20%) 4,82 ± 12,21%; и гојазних у групи Комб. КРР 6,16 ± 9,63 %; КРР (20%) 3,05 ± 10,76%; КРР (50%) 1,85 ± 18,67 %). Предгојазна група са КРР (50%) је једина имала скок просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви за 2,99 ± 10,15 %. Статистички значајно смањење просечних вредности укупног холестерола у крви је наступило код предгојазних испитаница у групи са Комб. КРР 5. месецу ($p < 0,05$). У другим групама статистичка значајност у промени просечних вредности концентрација укупног холестерола у крви није постојала (Табела 35, 36.).

Просечне вредности ЛДЛ холестерола мерене на почетку истраживања су такође у референтним вредностима у свим посматраним групама. Ипак резутати на крају десетомесечног нутритивног третмана показују смањење његових процентуалних просечних вредности (у предгојазних у групи Комб КРР 9,96 ± 13,13 %; КРР (20%)

13,37 ± 15,52 %; и гојазних у групи Комб. КРР 6,66 ± 9,65 %; КРР (20%) 0,55 ± 20,96 %; КРР (50%) 0,82 ± 29,06 %). Предгојазна група са КРР (50%) (у којој је наступио и скок укупног холестерола) је једина имала пораст просечних вредности концентрација ЛДЛ холестерола у крви за 2,28 ± 13,78% (Табела 37.)

Предгојазне испитанице које се међу собом нису разликовале по просечним вредностима концентрација ЛДЛ холестерола на почетку истраживања, након пет месеци у групи предгојазних испитаница са КРР 20% бележе статистички значајно миже вредности концентрације ЛДЛ холестерола у крви у односу групу испитаница са КРР 50% ($p < 0,05$), а на крају студије у групи са Комб. КРР у односу на КРР 50% ($p < 0,05$), и групи са КРР 20% у односу на КРР 50% ($p < 0,01$).Гојазне испитанице, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале, се нису међусобно разликовале по просечним вредностима концентрација ЛДЛ холестерола на почетку, током и на крају студије(Табела 37.).

Статистички су значајно ниже просечне вредности концентрација ЛДЛ холестерола у крви у 10. месецу истраживања у групи предгојазних испитаница са Комб. КРР ($p < 0,05$), и у групи са КРР (20%) у 5 и 10. месецу ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), у односу на почетне вредности (Табела 38).

Код предгојазних и гојазних испитаница у све три посматране групе није постојала статистички значајна разлика између просечних вредности концентрација ХДЛ холестерола током истраживања, али треба уочити да су процентуалне просечне вредности концентрација ХДЛ холестерола на крају студије, у свим групама предгојазних испитаница биле више (Комб. КРР за 4,61 ± 18,85 %; КРР (20%) за 5,84 ± 18,58%; КРР (50%) за 2,35 ± 20,66%) (Табела 39.).

Наши изнети резултати о променама вредности параметара липидног статуса, након спроведене препоручене редукције телесне масе, потврђују оправданост спровођења медицинске нутритивне терапије у лечењу популације предгојазних и гојазних без постојања коморбидитета.

6.9. ПРОМЕНЕ ВРЕДНОСТИ Ц-РЕАКТИВНОГ ПРОТЕИНА НАКОН ДИЈЕТОТЕРАПИЈЕ

Главна разлика између мушкараца и жена у погледу депоа телесне масти је у чињеници да жене имају више адипоцита на почетку одрасле доби (хиперпластична гојазност) и могу похрањивати више масти у односу на мушкарце [295]. Касније је процес накупљања масти нарочито брз у поткожном абдоминалом ткиву као резултат

хипертрофије адипоцита. Ова запажања су послужила за постављање претпоставке да ли, нарочито у млађих жена, може бити присутна гојазност без коморбидитета.

Анализом неколико великих студија изведених у Европи и Сједињеним америчким државама нађена је значајна повезаност вредности концентрација ЦРП у серуму и кардиоваскуларних догађаја, без обзира на присуство, или не, других факора ризика. Резултати MONICA студије показали су да гојазне особе имају двоструко повећане вредности ЦРП у поређењу с онима нормалног индекса телесне масе. Значај абдоминалне гојазности је потврђен у бројим струдијама које су доказале значајну корелацију између обима струка и односа ОС/ОК и кардиоваскуларног ризика у поређењу с индексом телесне масе [296].

У нашој студији све испитанице су биле здраве, релативно младе особе (20-40 година). Ипак, посечне вредности ЦРП биле су повишене на почетку истраживања у свим посматраним групама, како предгојазних (Комб. КРР 4,44 ± 2,31; КРР (20%) 6,13± 2,29; КРР (50%) 5,24± 2,88) тако и гојазних испитаница (Комб. КРР 5,83± 2,22; КРР (20%) 6,97± 2,35; КРР (50%) 7,93± 2,06) (Табела 40.).

Резултати Women's Health Study у којој је учествовало 39 876 средовечних жена су показали да су жене с вредностима ЦРП изнад 75th перцентила (>0,59 mg/dl) такође имале већи ИТМ, ОС и ОС/ОК. Након прилагођавања за године ЦРП је био у снажној корелацији с ИТМ и ОС, и мање снажној са ОС/ОК [297].

У нашој студији у групи предгојазних и гојазних испитаница без коморбидитета, на почетку истраживања није постојала значајна корелација између измерених вредности ИТМ и ЦРП, као и % телесне масти и ЦРП, и ОС и ЦРП. Али у 5. месецу, а потом и у 10. месецу студије постојала је статистички значајна корелација између измерених вредности ИТМ и ЦРП, потом % телесне масти и ЦРП и на крају и ОС и ЦРП у гојазних испитаница, док је значајност изостала у групи предгојазних испитаница (Табела 44,45,46.).

Претпостављени механизам инфламације у гојазности је повећана секреторна активност у масном ткиву. Масно ткиво је место стварања бројних секреторних фактора (адипокина) који имају про и антиинфламаторно дејство [298, 299]. Хомеостаза се одржава на основу баланса у секрецији различитих фактора. Она може бити нарушена повећањем количине масног ткива које резултује дисрегулацијом производње адипокина, уз коју следи локолна и/или системска реакција [114].

Прекомерно масно ткиво ствара проинфламаторне факторе нарочито фактор туморске некрозе α и интерлеукин-6, али и реактанте акутне фазе као ПАИ-1,

хаптоглобин, серум амилоид А који су главни чиниоци системске инфламације ниског степена [300].

Претпоставља се да гојазне особе имају повећану активацију киназа у масном ткиву и последично повећану експресију инфламаторних цитокина [301].Медијатори инфламације могу индуковати синтезу реактаната акутне фазе у јетри међу којима и ЦРП која је навећим делом индукована ИЛ-6. Резултат је повишење серумске концентрације ових молекула и код здравих гојазних особа [302], укључујујући и децу [303].

