

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandra N. Klisić

**POVEZANOST OKSIDATIVNOG STRESA
I STEPENA INFLAMACIJE SA
KARDIOVASKULARNIM FAKTORIMA
RIZIKA U POPULACIJI GOJAZNIH ŽENA
U POSTMENOPAUIZI**

doktorska disertacija

Beograd, 2015. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Aleksandra N. Klisic

**THE ASSOCIATION BETWEEN
OXIDATIVE STRESS, INFLAMMATION
AND CARDIOVASCULAR RISK
FACTORS IN OBESE
POSTMENOPAUSAL WOMEN**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015. godine

MENTOR:

Doc. dr Marija Matić, docent na katedri za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinskog Fakulteta, Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Prof. dr Nađa Vasiljević, redovni profesor na katedri za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinskog Fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Tatjana Simić, redovni profesor na katedri za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinskog Fakulteta, Univerziteta u Beogradu

2. Prof. dr Đuro Macut, vanredni profesor na katedri za internu medicinu, Medicinskog Fakulteta, Univerziteta u Beogradu

3. Prof. dr Jelena Kotur-Stevuljević, vanredni profesor na Farmaceutskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu

Hvala svima koji su pomogli u izradi ove teze.

POVEZANOST OKSIDATIVNOG STRESA I STEPENA INFLAMACIJE SA KARDIOVASKULARNIM FAKTORIMA RIZIKA U POPULACIJI GOJAZNIH ŽENA U POSTMENOPAUZI

Aleksandra Klisić

SAŽETAK

Uvod: Oksidativni stres i inflamacija, koji postoje kod gojaznih osoba, mogu imati važnu ulogu u nastanku kardiovaskularnih bolesti koje su vodeći uzrok smrtnosti u ovoj populaciji. Međutim, priroda odnosa između gojaznosti, oksidativnog stresa i inflamacije ostaje i dalje otvoreno pitanje.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je bio da se ispita postojanje razlike u nivou markera inflamacije i parametara oksidativnog stresa kod gojaznih žena u postmenopauzi u odnosu na normalno uhranjene, kao i da se ispita povezanost oksidativnog stresa i inflamacije sa kardiovaskularnim faktorima rizika kod gojaznih žena u postmenopauzi.

Metode: U ovom istraživanju izvedena je studija slučajeva i kontrola u koju je bilo uključeno 100 gojaznih žena u postmenopauzi i 50 normalno uhranjenih žena u istom periodu. Svim ispitanicama su izvršena antropometrijska merenja koja su obuhvatila merenje telesne visine, telesne mase i obima struka. Indeks telesne mase je izračunat kao količnik telesne mase izražene u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima (kg/m^2). Određivani su sledeći biohemijski parametri: glukoza, insulin, HOMA-IR, lipidni status, pokazatelji bubrežne funkcije, markeri inflamacije, markeri oksidativnog stresa, polni hormone i globulin koji vezuje polne hormone (SHBG). Statistička obrada podataka izvršena je primenom SPSS statističkog programskog paketa.

Rezultati: Gojazne ispitanice u postmenopauzi su imale blago povišenu aktivnost superoksid dismutase (SOD) ($p > 0,05$) i značajno veći nivo mokraćne kiseline ($p < 0,001$), kao i značajno nižu aktivnost glutacion peroksidaze (GPx) ($p < 0,05$) u odnosu na normalno uhranjene žene. Kod gojaznih žena u postmenopauzi aktivnost GPx je

korelirala sa telesnom masom ($p<0,05$), a izmenjena aktivnost GPx i SOD je korelirala sa nivoom FSH kod ovih žena ($p<0,05$). Pored toga, kod ovih ispitanica je pokazano da su nezavisni prediktori mokraćne kiseline pokazatelji uhranjenosti (obim struka) i bubrežna funkcija (cistatin C i veličina glomerularne filtracije ($p<0,001$)). Analizirajući stepen inflamacije kod gojaznih žena u postmenopauzi uočen je veći stepen inflamacije (značajno viši nivoi hsCRP i fibrinogena) ($p<0,001$) i adipokina (značajno viši nivoi retinol-vezujućeg protein 4 i cistatina C) ($p<0,001$) u odnosu na normalno uhranjene žene. Kod ovih ispitanica nezavisni prediktori vrednosti hsCRP-a su obim struka i SHBG ($p<0,001$), a fibrinogena su HOMA-IR i trigliceridi ($p<0,001$), dok su nezavisni prediktori cistatina C su veličina glomerulske filtracije i obim struka ($p<0,001$), a retinol-vezujućeg proteina 4 su nivo triglicerida, veličina glomerulske filtracije i sistolni krvni pritisak ($p<0,001$). Pored toga, dobijeni rezultati pokazuju da gojazne žene u postmenopauzi imaju nepovoljniji kardiometabolički profil u odnosu na normalno uhranjene žene. Naime, gojazne žene u postmenopauzi imaju veći stepen insulinske rezistencije ($p<0,001$), nepovoljniji lipidni status (više vrednosti triglicerida, a niže vrednosti HDL-holesterola) ($p<0,001$), kao i veće vrednosti krvnog pritiska ($p<0,001$) u odnosu na normalno uhranjene žene. Kod ovih ispitanica obim struka je nezavisni prediktor većih vrednosti insulinemije ($p<0,05$).

