

GOJAZNOST I POSLEDIČNE PROMENE U ORGANIZMU

KORESPONDENT

Bojana Kisić
Medicinski fakultet, Univerzitet u
Prištini, Kosovska Mitrovica
bojanabk2002@yahoo.com

AUTORI

Bojana Kisić¹, Dragana Puhalo Sladoje², Dijana Mirić¹, Dragiša Rašić¹, Tatjana Novaković¹

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija.

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Centar za biomedicinska ispitivanja, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Gojaznost je jedna od najčešćih hroničnih, nezaraznih bolesti u svetu i kod nas, a karakteriše je prekomerna akumulacija masnog tkiva u organizmu i povećanje telesne mase. Porast broja gojaznih osoba jeste važan svetski zdravstveni problem. Gojaznost je povezana sa kardiometaboličkim i psihosocijalnim komorbiditetima, takođe, može uticati na godine zdravog života i smanjiti očekivani životni vek. Brojni faktori, kao biološka predispozicija, socioekonomski faktori i faktori životne sredine, međusobno deluju i utiču na razvoj i održavanje gojaznosti. Višak masnog tkiva u organizmu i njegova disfunkcija povezani su sa inflamacijom i povećanim rizikom od metaboličkih, mehaničkih i mentalnih komplikacija. Veoma je važno pratiti učestalost pojave gojaznosti i njenog uticaja na razvoj hroničnih nezaraznih bolesti i očekivani životni vek zbog razvoja i primene strategija za sprečavanje povećanja broja gojaznih osoba.

Ključne reči: gojaznost, masno tkivo, indeks telesne mase, leptin, inflamacija, kardiovaskularni rizik

ENGLISH

OBESITY AND CONSEQUENT CHANGES IN THE BODY

Bojana Kisić¹, Dragana Puhalo Sladoje², Dijana Mirić¹, Dragiša Rašić¹, Tatjana Novaković¹

¹ Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia,

² Faculty of Medicine, University of East Sarajevo, Centre for Biomedical Research, Foca, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina.

SUMMARY

Obesity is one of the most common chronic, non-infectious diseases in the world and our country, and it is characterized by excessive accumulation of fat tissue in the body and an increase in body weight. The increase in the number of obese people is an important global health problem. Obesity is associated with cardiometabolic and psychosocial comorbidities, and may also affect years of healthy life and reduce life expectancy. Numerous factors, such as biological predisposition, socioeconomic factors and environmental factors, interact and influence the development and maintenance of obesity. Excess adipose tissue in the body and its dysfunction is associated with inflammation and increased risk of metabolic, mechanical and mental complications. It is very important to monitor the incidence of obesity and its impact on the development of chronic non-communicable diseases and life expectancy due to the development and implementation of strategies to prevent the increase in the number of obese people.

Keywords: obesity, adipose tissue, body mass index, leptin, inflammation, cardiovascular risk

UVOD

Porast broja gojaznih osoba jeste važan svetski zdravstveni problem. Gojaznost je jedna od najčešćih hroničnih, nezaraznih bolesti u svetu i kod nas, a karakteriše je prekomerna akumulacija masnog tkiva u organizmu i povećanje telesne mase. U industrijski razvijenim zemljama pojava gojaznosti ima tendenciju stalnog porasta. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO; WHO) u 2015. godini u svetu je bilo 2.3 milijardi osoba sa prekomernom telesnom masom i više od 700 miliona gojaznih osoba (1,2). Svetska zdravstvena organizacija je 1997. godine formalno označila epidemiju gojaznosti i gojaznost istakla kao veoma važan opšti zdravstveni problem. U svakoj populaciji je zastupljena pojava gojaznosti, nezavisno od socio-ekonomskog statusa, pola, uzrasta i uvek je praćena ozbiljnim zdravstvenim rizicima, skraćanjem očekivane dužine života i ekonomskim opterećenjem zdravstvenog sistema. Godine 2000. prvi put je proglašeno da je broj osoba sa prekomernom telesnom težinom na svetu, veći od broja pothranjenih. Najveća učestalost pojave gojaznih je u Americi, a najmanja u severoistočnoj Aziji, dok je u svim delovima sveta, prevalenca gojaznosti viša kod žena u odnosu na muškarce (3).

U zemljama zapadne Evrope, Francuskoj, Nemačkoj, Italiji smatra se da je oko 25% stanovništva gojazno. Tačnije, učestalost gojaznosti u Evropi je u opsegu 10-25% u muškoj populaciji i 10-30% kod žena. Prevalencija gojaznosti je povećana i u Srbiji. U okviru istraživanja zdravlja stanovništva Srbije tokom 2013. godine, koje je sproveo Institut za javno zdravlje Srbije, a organizovalo Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, utvrđeno je da 56% odraslog stanovništva ima prekomernu uhranjenost i to 35.1% odraslih je predgojazno (indeks telesne mase, ITM 25-29.9 kg/m²), a 21.2% su gojazne osobe (ITM preko 30 kg/m²). Tokom pomenutog ispitivanja je zaključeno da je gojaznost, po učestalosti, slično zastupljena kod oba pola (žene 22%, a muškarci 20%), dok je predgojaznost bila češća kod osoba muškog pola (41% muškarci, 22% žene). Najveći broj gojaznih bio je starosti od 55 do 64 godine, a najmanji u grupi od 15 do 24 godina (4).

Porast prevalencije gojaznosti utiče na celokupno javno zdravlje stanovništva. U evropskim sudijama je procenjeno da je među odraslim osobama gojaznost povezana sa nastankom d.m. tip 2 (u 80% slučajeva), hipertenzije (u 55% slučajeva) i ishemijske bolesti srca (u 35% slučajeva) (5). U Srbiji je procenjeno da je 45% uzroka smrti kod muškaraca i oko 50% uzroka smrti kod žena povezano sa gojaznošću (6).

Definicija i nastanak gojaznosti

Gojaznost predstavlja patološko stanje organizma nastalo najčešće prekomernim unosom hrane, pri čemu se povećava telesna masa, na račun povećanja količine masnog tkiva. Gojaznost nastaje kada je unos energije u organizam veći od energetske potrošnje koja je neophodna za održavanje bazalnog metabolizma i za fizičku aktivnost. Na pojavu i širenje gojaznosti utiču brojni činioci, s jedne strane biološki razlozi, a sa druge strane životni stil i navike. Uzroci epidemijskih razmera gojaznosti sadržani su u socio-kulturološkim, tehnološkim, naučnim i ekonomskim promenama koje su se dogodile tokom 20. veka. Naučno-tehnološke promene i porast životnog standarda uticali su na promenu stila života,

na promenu kvaliteta i kvantita ishrane, na smanjenje fizičke aktivnosti, na poremećaj sna i dr.