Да би проверили ову претпоставку Панакулини и сарадници испитивали су нивое ЦРП код здравих жена (18-60 година), различитог степена ухрањености (нормалне телесне масе, предгојазне и гојзне) у односу на телесну композицију и диструбуцију масти [304]. Њихови резултати су показали да је концентрација ЦРП у корелацији с масним ткивом без обзира на године.

Значајан губитак телесне масе је такође повезан са смањењем концентрације ЦРП [305-308]. Ц-реактивни протеин, осетљив маркер инфламације, који је у позитивној корелацији са појавом васкуларних догађаја, смањује своје вредности након 10%-ног губитка телесне масе [309].

У нашој студији препоручени губитак телесне масе >10% у свим посматраним групама довео је до редукције просечних вредности ЦРП у предгојазних и гојазних испитаница након десетомесечног нутритивног третмана (у групи предгојазних са Комб. КРР за 3,57 ± 14,69 %; КРР (20%) за 39,65 ± 28,78 %; КРР (50%) за 39,07 ± 30,48 %: и групи гојазних са Комб. КРР за 41,36 ± 25,80 %; КРР (20%) за 18,79 ± 42,11 %; КРР (50%) за 50,39 ± 26,44 %) (Табела 40.).

Разлика у просечним вредностима концентрација ЦРП на почетку, током и на крају студије, без обзира којој су групи рестриктивног режима припадале је изостала у групи предгојазних испитаница. Гојазне испитанице, које се међу собом нису разликовале по просечним вредностима концентрација ЦРП на почетку истраживања и након пет месеци, у десетом месецу исказују статистички значајно ниже вредности концентрација ЦРП у крви групе са КРР (20%) у односу на КРР 50% ($p < 0,05$) (Табела 40.). Такође, код предгојазних испитаница статистички значајно ниже просечне вредности концентрација ЦРП наступиле су у свим групама са различитим калоријским режимима, и у групи гојазних са Комб КРР и са КРР (50%). Група са КРР (20%) није постигла, током десетомесечног праћења, статистички значајне промене (Табела 41, 42.).

У новијој мета анализи 33 интервентне судије показано је да постоји снажна повезаност између снижења телесне масе и ЦРП вредности, што је подтврдила и наша студија, и да је губитак телесне масе једнако ефикасна нефармаколошка метода за смањење нивоа ЦРП у плазми. У прилог ове тврдње је и чињеница да број испитаница које су након спроведеног истраживања у нашој студији, у односу на почетне вредности, статистички значајно смањиле вредности ЦРП у серуму (и постигле концентрације ЦРП < 3 mg/L) су у групи предгојазних и гојазних испитаница са Комб. КРР, потом у предгојазних са КРР (20%) и гојазних испитаница са KRR (50%). (Табела 43.).

Ове промене након примењених различитих КР су веома важне у смањењу кардиоваскуларног ризика. ЦРП јесте инфламаторни молекул укључен у процес атеросклерозе, идентификован као предиктор за настанак кардиоваскуларне болести [310].

Наши резултати су потвридили да је ЦРП вредан маркер за процену постојања метаболичког ризика код гојазних, али и предгојазних жена без коморбидитета. Различите калоријске рестрикције с истим саставом макронутијената једнако су делотворне у побољшању кардиометаболичких фактора ризика код жена с прекомерном тежином или гојазних. То проистиче из да тога што смањење телесне масе има повољан ефекат у смањену проинфламаторног нивоа ЦРП.

Наша студија има ограничења у погледу броја испитаница које су завршиле истраживање (проценат одустајање 59,5%). Релативно мали посматрани узорак може умањити значајност резултата за коришћење у програмима јавног здравља, али би постигнути резултати могли бити повод за наредна проширена истраживања.

7. ЗАКЉУЧЦИ

Пре почетка дијетотерапијске интервенције испитанице су припадале предгојазним и гојазним женама без коморбидитета (ИТМ 25-39,9 kg/m²) чије су просечне вредности ОС биле у опсегу ризика (> 80 cm), а свака испитаница је имала проценат телесне масноће > 30. Измерене просечне вредности серумских концентрација метаболичких показатеља: гликемије, гликозилованог хемоглобина, укупног холестерола, ЛДЛ- и ХДЛ холестерола и триглицерида су биле у референтним вредностима. Изузетак су просечне вредности ЦРП које су биле повишене на почетку истраживања, како у групи предгојазних, тако и гојазних испитаница.

Овим је потврђена прва хипотеза наше студије да код младих предгојазних и гојазних жена без коморбидитета, постоје повишене вредности серумских показатеља инфламације, без обзира на одсуство клиничке манифестације болести.

Током, и на крају 10 месеца студије, различите КРР групе су имале прилично уједначено, статистички значајно смањење телесне масе, ИТМ, ОС и процента телесне масноће. Све предгојазне испитанице су након дијетотерапије постигле нормалне просечне вредности ИТМ и ОС. Међутим, иако је забележено статистички значајно смањење процента телесне масти, нормалне вредности, односно проценат телесне масти < 30, нису постигнуте ни у једној посматраној групи.

Просечне вредности ЦРП су на крају истраживања у свим посматраним групама, како предгојазних тако и гојазних испитаница биле статистички значајно смањене. Тиме је наша студија потврдила да препоручени губитак телесне масе >10% доводи до редукције просечних вредности ЦРП у предгојазних и гојазних испитаница без коморбидитета.

Ови резултати су потврдили другу хипотезу да ће након петомесечне примене рестриктивних калоријских режима различитог типа, доћи ће до смањења телесне масе и индекса телесне масе, али неће доћи до значајне промене садржаја и дистрибуције телесне масти, као ни нормализације серумских показатеља метаболичких поремећаја и инфламације, као и да ће након десетомесечне примене истих режима, доћи ће до

значајног смањења свих вредности антропометријских, метаболичких и инфламацијских параметара, али не и постизања њихових нормалних вредности.

Тиме смо потврдили неопходност спровођења дугорочних рестриктивних режима исхране, да би након постизања нормалних вредности ИТМ и ОС наступила и нормализација процента телесне масноће и параметра инфламације ЦРП-а.

Предгојазне испитанице на Комбинованом КРР су постигле вишу статистичку значајност у смањењу вредности ИТМ, ОС, процента телесне масноће и ЦРП, што би могло да фаворизује овај КРР у односу на друга два. Али, то није умањило успех преостала два КРР у којима су, такође, и предгојазне и гојазне испитанице постигле статистички значајну редукцију истих посматраних параметара. Тиме смо потврдили и трећу хипотезу наше студије да ће десетомесечна примена различитих калоријско рестриктивних режима бити једнако ефикасна.

8. Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Vasan RS, Pencina MJ, Cobain M, Freiberg MS, D'Agostino RB. Estimated risks for developing obesity in the Framingham Heart Study. Ann Int Med 2005;143(7):473–512.
2. Klein S, Burke LE, Bray GA. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 2004;110(18):2952–67.
3. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. The New England Journal of Medicine 2007;356(3):213–5.
4. Masouka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. Annals of the New York Academy of Sciences 2013;(128):1106–22.
5. Hursting SD, Dunlap SM. Obesity, metabolic dysregulation, and cancer: a growing concern and inflammatory (and microenvironmental) issue. Annals of the New York Academy of Sciences 2012;1271:82–7.
6. Vucenik I, Stains JP.Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. Annals of the New York Academy of Sciences 2012;1271:37–43.
7. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. Nature and Science of Sleep 2010;2:233–55.
8. Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation an obesity. Current Opinion in Rheumatology 2013;25:114–8.
9. Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. Respirology 2012;17,(3)412–21.
10. Haslam DW, James WPT. Obesity. The Lancet 2005;366(9492):1197–1209.
11. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. Obesity Reviews 2011;12(2):131–41.
12. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. The New England Journal of Medicine 2010;363(24):2339–50.
13. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006;444(7121):881–7.

14. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiological Reviews 2013;93:359–404.
15. Grundy SM. Metabolic syndrome update. Trends in cardiovascular medicine. 2016;26(4):364-73.
16. Ramos-Nino ME. The role of chronic inflammation in obesity-associated cancers. ISRN oncology 2013;2013:697521.
17. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease.Mediators of Inflammation 2010;2010:535918.
18. Goran MI, Alderete TL. Targeting adipose tissue inflammation to treat the underlying basis of the metabolic complications of obesity. Nestlé Nutrition Institute Workshop Series 2012;73:49–66.
19. Stunkard AJ. Current views on obesity. Am J Med 1996;100:230-6.
20. Perusse L, Chagnon YC, Dionne FT, Bouchard C. The human obeisty gene map: the 2000 update. Obes Res 2001;9:135-169.
21. Shuldiner AR, Sabra M. TRp64Arg beta3 adrenoreceptor: when does a candidate gene become a disease susceptibility gene? Obes Res 2001:9;806-9.
22. Foreyt JC, Poston WSC II. Diet, genetics and obesity. Food Technol 1997;57:70-9.
23. Pretince AM. Overeating:the health risks. Obes res 2001;9(4):234-8.
24. Van Horn. The dietitians role in developing and implementing the first federal obesity guidelines. J Am Diet Assoc 1998;98:1115-22.
25. Rolls BJ, Drewnowski A. Diet and nutrition. Encyclopedia Gerontol 1996;1:429-40.
26. Caballero B. The Global Epidemic of Obesity: An Overview. Epidemiol Rev 2007;29(1):1-5.
27. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. JAMA 2010;303:235–41.
28. Go AS, Mozaffarian D, Roger VR, Benjamin EM at all. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2-e220
29. Kelishadi R. Childhood Overweight, Obesity, and the Metabolic Syndrome in Developing Countries. Epidemiol Rev 2007;2(1):62-76.
30. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. International Journal of Obesity 2008;32:1431–7.
31. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. International Journal of Biological Sciences 2011;7(7):1003–15.
32. Parekh N, Chandran U, Bandera EV. Obesity in cancer survival. Annual Review of Nutrition 2012;32:311–42.

33. Wagner DR, Heyward VH. Measures of body composition in blacks and whites: a comparative review. Am J Clin Nutr 2000;71:1392-402.
34. Gallagher D, Heymsfild SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto J. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. Am J Clin Nutr 2000;71:694-701.
35. Jensen MD. Research techniques for body composition assessment. J Am Diet Assoc 1992;92:495-501.
36. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2008;37(3):753–68.
37. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. Cell 2007;131(2):242–56.
38. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? a review article. Digestive Diseases and Sciences 2009;54(9):1847–56.
39. Fruhbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. American Journal of Physiology 2001;280(6):E827–E47.
40. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and Perivascular Adipose Tissues and Their Influence on Cardiovascular Disease: Basic Mechanisms and Clinical Associations. Am Heart Assoc 2014;3(2):e000582.
41. Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, Ojha S, Frontini A, Budge H, et al. Adult epicardial fat exhibits beige features. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:E1448-E55.
42. Marchington JM, Pond CM. Site specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vivo. Int J Obesity 1990;14:1013-22.
43. Cheung L, Gertow J, Werngren O, Folkersen L, Petrovic N, Nedergaard J, et al. Human mediastinal adipose tissue displays certain characteristics of brown fat. Nutr Diabetes 2013;3:1-9.
44. Wheeler GL, Shi R, Beck SR, Langefeld CD, Lenchik L, Wagenknecht LE, Freedman BI, et al. Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families. Invest Radiol 2005;40:97-101
45. Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, Sonoyama K, Clancy O, Jeziorska M, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. Circulation 2009;119:1661-70.
46. Aghamohammadzadeh R, Greenstein AS, Yadav R, Jeziorska M, Hama S, Soltani F, et al. Effects of bariatric surgery on human small artery function: evidence for reduction in

perivascular adipocyte inflammation, and the restoration of normal anticontractile activity despite persistent obesity. J Am Coll Cardiol 201;62:128-35.

47. Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, Lee R, Reilly S, Coutinho P, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels. Circulation 2013;127:2209-21.
48. Bray GA. Obesity. In: Brown ML, editor Present knowledge in nutrition, ed 6 Washington DC, ILSI 1990. p 33-8.
49. McDevitt RM, Bott SJ, Harding M, Coward WA, Bluck LJ, Prentice AM. De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. Am J Clin Nutr 2001;74:737-46.
50. Hellerstein MK. No common energy currency: de novo lipogenesis as the road less traveled. Am J Clin Nutr 2001(6);74:707-8.
51. Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, Ahmadian M, Sul HS. Regulation of Triglyceride Metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. American Journal of Physiology 2007;293(1):G1–G4.
52. Greenberg AS, Egan JJ, Wek SA, Garty NB, Blanchette-Mackie EJ, Londos C. Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets. Journal of Biological Chemistry 1991;266(17):11341–6.
53. Weisiger RA, Zucker SD. Transfer of fatty acids between intracellular membranes: roles of soluble binding proteins, distance, and time. American Journal of Physiology 2002;282(1):G105–G15.
54. Tan NS, Shaw NS, Vinckenbosch N. Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription. Molecular and Cellular Biology 2002;22(14):5114–27.
55. Ceperuelo-Mallafré V, Miranda M, Chacón MR. Adipose tissue expression of the glycerol channel aquaporin-7 gene is altered in severe obesity but not in type 2 diabetes. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007;92(9):3640–5.
56. Ali AH, Koutsari C, Mundi M, Stegall MD, Heimbach JK, Taler SJ. Free fatty acid storage in human visceral and subcutaneous adipose tissue: role of adipocyte proteins. Diabetes 2011;60(9):2300–7.
57. Koivisto V. Reducing weight with leptin. Duodecim 1995;111(18):1731–3.
58. Pi Sunyer FX: Obesity. In Shils ME et al eds Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lea et Febiger; 1994. p. 181.