Zaključak: Dobijeni rezultati govore u prilog tome da je kod gojaznih žena u postmenopauzi veći stepen oksidativnog stresa i inflamacije povezan sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika.

Ključne reči: gojaznost, inflamacija, menopauza, oksidativni stres, kardiovaskularni faktori rizika

THE ASSOCIATION BETWEEN OXIDATIVE STRESS, INFLAMMATION AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN OBESE POSTMENOPAUSAL WOMEN

Aleksandra Klisic

SUMMARY

Introduction: Oxidative stress and inflammation reported in obesity may have important role in cardiovascular disease which is the leading cause of death in this population. However, the nature of relation between obesity, oxidative stress, and inflammation is still an open question.

Aim: The aim of this study was to examine the difference between inflammation and oxidative stress markers in normal weight and obese postmenopausal women, as well as to investigate the association between oxidative stress, inflammation and cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women.

Methods: A total of 100 overweight/obese postmenopausal women and 50 age-matched normal weight controls were included in this case-control study. Anthropometric parameters: height, weight and waist circumference (WC) were measured, and body mass index was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2) in all participants. Biochemical parameters: glucose, insulin, HOMA-IR, lipid profile, kidney function markers, inflammation markers, oxidative stress markers, sex hormones, as well as sex-hormone binding globuline level (SHBG). Statistical analysis was performed using SPSS statistical package.

Results: Obese postmenopausal women had slightly higher superoxide dismutase (SOD) activity ($p>0.05$) and higher serum uric acid level ($p<0.001$), but lower glutathione peroxide (GPx) activity ($p<0.05$), as compared with the normal weight postmenopausal women. In obese postmenopausal women GPx positively correlated with body weight ($p<0.05$), while both GPx and SOD activity correlated positively with FSH ($p<0.05$). Moreover, anthropometric parameter (WC), and kidney function markers (cystatin C and estimated glomerular filtration rate) were independent predictors of uric

acid level ($p<0.001$) in obese postmenopausal women. Furthermore, obese postmenopausal women exhibited higher inflammation level (higher hsCRP and fibrinogen, $p<0.001$; $p<0.05$ respectively) and adipokine levels (higher retinol-binding protein 4 and cystatin C ($p<0.05$; $p<0.001$ respectively) compared with normal weight women. In obese postmenopausal women, WC and SHBG were correlated with hsCRP independently ($p<0.001$), whereas HOMA-IR and triglycerides were independent predictors of fibrinogen ($p<0.001$). eGFR and WC were independent predictors of cystatin C ($p<0.001$), while triglycerides, eGFR and systolic blood pressure were independent predictors of retinol-binding protein 4 ($p<0.001$). Above this, obese postmenopausal women exhibited unfavorable cardiometabolic profile compared with normal weight women. Namely, obese women displayed higher level of insulin resistance ($p<0.001$), unfavorable lipid profile (higher triglycerides, but lower HDL-cholesterol level), ($p<0.001$), as well as higher blood pressure ($p<0.001$) as compared with normal weight women. Moreover, WC was independent predictor of higher insulin level in obese postmenopausal women ($p<0.05$).

Conclusion: The obtained results suggest that higher level of oxidative stress and inflammation are associated with traditional cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women.