Gojaznost predstavlja ozbiljan zdravstveni problem jer utiče na pojavu i razvoj niza bolesti u organizmu. Gojaznost je udružena sa razvojem niza komplikacija, tačnije svi organski sistemi organizma zahvaćeni su promenama tokom gojaznosti. Gojaznost je povezana sa povećanim rizikom od brojnih hroničnih stanja kao što su bolesti srca i krvnih sudova, dijabetes mellitus, povećani rizik od razvoja malignih bolesti. Kao posledice povećanja telesne mase nastaju brojni metabolički poremećaji (rezistencija na insulin, poremećaj metabolizma lipoproteina i dr.) i bolesti krvnih sudova, centralnog nervnog sistema, bubrega i drugih organa (7, 8, 9, 10).

Adipozno tkivo je važno kao depo energije, ali ono takođe, proizvodi i luči brojne supstance (bioaktivni peptidi tzv. adipocitokini) preko kojih komunicira sa drugim organima, ali koji učestvuju i u patogenezi metaboličkih poremećaja povezanih sa gojaznošću.

Prema našem Nacionalnom vodiču za gojaznost brojne su posledice gojaznosti: metaboličko-hormonalne komplikacije (dijabetes mellitus tip 2, insulinska rezistencija, dislipoproteinemija, hipertenzija); poremećaji nivoa hormona i cirkulišućih faktora (citokina, grelina, hormona rasta, leptina, poremećaj hipotalamo-hipofizne-adrenalne osovine, poremećaj sistema renin-angiotenzin); bolesti organskih sistema (cerebrovaskularna bolest, srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, arterijska hipertenzija, tromboembolijske komplikacije); bolesti respiratornog sistema (hipoventilacioni sindrom, sleep apnea sindrom); bolesti gastrointestinalnog trakta (holelitijaza, masna infiltracija jetre); poremećaji funkcije reproduktivnog sistema, nervnog sistema, imunog sistema; bolesti kože, pojava malignih bolesti (dojke, debelog creva, ženskih polnih organa, prostate i dr.); pojava mehaničkih komplikacija (artroze, porast intraabdominalnog pritiska i podizanje dijafragme, lumbalni sindrom) i drugi.

Tipovi gojaznosti

Kod ljudi se u odnosu na uzroke nastanka javljaju različiti tipovi gojaznosti. Hiperalimentaciona gojaznost (koja nastaje usled prekomernog unosa hrane) i gojaznost nastala zbog fizičke neaktivnosti najčešći su uzročnici gojaznosti savremenog čoveka. Zatim, gojaznost uzrokovana metaboličkim i endokrinološkim poremećajima (npr. zbog poremećaja lučenja hormona, menopauze, trudnoće); gojaznost uzrokovana bolestima centralnog nervnog sistema (npr. kod tumora i trauma regija hipotalamusa odgovornih za regulaciju osećaja sitosti i gladi); gojaznost u sklopu naslednih sindroma; gojaznost usled primene lekova (npr. antidepressiva, kortikosteroida, ...) i dr.

Između visceralnog masnog tkiva (VAT) prisutnog u trbučnoj duplji i potkožnog masnog tkiva (SCAT) postoje značajne razlike, anatomske, ćelijske, molekularne, fiziološke, kliničke. Visceralno masno tkivo ima više receptora za androgene hormone i glukokortikoide. Takođe, ovi adipociti su metabolički aktivniji, osetljiviji na lipolizu i otporniji na insulin u odnosu na masne ćelije potkožnog masnog tkiva.

Prema distribuciji depoa masnog tkiva razlikuju se ginoidna (gluteofemoralna) ili "gojaznost u obliku kruške", koju karakteriše nagomilavanje masnih depoa pretežno subkutano u predelu kukova i butina i androidna, visceralna, abdominalna ili "gojaznost u obliku jabuke", kada se masno

tkivo nagomilava uglavnom intraabdominalno i subkutano oko abdomena. Osobe sa abdominalnom gojaznošću imaju veći rizik od razvoja metaboličkih poremećaja i kardiovaskularnih oboljenja. Abdominalna ili centralna gojaznost koju odlikuje uvećanje abdominalne masne mase, posebno visceralnog depoa, najčešće je povezana sa insulinskom rezistencijom, netolerancijom na glukozu, d.m. tip 2, bolestima srca i krvnih sudova, cerebrovaskularnim bolestima i dr. poremećajima u organizmu (11). Adipociti su metabolički aktivne i sekretorne ćelije koje oslobađaju veliki broj adipokina uključenih u važne fiziološke funkcije kao što su: regulacija apetita, učešće u inflamatornim i imunološkim procesima, učešće u metabolizmu glukoze i lipida, u održavanju kardiovaskularne homeostaze i u reproduktivnoj funkciji organizma.

Za utvrđivanje/dijagnostikovanje gojaznosti najčešće se koriste antropometrijska merenja, kojima se vrši procena telesnog sastava. Najčešće se mere telesna masa, telesna visina, debljina kožnih nabora, obim struka, dijametar ekstremiteta, a primenom odgovarajućih jednačina dobijaju se podaci o veličini masne i bezmasne mase tela (12).

Indeks telesne mase (ITM) (engl. body mass index, BMI)

Na osnovu preporuka Svetske Zdravstvene Organizacije vrednosti BMI između 25 i 29.9 kg/m² odgovaraju prekomernoj telesnoj masi (predgojaznost), dok gojaznost karakterišu vrednosti BMI iznad 30 kg/m².

Obim struka

Merenjem obima struka utvrđuje se veličina intraabdominalnog masnog tkiva tj. masnih depoa. Uočeno je da se sa povećanjem obima struka povećava rizik za nastanak brojnih poremećaja, naročito sistema krvnih sudova i srca, npr. kod muškaraca kada je obim struka preko 94 cm, a kod žena 80 cm.