59. Kiefer FW, Cohen P, Plutzky J. Fifty shades of brown: perivascular fat, thermogenesis, and atherosclerosis. Circulation 2012;126:1012-5.
60. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1 containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. J Biol Chem 2010;285:7153-64.
61. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med 2009;360:1509-17.
62. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold activated brown adipose tissue in healthy men. N Engl J Med 2009;60:1500-8.
63. Bray GA. Obesity: a disease of energy or nutrient balance? Nutr Rev 1987;45:33-44.
64. Blundell JE, Lawton CL, Hill AJ. Mechanisms of appetite control and their abnormalities in obese patients. Horm Res 1993;39(3):72-6.
65. Rosencrans K. Does the body defend weight at a set point? Healthy Weight J 1994;8(3):47-55.
66. de Jonge L, Bray GA. The thermic effect of food and obesity: a critical review. Obes res 1997;5:662-8.
67. Carpenter WH, Poehlman ET, OConnell M, Goran MI. Influence of body composititon and resting metabolic rate on variation in total energy expenditure: a metaanalysis. Am J Clin Nutr 1995;61(1):4-10.
68. Ravussin E, Swinburn BA. Effect of caloric restriction and weight loss on energy expenditure. In Wadden TA editor. Treatment of the seriously obese patient, New York: Guilford press; 1992. p. 252-70.
69. McArdle WD et all Sports and exercise nutrition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
70. Vasseli JR, Maggio CA. Mechanisms of appettite and body weight regulation. In Frankle RT editor. Obesity and weight control. Rockville Md:Aspen publishers; 1987. p.17-34.
71. Richard D. Involvement of corticotropin releasing factor in the control of food intake and energy. Ann N Y Acad Sci 1989;575:155-61.
72. Weinsier RL, Nagy TR, Hunter GR, Darnell BE, Hensrud DD, Weiss HL. Do adaptive changes in metabolic rate favor weight regain in weight reduced individuals? An examination of the set point theory. Am J Clin Nutr 2000;72:1088-94.

73. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 2002;26(11):1407–33.
74. Dicker A, Le Blanc K, Åström G. Functional studies of mesenchymal stem cells derived from adult human adipose tissue. Experimental Cell Research 2005;308(2):283–90.
75. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. Journal of Clinical Investigation. 2011;121(6):2087–93.
76. Vaiopoulos AG, Marinou K, Christodoulides C, Koutsilieris M. The role of adiponectin in human vascular physiology. Int J Cardiol 2012;155:188–93.
77. Reseland JE. Effect of long therm changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. Am J Clin Nutr 2001;77:240-8.
78. Saltzman E, McCrory M. Physical Assessment of Nutrional Status. In: Coulston A, Boushey C, editors. Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease. London: ElsevierAcademic Press; 2008. p. 57-8.
79. Jorga J. Procena stanja uhranjenosti. In: Nikolić M, editor. Higijena i medicinska ekologija. Beograd: Medicinska knjiga, Medicinske komunikacije;1998. p. 72-85. (Serbian)
80. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. J Chronic Dis 1972;25:329–43.
81. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation. WHO technical report series 894. Geneva, Switerzerland: World Health Organization; 2000.
82. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults–The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res 1998;6(2):51S–209S.
83. Lewis CE, McTigue KM, Burke LE, Poirier P, Eckel RH, Howard BV, et al. Mortality, health outcomes, and body mass index in the overweight range: a science advisory from the American Heart Association. Circulation 2009;119:3263–71.
84. World Health Organization: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004;363:157–63.
85. Zheng W, McLerran DF, Rolland B. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. N Engl J Med. 2011;364:719–29.
86. Laquatra I. Nutrition for Weight Management. Krause's editor. Food, Nutrition and Diet Therapy. Philadelphia: Saunders II edition; 2004.p 559.
87. Jensen M. Role of Body Fat Distribution and the Metabolic Complications of Obesity. Clin Endocrinol Metab 2008;93(1):S57–S63.

88. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes Care 2010;33:920–2.
89. Mathieu P, Pibarot P, Larose E, Poirier P, Marette A, Després JP. Visceral obesity and the heart. Int J Biochem Cell Biol 2008;40:821–6.
90. Mihaijlo Nikolić. Higijena i medicinska ekologija (praktikum). Beograd: Medicinska knjiga; 1988. (Serbian)
91. Bandyopadhyay A. Anthropometry and body composition in soccer and volleyball players in West Bengal, India. J Physiol Anthropol 2007;26:501–5.
92. Akay AF, Gedik A, Tutus A, Sahin H, Bircan MK. Body mass index, body fat percentage, and the effect of body fat mass on SWL success. Int Urol Nephrol 2007;39:727–30.
93. Meeuwsen S, Horgan GW, Elia M. The relationship between BMI and percent body fat, measured by bioelectrical impedance, in a large adult sample is curvilinear and influenced by age and sex. Clin Nutr 2010;29:560–6.
94. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. BMJ 1984;289:1257–61
95. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. Am J Cardiol. 1994;73:460–8.
96. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. Lipids Health Dis 2011;10:183-91.
97. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? Ann Med. 2006;38:52–63.
98. Amato MC, Giordano C. Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction. International Journal of Endocrinology. Volume 2014 (2014), Article ID 730827, 7 pages. doi.org/10.1155/2014/730827
99. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG. A better index of body adiposity. Obesity (Silver Spring) 2011;19:1083–9.
100. Appelhans BM, Kazlauskaite R, Karavolos K, Janssen I, Kravitz HM, Dugan S, et al. How well does the body adiposity index capture adiposity change in midlife women?: The SWAN fat patterning study. Am J Hum Biol 2012;24:866-9.