Masno tkivo nije samo pasivni izvor slobodnih masnih kiselina, već aktivni endokrini i parakrini organ koji luči brojne medijatore - adipokine, kao što su: faktor nekroze tumora alfa (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1-beta, adiponektin, rezistin, serumski amiloid A-3 (SAA3), alfa 1-kiseli glikoprotein, pentraksin-3, inhibitorni faktor migracije makrofaga, antagonist receptora interleukina-1, angiotenzinogen, inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1), leptin, visfatin, vaskularni endotelni faktor rasat (VEGF) (13). Pomenuti adipokini učestvuju u različitim metaboličkim procesima, uključujući regulaciju unosa hrane, ponašanje u ishrani, vaskularni tonus, metabolizam masti, utiču na energetske ravnoteže i osetljivost na insulin. Adiponektin i leptin imaju povoljan efekat na energetske ravnoteže, delovanje insulina i vaskulaturu, dok npr. prekomerna produkcija masnih kiselina, TNF- α , interleukina 6 (IL-6) i rezistina nepovoljno utiče na insulinsku aktivnost. Kod osoba sa gojaznošću prisutna je neravnoteža u adipokinskom profilu, sa povećanim sklonošću ka razvoju metaboličkih poremećaja, metaboličkog sindroma i izmenjenoj insulinskoj osetljivosti.

Gojaznost i leptin

Smatra se da je jedan od glavnih faktora rizika za nastanak gojaznosti genetska predispozicija, ali identifikacija gena koji su uključeni u nastanak gojaznosti još uvek nije potpuno utvrđena. S obzirom na to da je koncentracija leptina povećana

u krvi gojaznih osoba i proporcionalna telesnoj masi, istraživani su gen za leptin. Koncentracija leptina je značajno veća kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjene osobe i smanjuje se sa smanjenjem kalorijskog unosa. Leptin je hormon proteinske prirode, kodiran genom gojaznosti (ob), sintetizuje se pretežno u belom masnom tkivu, ali se nalazi i u drugim tkivima, placenti, mlečnoj žlezdi, jajnicima, skeletnim mišićima, hipofizi i drugim. Nivo leptina u cirkulaciji pozitivno odražava veličinu masnog tkiva i saopštava mozgu status skladištenja energije. Jedra hipotalamusa u centralnom nervnom sistemu jesu mesta u kojima leptin ispoljava većinu svojih efekata na energetske metabolizam (14).

Leptin ima brojne sistematske efekte: utiče na smanjenje unosa hrane, povećava energetske potrošnje, smanjuje metaboličku efikasnost, takođe utiče na metabolizam glukoze i masti, sintezu glikokortikoida i insulina, a smatra se da učestvuje i u inflamatornom odgovoru. Leptin ispoljava efekat sitosti, pretpostavlja se da je to zbog njegove sposobnosti da promoviše ekspresiju anoreksigenih neuropeptida i da smanjuje oreksigenu ekspresiju u hipotalamusu. Leptin ima važnu ulogu u regulaciji energetske homeostaze, neuroendokrinih i imunoloških funkcija, kao i metabolizma glukoze, lipida, kostiju (15,16).

Signalni put leptina ukršta se sa signalnim putem insulina i zajedno utiču na regulaciju apetita, unos hrane i potrošnju energije. Postojanje odgovarajućih količina masnih naslaga i koncentracije leptina smanjuju potrebu organizma za unosom masne hrane, a omogućavaju potrošnju energije putem neuroendokrinih osa i autonomne aktivnosti. Ekspresija i nivoi cirkulišućeg leptina pokazuju cirkardijalne fluktuacije, a takođe se menjaju zavisno od stanja uhranjenosti (17,18). Kod ljudi je koncentracija leptina u krvi veća noću nego tokom dana. Post ili izlaganje hladnoći sprečavaju proizvodnju i oslobađanje leptina, dok hranjenje ili gojaznost povećavaju nivo leptina.

Leptin je protein (16 kDa), uglavnom ga proizvode adipociti, pa i pripada grupi adipocitokina ili adipokina, a ima dvostruku ulogu kao hormon i citokin. Kao hormon utiče na više endokrinih funkcija organizma i metabolizam kostiju, pored svoje ključne funkcije u modulaciji energetske homeostaze kroz mehanizme koji uključuju i termoregulaciju. Kao citokin leptin podstiče inflamatorne odgovore u organizmu. Moglo bi se reći da povišen nivo cirkulišućeg leptina kod gojaznih osoba značajno doprinosi inflamaciji niskog intenziteta (19), koja čini ove pojedince podložnijim za razvoj kardiovaskularnih bolesti, diabetes mellitus tipa 2, degenerativnih bolesti i dr. poremećaja. Suprotno, smanjen nivo leptina, kao kod pothranjenih osoba, povezan je sa povećanim rizikom od infekcije i smanjenim ćelijskim imunološkim odgovorom.

Gojazne osobe pokazuju visok nivo ekspresije leptina u masnom tkivu i imaju viši nivo leptina u cirkulaciji, pri čemu veća koncentracija leptina ne uspeva da smanji višak masnog tkiva, što ukazuje na moguću razvoj rezistencije na leptin. Mehanizmi koji postoje u osnovi rezistencije na leptin mogu uključivati poremećaj leptinske signalizacije u hipotalamičkim i drugim neuronima CNS-a i oštećen transport leptina kroz krvno-moždanu barijeru. Ekspresija odgovarajućih receptora (ObR) na T ćelijama, B ćelijama, monocitima i makrofagima ukazuje na potencijalnu ulogu leptina u urođenom i stečenom imunološkom odgovoru (20).

Takođe, leptin ima proupalna svojstva. Gojaznost je prepoznata kao hronično inflamatorno stanje niskog stepena

i proupalni citokini doprinose razvoju insulinske rezistencije. Rezultati nekih ispitivanja pokazali su prisustvo pozitivne korelacije između ekspresije leptina u masnom tkivu i markera upale, pa se čini da je okruženje u masnom tkivu takvo da hiperleptinemija ima potencijal da pospeši zapaljenje i indirektno utiče na metabolizam adipocita (21). Koncentracija cirkulišućeg leptina je u opsegu od 0.2 do 5 nmol (3-8 ng/ml). Osim polnih steroida, nivo leptina regulišu i drugi faktori kao što je insulin, glikokortikoidi, kateholamini i citokini.

Gojaznost i adiponektin

Adiponektin je protein od 244 amino kiseline koji se sekretuje u masnom tkivu, ali suprotno drugim adipokinima, njegova koncentracija je niža kod gojaznih osoba. Osim u masnom tkivu prisustvo adiponektina je potvrđeno i u drugim ćelijama, osteoblastima, ćelijama parenhima jetre, miocitima, epitelnim ćelijama i ćelijama placente. Adiponektin povećava osetljivost tkiva na insulin, ima antiaterogena i antiinflamatorna svojstva (22). Sintezu adiponektina regulišu insulin i insulinu sličan faktor rasta-1.

Adiponektin povećava osetljivost na insulin u jetri i skeletnim mišićima i na taj način ostvaruje antidijabetičku ulogu. Njegova glavna uloga u skeletnim mišićima je da poveća njihovu osetljivost na insulin, poveća potrošnju energije i oksidaciju masnih kiselina, regulacijom aktivacije protein kinaze. Pored toga, reguliše snagu kontrakcije mišića kontrolišući koncentraciju kalcijuma, utiče na razvoj i održavanje mišićne mase, povezan je sa oksidativnim putevima i energetskim metabolizmom, reguliše upalu i oksidativni stres delujući kao regulator fenotipa makrofaga M1 i M2, stimuliše autofagiju i ima neuroprotektivni efekat tokom fizičke aktivnosti (23,24). Deluje tako što citoplazmatske GLUT4 transportere pomera ka plazma membrani, čime se olakšava preuzimanje glukoze u ćelije tj. tkiva.

Rezistin luče makrofagi i infiltrirajući monociti u belom masnom tkivu (25). Rezistin reguliše proizvodnju proinflamatornih citokina i ima ulogu u energetske homeostazi glukoze u mišićima (26). Ali takođe, utiče na taloženje lipida u skeletnim mišićima i smanjuje sposobnost mišića da apsorbuju masne kiseline.

Gojaznost i gastrointestinalni trakt

Gastrointestinalni trakt, najveći endokrini organ, luči važne crevne hormone kao što su grelin, holecistokinin, peptid YY (PYY) i peptid-1 sličan glukagonu (GLP-1) koji imaju važnu ulogu u metabolizmu i održavanju telesne težine. Pomenuti hormoni regulišu metabolizam koji koordinira apetit, varenje, apsorpciju i deponovanje hranljivih sastojaka. Glavna uloga crevnih hormona je da pospešuju apsorpciju hranljivih sastojaka, a imaju i veoma važnu ulogu u kontroli lučenja insulina. Inkretini su hormoni koji neke ćelije u crevima proizvode i luče u krvotok tokom obroka. Najvažniji inkretini su peptid-1 sličan glukagonu (GLP-1) i glukozo zavisni insulinotropni polipeptid (GIP), oba imaju efekat glukozno zavisnog oslobađanja insulina iz β -ćelija pankreasa. Dalje, GLP-1 zajedno sa povećanim nivoom insulina smanjuje sekreciju glukagona iz α -ćelija pankreasa. Tako za vreme obroka povećanje nivoa inkretina pomaže, glukozo zavisnim mehanizmom, oslobađanje insulina i sniženje glukagona,

postizujući bolju kontrolu glikemije tzv. „inkretinski efekat“, koji se prekida nakon 2-5 minuta enzimom di-peptidil-peptidazom IV (DPP-IV) (27). Peptid YY luče L-ćelije crevne sluzokože ileuma i debelog creva i pripada porodici neuropeptida Y (NPY) zajedno sa polipeptidom pankreasa. Inhibira crevne kontrakcije, sekreciju pankreasa i želuca i smanjuje apetit. Nivo peptida YY u krvi raste posle obroka i ostaje visok nekoliko sati što ukazuje na njegovu ulogu kao faktora sitosti. Putem krvi dospeva do nukleusa arkuatusa u hipotalamusu gde deluje na neurone i inhibira oslobađanje NPY smanjujući glad (28).

Mikrobiota takođe utiče na telesnu težinu. Milijarde mikroba u crevima doprinose određivanju ukupne težine organizma, direktno utičući na varenje i metabolizam supstrata koji se unose hranom, kao i na količinu šećera, masti i proteina koje creva apsorbuju. Mikroorganizmi koji kolonizuju gastrointestinalni trakt nisu inertni već su aktivni učesnici interakcija između gastrointestinalnog trakta i neuro-imuno-endokrinog sistema. Mikrobiota debelog creva proizvodi nekoliko metabolita, od kojih mnogi moduliraju aktivnost okolne populacije enteroendokrinih ćelija domaćina. Promene u crevnom mikrobnom sastavu kod ljudi povezane su sa gojaznošću (29). Kod gojaznih ispitanika menja se odnos između dve bakterijske grupe koje dominiraju u ljudskom crevu, Firmicutes i Bacteroidetes, s relativnim povećanjem broja prvih na štetu drugih. Razlike u ekstrakciji kalorija iz supstanci koje se unose hranom mogu zavesti od sastava crevne mikrobiote. Takođe, tokom gubitka telesne težine dolazi do obnavljanja normalanog crevnog mikrobimnog sastava, što potvrđuje vezu između mikrobiote i gojaznosti (30).

Uloga gojaznosti u razvoju kardiovaskularnih oboljenja

Razvoj kardiovaskularnih komplikacija (kardiomiopatija, bolest koronarnih arterija, infarkt miokarda, srčana insuficijencija, moždani inzult i dr.) povezanih sa gojaznošću doprinosi visokoj stopi morbiditeta i mortaliteta (31).

U organizmu gojaznih osoba nagomilane naslage masnog tkiva vrše mehanički pritisak na krvne sudove, što opterećuje i otežava rad srčanog mišića. Takođe, usled gojaznosti, povećava se i površina tela pa je potrebna veća količina krvi za perfuziju. Tako se u organizmu sa prekomernim masnim naslagama, zbog povećanih metaboličkih potreba, povećavaju volumen cirkulišuće krvi i srčani minutni volimen. Kod gojaznih osoba minutni volumen srca se povećava na račun količine krvi koja se ispumpava iz srca pri kontrakciji, ali je zbog povećane simpatičke aktivnosti povećana i frekvencija srčanih kontrakcija. Pa usled povećanog volumena krvi dolazi do dilatacije i povećanja napetosti zida leve komore, što uzrokuje i njenu hipertrofiju (32). Zatim, masne ćelije koje se nagomilavaju između mišićnih vlakana, mogu urokovati i degeneraciju kardiomiocita, što uzrokuje poremećaje u sprovođenju signala u samom miokardu. Npr. više od 2/3 obolelih od koronarne srčane bolesti je gojazno ili ima povećanu telesnu masu.