101. Godoy-Matos AF, Moreira RO, Valerio CM, Mory PB, Moises RS. A new method for body fat evaluation, body adiposity index, is useful in women with familial partial lipodystrophy. Obesity (Silver Spring) 2012;20:440–3.
102. Schulze MB, Thorand B, Fritsche A, Häring HU, Schick F, Zierer A. Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes. Diabetologia 2012;55:1660–7.
103. Sun G, Cahill F, Gulliver W, Yi Y, Xie Y, Bridger T. Concordance of BAI and BMI with DXA in the Newfoundland population. Obesity (Silver Spring) 2013;21:499–503.
104. Lichtash CT, Cui J, Guo X, Chen YD, Hsueh WA, Rotter JI, et al. Body adiposity index versus body mass index and other anthropometric traits as correlates of cardiometabolic risk factors. PLoS One 2013;8:e65954.
105. Johnson W, Chumlea WC, Czerwinski SA, Demerath EW. Concordance of the recently published body adiposity index with measured body fat percent in European-American adults. Obesity (Silver Spring) 2012;20:900–3.
106. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. Presse Méd 1947;30:339–40.
107. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956;4:20–34.
108. Després J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2012;126:1301-13.
109. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Després JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. Hypertension 2009;53:577–84.
110. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor alpha in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest 1995,95:2409-15.
111. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity related insulin resistance. J Clin Invest 2003;112:1821-30.
112. Britton KA, Fox, CS. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. Circulation 2011;124:e837-e841.
113. Cornier M-A, Despres J-P, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, Lopez-Jimenez F, Rao G, St-Onge M-P, Towfighi A, Poirier P; on behalf of the American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition; Physical Activity and Metabolism; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and In-

tervention; Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Stroke Council.. Assessing Adiposity: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 2011;124:1996–2019.

114. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol 2011;11:85–97.
115. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a 1H NMR spectroscopy study. Diabetologia 1999;42:113–6.
116. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106:15430–5.
117. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, Porter SA, Salton CJ, Massaro JM, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. Circulation 2009;119:1586–91.
118. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus. Circulation 2007;116:1170–5.
119. Fox CS, Massaro JM, Schlett CL, Lehman SJ, Meigs JB, O'Donnell CJ, et al. Peri-aortic fat deposition is associated with peripheral arterial disease: the Framingham Heart Study. Circ Cardiovasc Imaging 2010;3:515–9.
120. Foster MC, Hwang S-J, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. Hypertension 2011;58:784–90.
121. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, et al. Nontraditional Risk Factors and Biomarkers for Cardiovascular Disease: Mechanistic, Research, and Clinical Considerations for Youth. Circulation 2011;123:2749-69.
122. Harvey AE, Lashinger LM, Hursting SD. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. Annals of the New York Academy of Sciences 2011;1229(1):45–52.
123. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002;420(6917):860–7.
124. Andre P, Balkau B, Vol S, Charles MA, Eschwege E. DESIR Study Group. Gamma-glutamyltransferase activity and development of the metabolic syndrome (International Diabetes Federation Definition) in middle-aged men and women: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) cohort. Diabetes Care. 2007;30:2355–61.

125. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. Hepatology. 2006;44:458–65.
126. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006;444:860–7.
127. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol 2009;54:2129–38.
128. Hursting SD, Berger NA. Energy balance, host-related factors, and cancer progression. J Clin Oncol. 2010;28:4058–65.
129. Carter JC, Church FC. Obesity and Breast Cancer: Th Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma and Plasminogen Activator PPAR Research Volume 2009 (2009), Article ID 345320, 13 pages. doi.org/10.1155/2009/345320
130. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. J Diabetes 2010;2:180–93.
131. Lind L, Siegbahn A, Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J. A detailed cardiovascular characterization of obesity without the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011;31:e27–e34.
132. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. Obesity Reviews 2012;13:27–42.
133. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. Prev Med 1987;16:235–51.
134. Timpson NJ, Harbord R, Davey Smith G, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Does greater adiposity increase blood pressure and hypertension risk?: Mendelian randomization using the FTO/MC4R genotype. Hypertension 2009;54:84–90
135. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. Obes Res 2000;8:605–19.
136. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004;350:2362–74.
137. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. J Am Coll Surg 2008;207:928–34.

138. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. J Clin Epidemiol 2008;61:646–53.
139. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. Annu Rev Pathol 2007;2:31–56.
140. Beijers HJ, Ferreira I, Spronk HM, Bravenboer B, Dekker JM, Nijpels G. Body composition as determinant of thrombin generation in plasma: the Hoorn study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:2639–47.
141. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. Obes Rev 2002;3:85–101.
142. Anfossi G, Russo I, Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:440–9.
143. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis 1996;7:157–61.
144. Rondini EA, Harvey AE, Steibel JP, Hursting SD, Fenton JI. Energy balance modulates colon tumor growth: interactive roles of insulin and estrogen. Molecular Carcinogenesis 2011;50(5):370–82.
145. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:14211–6.
146. Wada T, Ohshima S, Fujisawa E, Koya D, Tsuneki H, Sasaoka T. Aldosterone inhibits insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes. Endocrinology 2009;150:1662–9.
147. Giessler C, Powers H, editors. Human Nutrition Twelfth Edition. Churchil Livingstone Elsevier; 2011.
148. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F,Somers VK. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea Implications for Treatment. Chest 2010 Mar;137(3):711–9.
149. Greco M, Chiefari E, Montalcini T, Accattato F, Costanzo FS, Pujia A, et al**.** Early Effects of a Hypocaloric, Mediterranean Diet on Laboratory Parameters in Obese Individuals. Mediators of Inflammation.Volume 2014 (2014), Article ID 750860, 8 pages doi.org/10.1155/2014/750860.
150. Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? Diabetes Care 2008;31(2):S269–S277.

151. Blackburn G. Effect of degreee of weight loss on health benefits. Obesity Research 1995;3(2):211–6.
152. Heggen E, Klemsdal TO, Haugen F, Holme I, Tonstad S. Effect of a low-fat versus a low-gycemic-load diet on inflammatory biomarker and adipokine concentrations. Metabolic Syndrome and Related Disorders 2012;10,(6):437–42.
153. Heymsfield SB, Thomas D, Nguyen AM, Peng JZ, Martin C, Shen W, et al. Voluntary weight loss: systematic review of early phase body composition changes. Obesity Reviews 2011;12:e348–e361.
154. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Rinciples of Biochemistry-Second Edition. *New York: Worth Publisher;* 1993.
155. Colles SL, Dixon JB, Marks P, Strauss BJ, O'Brien PE. Preoperative weight loss with a very-low-energy diet: quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging. Am J Clin Nutr 2006;84:304–11.
156. Skullerud K. Variations in the size of the human brain. Influence of age, sex, body length, body mass index, alcoholism, Alzheimer changes, and cerebral atherosclerosis. Acta Neurol Scand Suppl 1985;102:1–94.
157. Gallagher D, Heymsfield SB. Obesity is bad for the heart, but is weight loss always good? Obes Res 1994;2*:*160–3.
158. Bloom WL. Fasting as an introduction to the treatment of obesity. Metabolism 1959*;*8*:*214–20.
159. Ball MF, Canary JJ, Kyle LH. Comparative effects of caloric restriction and total starvation on body composition in obesity. Ann Intern Med 1967;67(1):60-7.
160. Göschke H, Stahl M, Thölen H. Nitrogen loss in normal and obese subjects during total fast. Klin Wochenschr 1975*;*53*:*605–10.
161. Fenn WO, Haege LF. The deposition of glycogen with water in the liver of cats. J Biol Chem 1940;136:87–101.
162. Brittain T, Geddes R. Water binding by glycogen molecules. Biochim Biophys Acta 1978;543:258–3.
163. Acheson KJ, Schutz Y, Bessard T, Anantharaman K, Flatt JP, Jéquier E. Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. Am J Clin Nutr 1988;48:240–7.
164. Nilsson LH. Liver glycogen content in man in the postabsorptive state. Scand J Clin Lab Invest 1973;32:317–23.
165. McBride J, Guest M, Scott E. The storage of the major liver components; emphasizing the relationship of glycogen to water in the liver and the hydration of glycogen. J Biol Chem 1941*;*139*:*943–52.