Gojaznost je povezana sa pojavom rane ateroskleroze, npr. pojavi aterosklerotskih lezija koronarnih krvnih sudova doprinose različiti mehanizmi koji prate gojaznost, kao što su povećan simpatički tonus, povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina, povećan intravaskularni volumen, inflamacija, promene u koncentraciji lipoproteina. Takođe, kod gojaznih osoba česta je pojava povišenog arterijskog pritiska (33, 34, 35).

Faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) ubrzava aterosklerozu tako što indukuje ekspresiju molekula adhezije (vaskularni CAM-1, međućelijski CAM-1, monocitni hemotaktični protein-1 i selektin-E) u endotelnim i vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama. Interleukin-6 utiče na povećanje koncentracije fibrinogena, kao i broja i aktivnosti trombocita i na taj način se povećava rizik za nastanak intravaskularnih koaguluma. Takođe, IL-6 povećava ekspresiju molekula adhezije i aktivaciju sistema renin-angiotenzin, što može uzrokovati pojavu zapaljenja vaskularnih zidova i razvoja preateromatoznih lezija (36). Masno tkivo je značajno mesto produkcije angiotenzinogena i angiotenzina 2 i drugih faktora koji stimulišu sekreciju aldosterona, a koji ima ulogu u patogenezi arterijske hipertenzije kod gojaznih osoba.

Uloga gojaznosti u razvoju dijabetes mellitus-a

Kao posledica gojaznosti, naročito abdominalnog tipa, razvija se diabetes mellitus tip 2, npr. kod ukupnog broja obolelih od d.m. tip 2, 80-90% obolelih je gojazno. Činioci koji doprinose razvoju d.m. jesu abdominalna gojaznost, godine života, loše životne navike, pušenje cigareta, mala fizička aktivnost, povećani unos masne hrane i dr (37, 38).

Rezistencija na insulin je stanje u kome je poremećen odgovor tkiva na uticaj insulina tj. stanje u kome insulin ne ostvaruje svoje biološke efekte. Rezistencija na insulin predstavlja defekt u signalnoj transdukciji insulina tj. podrazumeva nesposobnost ciljnih tkiva da odgovore na dejstvo insulina, čak i na fiziološke koncentracije insulina u cirkulaciji. Insulinska rezistencija se može razviti na nivou pre vezivanja insulina za receptore, na nivou receptora za insulin ili zbog poremećaja u signalnom putu za insulin tj. nakon vezivanja insulina za receptor. Ključni adipokini uključeni u razvoj insulinske rezistencije su: rezistin, adiponektin, TNF- α , IL-6, visfatin, SAA3 i PAI-1 (39).

Gojaznost i poremećaj metabolizma masti

Vrlo često je u organizmu gojaznih osoba prisutan poremećaj metabolizma lipida, praćen većom koncentracijom triacilglicerola i holesterola u lipoproteinima male gustine (LDL), kao i smanjenom koncentracijom holesterola u lipoproteinima velike gustine (HDL) (40, 41). Proprotein konvertaza subtilizin/keksin 9 (engl. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, PCSK9) je enzim uključen u metabolizam holesterola/lipoproteina kroz regulaciju LDL receptora. Naime, PCSK9 se vezuje za LDL receptore i stimuliše njihovu degradaciju u lizozomima. Na taj način se smanjuje dostupnost LDL receptora na površini ćelije i posledično se povećava nivo LDL-a u serumu. Nivo PCSK9 je povećan kod gojaznih i kod osoba sa d.m. tip 2 (41).

Gojaznost i oksidativni stres

Masno tkivo ima važnu ulogu u proizvodnji reaktivnih radikala ili reaktivnih kiseoničkih vrsta (engl. reactive oxygen species, ROS). Brojni su izvori reaktivnih kiseoničkih vrsta i oksidativnog stresa kod gojaznih: hiperglikemija, hiperleptinemija, neadekvatna antioksidantna odbrana, povećan nivo lipida u mišićima, povećan nivo formiranja slobodnih radikala, promene funkcija mitohondrija, endotelna disfunkcija, hronična

inflamacija i dr. Povećanje ROS u masnom tkivu povezano je sa povećanom ekspresijom NADPH oksidaze i smanjenom ekspresijom antioksidantnih enzima, npr. superoksid dismutaze (SOD), katalaze i drugih. Uklanjanje reaktivnih radikala vrši se enzimskim i neenzimskim antioksidansima, ali povećanje telesne težine može uticati na smanjenje antioksidantnog kapaciteta plazme.

Postoje brojni dokazi o povećanom oksidativnom stresu u masnom tkivu kod gojaznih osoba, što čini osnovu za poremećaj sekrecije adipokina i razvoj metaboličkog sindroma (42, 43). Oksidativni stres nastaje usled neravnoteže između nivoa reaktivnih vrsta kiseonika u odnosu na antioksidantni kapacitet organizma što rezultira nagomilavanjem proizvoda oksidacije. Oksidativni stres može biti jedan od glavnih mehanizama koji stoje u osnovi pratećih morbiditeta povezanih sa gojaznošću kao što su aterosklerozna, insulinska rezistencija, d.m. tip 2, maligne bolesti i dr.

Više mehanizama je uključeno u razvoj oksidativnog stresa u stanju gojaznosti. Prvo, hipertrofirani adipociti mogu da izazovu lokalnu hipoksiju usled povećane potrošnje kiseonika. Lokalna hipoksija utiče na povećanje količine ROS, naročito superoksid anjon radikala i smanjenje nivoa antioksidantnih enzima, superoksid dismutaze (SOD) i katalaze u adipocitima. Hipoksija masnog tkiva dovodi do disfunkcije mitohondrija, pojačane sekrecije proinflamatornih citokina (TNF- α , IL-1 β , i IL-6) i aktivacije nukleusnog faktora κ B (44). Faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) je citokin koji utiče na inflamatorni odgovor, imuni sistem, apoptozu adipocita, utiče na metabolizam lipida, povećanje lipogeneze u jetri i oksidativni stres. Takođe, povećana količina reaktivnih radikala utiče na aktivaciju nukleusnog faktora κ B (NF κ B; engl. nuclear factor κ B), a aktiviranjem NF- κ B se pokreće kaskada lučenja proinflamatornih citokina (45).