166. Benedict FG. A Study of Prolonged Fasting. *Carnegie Institute of Washington Publication No. 203. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington;* 1915.
167. Wynn V, Abraham RR, Densem JW. Method for estimating rate of fat loss during treatment of obesity by calorie restriction. Lancet 1985;2:482–6.
168. Stinebaugh FJ, Schloeder FX. Studies on the natriuresis of fasting. I. Effect of pre-fast intake. Metabolism 1966;15:828–37.
169. Sigler MH. The mechanism of the natriuresis of fasting. J Clin Invest 1975;55:377–87.
170. Kamel SK, Lin SH, Cheema-Dhadli S, Marliss EB, Halperin ML. Prolonged total fasting: a feast for the integrative physiologist. Kidney Int 1998;53:531–9.
171. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. Diabetologia 1981;21:165–71.
172. Kolanowski J. Influence of insulin and glucagon on sodium balance in obese subjects during fasting and refeeding. Int J Obes 1981;5(1):105–14.
173. Kolanowski J. On the mechanisms of fasting natriuresis and of carbohydrate-induced sodium retention. Diabetes Metab 1977;3:131–43.
174. Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, Karhausen LR, Howells GP, Tipton IH. Report of the Task Group on Reference Man. *Oxford: Pergamon Press;* 1975.
175. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2003;275:1081–101.
176. Simpson ER, Clyne C, Rubin G, Boon WC, Robertson K, Britt K,*et al*. Aromatase – a brief overview. Annu Rev Physiol 2002;64:93–127.
177. Reifenstein EJ Jr, Albright F, Wells SL. The accumulation, interpretation, and presentation of data pertaining to metabolic balances, notably those of calcium, phosphorus, and nitrogen. JCEM 1945;5:367–95.
178. Prentice AM, Goldberg GR, Jebb SA, Black AE, Murgatroyd PR, Diaz EO. Physiological responses to slimming. Proc Nutr Soc 1991;50:441–58.
179. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, *et al*. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. Obes Res 2003;11:5–16.
180. Hall KD, Hallgreen CE. Increasing weight loss attenuates the preferential loss of visceral compared with subcutaneous fat: a predicted result of an allometric model. Int J Obes 2008;32:722.
181. Shen W, Chen J, Punyanitya M, Shapses S, Heshka S, Heymsfield SB. MRI-measured bone marrow adipose tissue: changes during weight loss and its relationship with DXA-measured bone mineral. FASEB J 2007;21:831-8.
182. Xuefeng H. Jun R. Caloric restriction and heart function: is there a sensible link? Acta Pharmacologica Sinica 2010;31:1111–7.

183. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. The New England Journal of Medicine 2008;359(3):229–41.
184. Fernandez AC, Casariego AV, Rodreguez IC, Pomar MDB. One-year effectiveness of two hypocaloric diets with different protein/carbohydrate ratios in weight loss and insulin resistance. Nutricion Hospitalaria 2012;27(6):2093–101.
185. Esposito K, Marfella R, Ciotola M. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. Journal of the American Medical Association 2004,292(12):1440–6.
186. Varady KA. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss? Obesity reviews 2011;12:593–601
187. Bales CW, Kraus WE. Caloric restriction: implications for human cardiometabolic health. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention 2013;33(4):201–8.
188. Noakes M, Keogh JB, Foster PR, Clifton PM. Effect of an energy-restricted, highprotein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. Am J Clin Nutr 2005;81:1298–306.
189. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults–the evidence report. National Institutes of Health. Obes Res 1998;6(2):51–209.
190. Strychar I. Diet in the management of weight loss. CMAJ 2006;174:56–63.
191. Moloney M. Dietary treatments of obesity. Proc Nutr Soc 2000;59(4):601-8.
192. Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. Am J Clin Nutr 2007;86:7–13.
193. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. Am J Clin Nutr 2009;90:1138–43.
194. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. Obesity (Silver Spring) 2013;21(7):1370-9.
195. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. Nutrition Journal 2013;12(1):146.
196. Tresierras MA, Balady GJ. Resistance training in the treatment of diabetes and obesity: mechanisms and outcomes. J Cardiopulm Rehabil Prev 2009;29:67–75.
197. Fellmann N. Hormonal and plasma volume alterations following endurance exercise. A brief review. Sports Med 1992;13:37–49.

198. Stellingwerff T, Boit MK, Res PT, International Association of Athletics Federations. Nutritional strategies to optimize training and racing in middle-distance athletes. J Sports Sci 2007;25*(1)*:S17–S28.
199. Koopman R, Beelen M, Stellingwerff T, Pennings B, Saris WH, Kies AK, et al. Coingestion of carbohydrate with protein does not further augment postexercise muscle protein synthesis. Am J Physiol 2007;293:E833–E42
200. Ling H, Lenz TL, Burns TL,Hilleman DE. Reducing the risk of obesity: Defining the role of weight loss drugs (Review). Pharmacotherapy 2013;33(12):1308-21.
201. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. Int J Obes 1997;21(3):12-9.
202. James WPT, Avenell A, Broom J, Whitehead. A one year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. Int J Obes 1997;21(3):24-30.
203. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R. Long-term follow-up after bariatric surgery. A systematic review. JAMA; 2014;312(9):934-42.
204. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br J Nutrition 1974;32:77-97.
205. Must A, Spadano J, Coakley E, Field A. Colditz G, Dietz W. The disease burden associated with overweight and obesity. The Journal of the American Medical Association 1999;282(16):1523–9.
206. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. Dietary Reference Intakes (DRIs):Estimated Average Requirements. 2011. dostupno na: http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~/media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/1_% 20EARs.pdf
207. Strychar I. Diet in the management of weight loss. CMAJ 2006;174:56–63.
208. Boričić K. Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije: 2013 godina. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; 2014.
209. Abete I, Astrup A, Martinez JA, Thorsdottir I, Zulet MA. Obesity and the metabolic syndrome: role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. Nutr Rev 2010;68:214–31.
210. Gallagher EJ. LeRoith D, Karnieli E. The metabolic syndrome – from insulin resistance to obesity and diabetes. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2008;37:559–79.
211. Trabulsi J, Schoeller DA. Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;281:E891–E899.