U akumuliranom masnom tkivu se sintetišu i luče proinflamatorni citokin, kao što su TNF- α , IL-1, IL-6, koji stimulišu stvaranje reaktivnih radikala kiseonika i azota od strane makrofaga i monocita. Nastale reaktivne vrste stimulišu dalje oslobađanje proinflamatornih citokina i ekspresiju adhezivnih molekula i faktora rasta (npr. faktor rasta vezivnog tkiva, faktor rasta sličan insulinu (IGF-1), faktor rasta poreklom iz trombocita, adhezioni molekul vaskularnih ćelija) kroz redoks osetljive transkripcione faktore, posebno NF- κ B i NADPH oksidazu (46). Vodoničnik peroksid takođe stimuliše ekspresiju IL-4 i IL-6 i citokinsku sekreciju pomoću apurinske/apirimidinske-endonukleaze/redoks faktora-1 (APE/Ref-1) zavisnog puta (47).

Povećana proizvodnja reaktivnih kiseoničkih radikala u mitohondrijama nastaje u uslovima povećane koncentracije glukoze i masnih kiselina u adipocitima, čija povećana količina dovodi do izmena u redoks potencijalu sekretornih puteva i utiče na koncentraciju i sekreciju pojedinih adipokina. Samo oslobađanje reaktivnih radikala iz masnog tkiva u krvotok remeti sekreciju insulina u pankreasu i učestvuje u patogenezi ateroskleroze i hipertenzije (48). Pokazano je da je stanje gojaznosti povezano sa nastankom niske hronične sistemske inflamacije u masnom tkivu (32, 49). Na stanje inflamacije utiče i aktiviranje urođenog imunološkog sistema kod masnog tkiva koje promovira proinflamatorni status i oksidativni stres dovodeći do sistemskog odgovora. Aktuelno je mišljenje da inflamacija masnog tkiva kod gojaznih osoba ima važnu ulogu u patogenezi komplikacija povezanih sa gojaznošću.

Kod gojaznosti, tokom hiperglikemije, unutarćelijsko preopterećenje glukozom povećava glikolizu i Krebs-ov ciklus generišući porast HADH++H+ i FADH2 i dovodi do povećane proizvodnje superoksida na kraju oksidativne fosforilacije. Povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi doprinosi stvaranju superoksid anjon radikala u mitohondrijskom lancu transporta elektrona inhibicijom translokacije adeninskih nukleotida. Konjugovane masne kiseline su podložne oksidaciji, podstiču stvaranje radikala i pojačavaju akumulaciju nus-proizvoda oksidacije. Različite studije ukazuju na postojanje uzajamne veze između nivoa različitih markera sistemskog oksidativnog stresa i akumulacije masti (50).

Leptin takođe ima važnu ulogu u oksidativnom stresu izazvanom gojaznošću. Aktivira nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidazu i indukuje proizvodnju reaktivnih intermedijera kao što su H2O2 i hidroksilni radikal. Leptin takođe stimuliše proizvodnju proupalnih citokina i smanjuje aktivnost ćelijskog antioksidantnog enzima paraoksonaze-1 (51,52).

Gojaznost je povezana sa višim koncentracijama angiotenzina II koji promovise oksidativni stres u vaskulaturi kroz nekoliko mehanizama, uključujući aktivaciju nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaze, formiranje superoksid anjon radikala i proizvodnju H2O2 (53).

Prekomerno nagomilavanje masnog tkiva može uzrokovati oštećenje ćelija zbog pritiska od strane masnih ćelija. To uzrokuje veću proizvodnju citokina: TNF- α , IL-1, IL-6 koji dovode do nastanka reaktivnih radikala u tkivima, čime se povećava i stepen lipidne peroksidacije. Takođe, ovi citokini stimulišu proizvodnju reaktivnih radikala kiseonika i azota u monocitima i makrofagnim ćelijama. Povećana koncentracija citokina može biti odgovorna za pojačan oksidativni stres.

Gubitak kilograma i smanjenje telesne težine stimulatивно utiče na aktivnost antioksidantnih enzima kod gojaznih osoba (54). Takođe, na aktivnost ovih enzima utiče svakodnevni unos vitamina koji učestvuju u antioksidantnoj odbrani organizma. Kod gojaznih osoba neadekvatne koncentracije vitamina i minerala uzrokuju poremećaje antioksidantne odbrane. Tačnije, utvrđeno je da je porast BMI povezan sa niskim nivoom karotenoida, vitamina C i vitamina E. Odgovarajuća unutarćelijska antioksidantna odbrana neophodna je za održavanje ravnoteže antioksidanasa i prooksidanasa u tkivima. Nedostatak vitamina i minerala može doprineti slabljenju antioksidantne odbrane u patogenezi gojaznosti.

Verovatno je da neadekvatna antioksidantna odbrana zavisi od više različitih faktora: gojazni pojedinci moguće unose manje antioksidanata hranom, poput voća i povrća, kao

i da je kod gojaznih osoba prisutan visok stepen nedostatka mikroelemenata. Naravno da nedostatak minerala i vitamina može nepovoljno uticati na antioksidantnu odbranu. Takođe, nizak nivo karotenoida, vitamina E, askorbinske kiseline, vitamina A, cinka su često prisutne kod gojaznih pojedinaca.

Hronično zapaljenje niskog stepena kod gojaznih je još jedan važan izvor oksidativnog stresa. Medijatori ranog inflamatornog odgovora TNF- α , IL-6, IL-8 i IL-1 u prekomernoj su koncentraciji kod gojaznih osoba i utiču na povećavaju aktivnosti nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaze i proizvodnju superoksid anjona.

Najčešće su gojaznost i koncentracija C-reaktivnog proteina u pozitivnoj korelaciji (55). C-reaktivni protein se koristi kao marker zapaljenja. Prisutan je u pentamernoj i monomernoj izoformi, koje imaju različite aktivnosti i funkcionalne karakteristike. Disocijacija pentamernog oblika u monomernu formu se dešava na mestima zapaljenja i monomerni oblik tada učestvuje u lokalnom inflamatornom odgovoru. Takođe, CRP učestvuje u brojnim fiziološkim i patofiziološkim procesima, kao što su: aktivacija sistema komplementa, fagocitoza, apoptoza, oslobađanje azot oksida (NO), biosinteza raznih citokina, posebno proinflamatornih citokina (TNF-, MCP-1, IL-6). Osim toga veruje se da CRP stimuliše proces hemotakse i usmeravanja (regrutacije) cirkulišućih belih krvnih ćelija ka mestu zapaljenja (56).