212. Schoeller DA. The energy balance equation: looking back and looking forward are two very different views. Nutr Rev 2009;67:249–54.
213. Davis C, Curtis C, Tweed S, Patte K: Psychological factors associated with ratings of portion size: relevance to the risk profile for obesity. Eat Behav 2007;8(2):170–6.
214. Heymsfield SB, van Mierlo CA, van der Knaap HC, Heo M, Frier HI. Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. Int J Obes Relat Metab Disord 2003;27(5):537–49.
215. Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. Body composition changes after weight-loss interventions for overweight and obesity. Clinical Nutrition 2013;32(2):157–61.
216. Martin CK, Das SK, Lindblad L.. Effect of calorie restriction on the free-living physical activity levels of nonobese humans: results of three randomized trials. Journal of Applied Physiology 2011;110(4): 956–63
217. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. The American Journal of Clinical Nutrition 2014;99(1):14–23.
218. Del Corral P, Chandler-Laney PC, Casazza K, Gower BA,Hunter GR.Effect of dietary adherence with or without exercise on weight loss: a mechanistic approach to a global problem.J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1602–7
219. Norrelund H, Borglum J, Jorgensen JO. Effects of growth hormone administration on protein dynamics and substrate metabolism during 4 weeks of dietary restriction in obese women. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52:305–12.
220. Haugaard SB,Vaag A,Mu H,Madsbad S. Skeletal muscle structural lipids improve during weight-maintenance after a very low calorie dietary intervention. Lipids Health Dis 2009;8:34.
221. Luscombe ND, Tsopelas C, Bellon M, Clifton PM, Kirkwood I, Wittert GA. Use of [14C]-sodium bicarbonate/urea to measure total energy expenditure in overweight men and women before and after low calorie diet induced weight loss. Asia Pac J Clin Nutr 2006;15:307–16.
222. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. Gastroenterology 2009;136:1552–60.
223. Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK,Alfonso A, Smith SR, Ravussin E. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:865–72.

224. Tapsell L, Batterham M, Huang XF.Short-term effects of energy restriction and dietary fat sub-type on weight loss and disease risk factors. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20:317–25.
225. Lee K, Lee J, Bae WK, Choi JK, Kim HJ, Cho B. Efficacy of low-calorie, partial meal replacement diet plans on weight and abdominal fat in obese subjects with metabolic syndrome: a double-blind, randomised controlled trial of two diet plans–one high in protein and one nutritionally balanced. *Int J Clin Pract* 2009;63:195–201.
226. Lantz H, Peltonen M, Agren L, Torgerson JS. Intermittent versus on-demand use of a very low calorie diet: a randomized 2-year clinical trial. J Intern Med 2003;253:463–71.
227. Nicklas BJ, Wang X,You T. Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Am J Clin Nutr 2009;89:1043–52.
228. Das SK, Gilhooly CH, Golden JK. Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2007;85:1023–30.
229. Chaston TB, Dixon JB. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. Int J Obes (Lond) 2008;32:619–62.
230. Halberg N, Henriksen M, Soderhamn N. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. J Appl Physiol 2005;99:2128–36.
231. Michalsen A, Riegert M, Ludtke R. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. BMC Complement Altern Med 2005;5:22.
232. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. Am J Clin Nutr 2005;81:69–73.
233. Johnson JB, Summer W, Cutler RG. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. Free Radic Biol Med 2007;42:665–74.
234. Mattson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. J Nutr Biochem 2005;16(3):129–37.
235. Klempel MC, Kroeger CM, Bhutani S, Trepanowski JF, Varady KA. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. Nutrition Journal 2012;11:98.

236. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. Int J Obes (Lond) 2011;35(5):714–27.
237. Buschemeyer WC 3rd, Klink JC, Mavropoulos JC, Poulton SH, Demark-Wahnefried W, Hursting SD. Effect of intermittent fasting with or without caloric restriction on prostate cancer growth and survival in SCID mice. Prostate 2010;70(10):1037–43.
238. Tsai AG, Wadden TA: The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. Obesity (Silver Spring) 2006;14(8):1283–93.
239. Mercuro G, Deidda M, Bina A, Manconi E, Rosano GM. Gender-specific aspects in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Curr Pharm Des 2011;17(11):1082–9.
240. Williams KV, Mullen ML, Kelley DE, Wing RR. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care 1998;21(1):2–8.
241. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation and cardiovascular health. Journal of the American College of Cardiology 2008;51(3):249–55.
242. Fontana L. Calorie restriction and cardiometabolic health. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2008;15(1):3–9.
243. Bales CW, Kraus WE. Caloric restriction: implications for human cardiometabolic health. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention 2013;33(4):201–8.
244. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 2002;106:3143.
245. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation. 2007;116:39–48.
246. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ 1995;311:158–61.
247. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. Endocrinology 2003;144(12):5159-65.
248. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. Arteriosclerosis. 1990;10:497–511.

249. Després JP**.** Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease Circulation. 2012;126:1301-13.
250. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnel CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? Diabetes Care 2009;32(6):1068–75.
251. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation 2007;116:39-48.
252. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. Nature 2006;444:875-80.
253. Cornier M-A, Despres J-P, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, Lopez-Jimenez F, Rao G, St-Onge M-P, Towfighi A, Poirier P*;* on behalf of the American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition; Physical Activity and Metabolism; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Stroke Council.. Assessing Adiposity: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 2011;124:1996–2019.
254. Ryan AS, Pratley RE, Elahi D, Goldberg AP. Resistive training increases fat-free mass and maintains RMR despite weight loss in postmenopausal women. J Appl Physiol 1995*;79:*818–23.
255. Sparti A, DeLany JP, de la Bretonne JA, Sander GE, Bray GA. Relationship between resting metabolic rate and the composition of the fat-free mass. Metabolism 1997*;46:*1225–30.
256. Garruti G, Depalo R, Vita MG. Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. Reprod Biomed Online 2009;19:552–63.
257. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. Circulation 2006;113:2335–62.
258. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2009;119:2408–16.
259. Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of immune system in obesity and insulin resistance. J Obesity 2013;2013:616193