Oksidativni stres i inflamacija koji se javljaju kod gojaznih mogu izazvati oštećenje DNK i inhibirati mehanizme popravljanja DNK, što dovodi do povećanja učestalosti mutacija i mogućeg uticaja na ekspresiju gena. Oštećenje DNK povezano sa gojaznošću može pospešiti rast karcinoma favorizovanjem proliferacije i migracije ćelija karcinoma i rezistencije na apoptozu (57, 58).

ZAKLJUČAK

Porast prevalencije gojaznosti utiče na celokupno javno zdravlje stanovništva, jer pojava nezaraznih bolesti i morbiditet povezan sa gojaznošću utiču na dužinu životnog veka i nameću velika (ekonomska i druga) opterećenja zdravstvenim službama i celokupnoj društvenoj zajednici. Takođe, porast učestalosti gojaznosti u populaciji mladih i adolescenata predstavlja značajan faktor rizika za zdravlje. Veoma je važno pratiti učestalost pojave gojaznosti i njenog uticaja na razvoj hroničnih nezaraznih bolesti i očekivani životni vek zbog razvoja i primene strategija za sprečavanje povećanja broja gojaznih osoba.

LITERATURA

1. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387:1377-1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) . Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390:2627-42. 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):746. PMID: 24880830; PMCID: PMC4624264.

4. Pekmezović T, Kisić Tepavčević D, Miljuš D, G Marić. Nacionalni podaci vezani za epidemiju gojaznosti u Srbiji. Epidemija gojaznosti u Srbiji. Urednik akademik Dragan Micić. Beograd. Srpska akademija nauka i umetnosti 2017.
5. Cuschieri S, Mamo J. Getting to grips with the obesity epidemic in Europe. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116670406. doi: 10.1177/2050312116670406. PMID: 27708778; PMCID: PMC5034461.
6. Sipetić S, Bjegović-Mikanović V, Vlajinac H, Marinković J, Janković S, Terzić Z et al. The burden of disease preventable by risk factor reduction in Serbia. *Vojnosanit Pregl*. 2013;70(5):445-51. doi: 10.2298/vsp111024049s. PMID: 23789282.
7. Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol* 2022;8(3):420-444. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6987.
8. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010; Aziz T,
9. Hussain N, Hameed Z, Lin L. Elucidating the role of diet in maintaining gut health to reduce the risk of obesity, cardiovascular and other age-related inflammatory diseases: recent challenges and future recommendations. *Gut Microbes* 2024;16(1):2297864. doi: 10.1080/19490976.2023.2297864. PMID: 38174551; PMCID: PMC10773664.
10. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril* 2017;107(4):833-839. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.104. PMID: 28292617.
11. Haberka M, Okopień B, Gašior Z. Obesity, ultrasound indexes of fat depots and lipid goal attainment in patients with high and very high cardiovascular risk: A novel approach towards better risk reduction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26(2):123-33. doi: 10.1016/j.numecd.2015.10.012. PMID: 26830392.
12. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *J Obes*. 2020;2020:6134362. doi: 10.1155/2020/6134362. PMID: 32566274; PMCID: PMC7281819.
13. Sierawska O, Sawczuk M. Interaction between Selected Adipokines and Musculoskeletal and Cardiovascular Systems: A Review of Current Knowledge. *Int J Mol Sci* 2023;24(24):17287. doi: 10.3390/ijms242417287. PMID: 38139115; PMCID: PMC10743430.
14. Seth M, Biswas R, Ganguly S, Chakrabarti N, Chaudhuri AG. Leptin and obesity. *Physiol Int* 2020;107(4):455-468. doi: 10.1556/2060.2020.00038. PMID: 33355539.
15. Park HK, Ahima SR. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015; 64(1): 24-34, doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004;
16. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojobori T, Isenovic ER. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887. PMID: 34084149; PMCID: PMC8167040).
17. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301(4):E567-84. doi: 10.1152/ajpendo.00315.2011. PMID: 21791620; PMCID: PMC3191548;
18. Friedman JM. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat Metab* 2019;754-764. doi: 10.1038/s42255-019-0095-y. PMID: 32694767.
19. Puhalo Sladoje D, Kisić B, Mirić D. The Monitoring of Protein Markers of Inflammation and Serum Lipid Concentration in Obese Subjects with Metabolic Syndrome. *J Med Biochem*. 2017;36(4):366-374. doi: 10.1515/jomb-2017-0009. PMID: 30581334; PMCID: PMC6294090.
20. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejos P, Martín-González J, Segura-Egea JJ, Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2017;35:71-84. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.001. PMID: 28285098.
21. Tsuchiya H, Fujio K. Emerging role of leptin in joint inflammation and destruction. *Immunol Med* 2022;45(1):27-34. doi: 10.1080/25785826.2021.1948689. PMID: 34362290.
22. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017;18(6):1321. doi: 10.3390/ijms18061321. PMID: 28635626; PMCID: PMC5486142.
23. Martinez-Huenschullan SF, Tam CS, Ban LA, Ehrenfeld-Slater P, McLennan SV, Twigg SM. Skeletal Muscle Adiponectin Induction in Obesity and Exercise. *Metabolism* 2020; 102:154008.
24. Puhalo Sladoje D, Čančar O, Marić V, Kisić B, Pavlović D, Čančar V. Participation of adiponektin in low affinity inflammation in obese people. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55 Special Suppl, pp S1 - S1121.
25. de Oliveira dos Santos AR, de Oliveira Zanuso B, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: crosstalk and metabolic repercussions. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(5):2639.
26. Muller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019; 30:72-130.
27. Wu Y, He H, Cheng Z, Bai Y, Ma X. The Role of Neuropeptide Y and Peptide YY in the Development of Obesity via Gut-brain Axis. *Curr Protein Pept Sci* 2019;20(7):750-758. doi: 10.2174/1389203720666190125105401. PMID: 30678628.
28. Noor J, Chaudhry A, Batool S, Noor R, Fatima G. Exploring the Impact of the Gut Microbiome on Obesity and Weight Loss: A Review Article. *Cureus*. 2023;15(6):e40948. doi: 10.7759/cureus.40948. PMID: 37503494; PMCID: PMC10368799.
29. Isolauri E. Microbiota and Obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2017;88:95-105. doi: 10.1159/000455217. PMID: 28346926;
30. Puljiz Z, Kumric M, Vrdoljak J, Martinovic D, Ticinovic Kurir T et al. Obesity, Gut Microbiota, and Metabolome: From