260. Han JM, Levings MK. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. J Immunol 2013;191:527-32.
261. Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases Best Prac Res Clin Endocrinol Metabol 2013;27:163-77.
262. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. Int J Biol Sci 2011;7:1003–15
263. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. Nat Rev Cancer 2008;8:915–28.
264. Hursting SD, Smith SM, Lashinger LM, Harvey AE, Perkins SN. Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction research. Carcinogenesis. 2010;31:83–89.
265. Park SY, Cho YR, Kim HJ. Unraveling the temporal pattern of diet-induced insulin resistance in individual organs and cardiac dysfunction in C57BL/6 mice. Diabetes 2005;54:3530–40.
266. Song J, Oh JY, Sung YA, Pak YK, Park KS, Lee HK. Peripheral blood mitochondrial DNA content is related to insulin sensitivity in offspring of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2001;24:865–69.
267. Gianotti TF, Sookoian S, Dieuzeide G, Garcia SI, Gemma C, González CD, Pirola CJ. A decreased mitochondrial DNA content is related to insulin resistance in adolescents. Obesity (Silver Spring) 2008;16:1591–5.
268. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? Diabetes 2003;52:1–8.
269. Wing R, Lang W, Wadden T, Safford M, Knowler W, Bertoni A, et al. Look AHEAD Research Group, Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes Diabetes Care 2011;34(7):1481–6.
270. Redmon JB1, Raatz SK, Rek KP, Swanson JE, Kwong CA, Fan Q, et al. One-year outcome of a combination of weight loss therapies for subjects with type 2 diabetes: a randomized trial. Diabetes Care 2003;26(9):2505-11.
271. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Capewell S. Trends in the prevalence of low risk factor burden for cardiovascular disease among United States adults. Circulation 2009;120:1181–8.
272. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. N Engl J Med 2010;362:485–93.

273. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. Annu Rev Public Health 2011;32:5–22.
274. Artinian NT, Fletcher GF. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010;122:406–41.
275. Avram MM, Avram AS, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states, 3: adipogenesis: from stem cell to fat cell. J Am Acad Dermatol 2007;56:472–92.
276. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. Diabetes 2007;56:901–11.
277. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol 2009;54:2129–38.
278. Hummasti S, Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. Circ Res 2010;107:579–91.
279. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: adipocyte biology: adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. J Lipid Res 2007;48:1905–14.
280. Van Lenten BJ, Navab M, Shih D, Fogelman AM, Lusis J. The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. Trends Cardiovasc Med 2001;11:155–61.
281. De Rosa S, Cirillo P, Paglia A, Sasso L, Di Palma V, Chiariello M. Reactive oxygen species and antioxidants in the pathophysiology of cardiovascular disease: does the actual knowledge justify a clinical approach? Curr Vasc Pharmacol 2010;8:259–75.
282. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1992,56(2):320-8.
283. Di Buono M, Hannah JS, Katzel LI, Jones PJ. Weight loss due to energy restriction suppresses cholesterol biosynthesis in overweight, mildly hypercholesterolemic men. J Nutr 1999;129:1545–8.
284. Melanson K, Gootman J,Myrdal A, Kline G, Rippe JM.Weight loss and total lipid profile changes in overweight women consuming beef or chicken as the primary protein source. Nutrition 2003;19:409–14.
285. Levine GN, Keaney Jr JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. N Engl J Med 1995;332:512–21.
286. Lindstrom J, Uusitupa M:Lifestyle intervention, diabetes, and cardiovascular disease. Lancet 2008;371(9626):1731–33.

287. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. Obesity (Silver Spring) 2010;18:911–7.
288. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). Arch Intern Med 2008;168:1617–24.
289. Gogebakan O, Kohl A, Osterhoff MA, van Baak MA, Jebb SA, Papadaki A et al. Effects of Weight Loss and Long-Term Weight Maintenance With Diets Varying in Protein and Glycemic Index on Cardiovascular Risk Factors: The Diet, Obesity, and Genes (DiOGenes) Study: A Randomized, Controlled Trial. Circulation 2011;124:2829–38.
290. Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ, Painter JE, Shiue H, Sather C et al. A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. J Nutr 2003;133:411–7.
291. Wolfe BM, Giovannetti PM. Short-term effects of substituting protein for carbohydrate in the diets of moderately hypercholesterolemic human subjects. Metabolism 1991;40:338–43.
292. Clifton PM, Bastiaans K, Keogh JB. High protein diets decrease total and abdominal fat and improve CVD risk profile in overweight and obese men and women with elevated triacylglycerol. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:548–54.
293. Kannel WB, Vasan RS, Keyes MJ, Sullivan LM, Robins SJ. Usefulness of the triglyceride-high-density lipoprotein versus the cholesterol-high density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham Offspring Cohort). American Journal of Cardiology 2008;101:497–501.
294. Kim Dorner SJ, Deuster PA, Zeno SA, Remaley AT, Poth M. Should triglycerides and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? Metabolism 2009;59:299–304.
295. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AC, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues – the biology of pear shape. Biol Sex Differ 2012;3:13-6.
296. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. Mediators of Inflammation 2010;(0962-9351):802078.
297. Rexrode KM, Pradahan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. Ann Epidemio 2003;13:674-82.

298. De Oliveira LV, Mafra D. Adipokines in obesity. Clin Chem Acta 2013;13:87-94.
299. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. Arch Med Sci 2013;13:191-200.
300. Fuentes E, Fuentes F, Vilahur G, Badimon L, Palomo I. Mechanisms of chronic state of inflammation a s mediators that link adipose tissue and metabolic syndrome. Mediators of Inflammation 2013; *2013*:136584.
301. Rodriguez-Hernandez H, Simental-Mendia LE, Rodriguez-Ramirez G, Reyes-Romero MA. Obesity and imflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. Int J Endocrinol 2013; Article ID 678159. Available at: http://dx.doi.org/10.1155/2013/678159.
302. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res 2005;96(9):939-49.
303. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Were MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. Pediatrics 2001;107(1):1-6.
304. Pannacciulli N, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein in independently associated with total body fat, central fat and insulin resistance in adult women. Int J Obesity 2001;25:1416-20.
305. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1042–7.
306. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese healthy women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 968–970.
307. Juhaeri J, Stevens J, Chambless LE, Nieto FJ, Jones D, Schreiner P. Associations of weight loss and changes in fat distribution with the remission of hypertension in a bi-ethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Prev Med 2003;36(3):330-9.
308. Tzotzas T, Evangelou P, Kiortsis DN: Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors. Obes Rev 2011,12(5):e282-e289.
309. Ryan AS, Nicklas BJ. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. Diabetes Care 2004;27:1699–705.
310. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003;107:363–9.