- Pathophysiology to Nutritional Interventions. *Nutrients*. 2023;15(10):2236. doi: 10.3390/nu15102236. PMID: 37242119; PMCID: PMC10223302.
31. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973. PMID: 33882682; PMCID: PMC8493650.
 32. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res* 2021;128(7):951-968. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093; 33793327; PMCID: PMC8026272.
 33. Clayton TL, Fitch A, Bays HE. Obesity and hypertension: Obesity medicine association (OMA) clinical practice statement (CPS). *Obes Pillars* 2023; 8:100083. doi: 10.1016/j.obpill.2023.100083. PMID: 38125655; PMCID: PMC10728712.
 34. Parvanova A, Reseghetti E, Abbate M, Ruggenenti P. Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension-Part 1: Mechanisms. *Clin Kidney J* 2023; 17(1):sfad282. doi: 10.1093/ckj/sfad282. PMID: 38186879; PMCID: PMC10768772.
 35. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism* 2019;98:107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011. PMID: 30399375.
 36. Puhalo Sladoje D, Čančar O, Čančar V, Kisić B. Waist circumference as a predictor of atherosclerosis. *Turkish Journal of Biochemistry 2019; XXVII Balkan Clinical Laboratory Federation Meeting BCLF 2019. XXX. National Congress of the Turkish Biochemical Society TBS 2019.*
 37. Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, Mohamed FFS, Atkin S, Dömling AS et al. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *J Transl Med* 2019; 17(1):348. doi: 10.1186/s12967-019-2096-8. PMID: 31640727; PMCID: PMC6805293;
 38. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients* 2020; 12(5): 1305. doi: 10.3390/nu12051305. PMID: 32375231; PMCID: PMC7284998.
 39. Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, Crendal E, Courteix D, Chaplais E, Thivel D, Lac G, Benson AC. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res* 2018;46(6):2082-2095. doi: 10.1177/0300060517706578. PMID: 28974138; PMCID: PMC6023062.
 40. Su X, Peng D. The exchangeable apolipoproteins in lipid metabolism and obesity. *Clin Chim Acta*. 2020 Apr;503:128-135. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.015. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981585,
 41. Seidah NG, Prat A. The Multifaceted Biology of PCSK9. *Endocr Rev* 2022;43(3):558-582. doi: 10.1210/endrev/bnab035. PMID: 35552680; PMCID: PMC9113161
 42. Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 11;22(4):1786. doi: 10.3390/ijms22041786. PMID: 33670130; PMCID: PMC7916866.
 43. Puhalo Sladoje D, Mandić A, Čančar V. Myeloperoxidase (MPO) Activity Study in Obese and Subjects with Metabolic Syndrome. 2021; XXVIII Balkan Clinical Laboratory federation meeting and XIII national conference of Clinical Laboratory Vol. 35, 2021S.
 44. Seyedsadjadi N, Grant R. The Potential Benefit of Monitoring Oxidative Stress and Inflammation in the Prevention of Non-Communicable Diseases (NCDs). *Antioxidants (Basel)* 2020; 10(1):15. doi: 10.3390/antiox10010015. PMID: 33375428; PMCID: PMC7824370.
 45. Suren Garg S, Kushwaha K, Dubey R, Gupta J. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: Insights into signaling pathways and therapeutic interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 200:110691. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110691. PMID: 37150407.
 46. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(9):7898. doi: 10.3390/ijms24097898. PMID: 37175603; PMCID: PMC10178199.
 47. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G et al. Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci* 2014; 16(1): 378-400.
 48. Gui J, Li Y, Liu H, Guo LL, Li J, Lei Y et al. Obesity-and lipid-related indices as a risk factor of hypertension in mid-aged and elderly Chinese: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2024; 24(1):77. doi: 10.1186/s12877-023-04650-2. PMID: 38245677; PMCID: PMC10800050.
 49. Puhalo Sladoje D, Kisić B, M Andjela, Cancar O, Cancar V. Myeloperoxidase (MPO) activity study in obese and subjects with metabolic syndrome. *Biotechnology & Biotechnological equipment* 2022; 36 (S1), S22-S59 BCLF/BSCL 2021 Sofia.
 50. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:277-304. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_12. PMID: 28585204.
 51. Fortuño A, Bidegain J, Baltanás A, Moreno MU, Montero L, Landeche MF, et al. Is leptin involved in phagocytic NADPH oxidase overactivity in obesity? Potential clinical implications. *J Hypertens*. 2010; 28(9):1944-50. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833c21af. PMID: 20577124;
 52. López-Acosta O, Cristóbal-García M, Cardoso-Saldaña G, Carvajal-Aguilera K, El-Hafidi M. Smooth Muscle Cells from a Rat Model of Obesity and Hyperleptinemia Are Partially Resistant to Leptin-Induced Reactive Oxygen Species Generation. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(3):728. doi: 10.3390/antiox12030728. PMID: 36978976; PMCID: PMC10045401.
 53. Domenico Di M, Pinto F, Quagliuolo L, Contaldo M, Settembre G, Romano A et al. The Role of Oxidative Stress and Hormones in Controlling Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:540. doi: 10.3389/fendo.2019.00540.

54. Ramezanipour M, Jalali M, Sadrzade-Yeganeh H, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Bagheri M, Emami SS. The effect of weight reduction on antioxidant enzymes and their association with dietary intake of vitamins A, C and E. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58(7):744-9. doi: 10.1590/0004-2730000003206. PMID: 25372584.
55. Puhalo Sladoje D. Koncentracija regulatora apetita i adipocitokina u plazmi adolescenata sa gojaznošću i/ili metaboličkim sindromom. Doktorska disertacija 2018.
56. Ray A, Bonorden MJL, Pandit R, Nkhata KJ, Bishayee A. Infections and immunity: associations with obesity and related metabolic disorders. *J Pathol Transl Med.* 2023 ;57(1):28-42. doi: 10.4132/jptm.2022.11.14. Epub 2023 Jan 15. PMID: 36647284; PMCID: PMC9846011.
57. Włodarczyk M, Nowicka G. Obesity, DNA Damage, and Development of Obesity-Related Diseases. *Int J Mol Sci* 2019; 20(5):1146. doi: 10.3390/ijms20051146. PMID: 30845725; PMCID: PMC6429223.
58. Lazarus E, Bays HE. Cancer and Obesity: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obes Pillars* 2022; 3:100026. doi: 10.1016/j.obpill.2022.100026. PMID: 37990728; PMCID: PMC10661911.