Keywords: obesity, inflammation, menopause, oxidative stress, cardiovascular risk factors

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Gojaznost.....	1
1.1.1. Polne razlike u distribuciji masnog tkiva	3
1.2. Oksidativni stres	6
1.2.1. Markeri oksidativnog stresa	9
1.2.2. Antioksidativna zaštita	10
1.2.2.1. Enzimski antioksidansi	11
1.2.2.2. Neenzimski antioksidansi	13
1.3. Veza gojaznosti, inflamacije i oksidativnog stresa.....	16
1.4. Menopauza	20
1.4.1. Menopauza i kardiovaskularne bolesti	21
1.4.2. Oksidativni stres, gojaznost i menopauza.....	23
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	28
3. ISPITANICI I METODE.....	29
3.1. Ispitanice.....	29
3.2. Metode	31
3.2.1. Antropometrijska merenja	31
3.2.2. Biohemijske analize.....	33
3.2.3. Statistička obrada podataka	34

4. REZULTATI	35
4.1. Demografske i kliničke karakteristike normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi	35
4.2. Ispitivanje korelacije markera oksidativnog stresa sa kardiometaboličkim faktorima rizika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi	40
4.3. Ispitivanje korelacije markera inflamacije sa kardiometaboličkim faktorima rizika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi	48
4.4. Ispitivanje korelacije antropometrijskih parametara sa kardiometaboličkim faktorima rizika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi	59
5. DISKUSIJA	64
6. ZAKLJUČAK	77
7. LITERATURA	79

1. UVOD

1.1. Gojaznost

Gojaznost poprima pandemijske razmere i predstavlja ozbiljan globalni zdravstveni problem (1). Pored toga što je još davno Framinghamska studija definisala gojaznost kao nezavisan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB), masno tkivo predstavlja predmet intenzivnog proučavanja poslednjih petnaestak godina. Danas se zna da je masno tkivo metabolički veoma aktivno, sa brojnim adipo/citokinima koji se odlikuju proinflamatornim, proaterogenim i protrombotičnim dejstvom. Zbog toga je kod gojaznih osoba poremećena ravnoteža između ovih brojnih molekula, tako da povećani broj adipocita i makrofaga stvara više proinflamatornih adipocitokina (leptin, RBP4, faktor nekroze tumora alfa (TNF- α), interleukina 6 (IL-6)) i manje antiinflamatornih peptida (adiponektin), dovodeći do stanja koje podstiče razvoj insulinske rezistencije i endotelne disfunkcije (1, 2, 3).

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše gojaznost kao povećanje masne mase tela u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i razvoja niza komplikacija [kardiovaskularne i respiratorne komplikacije, insulinska rezistencija i diabetes mellitus tip 2, dislipidemija, gastroezofagealna refluksna bolest, bolesti žučne kese (holecistitis, kalkuloza), masna infiltracija jetre, maligne bolesti, osteoartritis, te sterilitet i imunološki poremećaji]] i svrstava je u deset vodećih faktora rizika u svetu za razvoj bolesti (4).

Kao najpovoljniji indikator za procenu stanja uhranjenosti, definisanja i klasifikovanja gojaznosti, SZO je predložila uvođenje indeksa telesne mase (ITM-Quetelet-ov indeks) (4) (Tabela 1).

Tabela 1. Kriterijumi za procenu stepena uhranjenosti na osnovu vrednosti ITM

Klasifikacija	Vrednost ITM (kg/m ²)	Rizik od komorbiditeta
Pothranjenost	< 18,5	
Normalna uhranjenost	18,5 - 24,9	Prosečan
Prekomerna telesna masa-predgojaznost	25,0 - 29,9	Malo povišen
I stepen gojaznosti	30,0 - 34,9	Umereno povišen
II stepen gojaznosti	35,0 - 39,9	Veoma povišen
III stepen gojaznosti (ekstremna gojaznost)	≥ 40	Višestruko povišen

Zbog jednostavnosti izvođenja, ITM se najčešće koristi u kliničkoj praksi za procenu stanja uhranjenosti. ITM dobro korelira sa veličinom masne mase tela i sa brojnim faktorima rizika za razvoj komplikacija gojaznosti (5). Međutim, ovaj pokazatelj ne predstavlja egzaktnu meru mase i nije validan u stanjima koja podrazumevaju promenu odnosa pojedinih komponenata telesnog sastava (trudnoća, edemi, sarkopenija, velika mišićna masa (kod sportista), deformiteti kičmenog stuba (kada nije moguće adekvatno izmeriti telesnu visinu)) (5). Takođe, ITM ne uzima u obzir raspodelu masnog tkiva, što je bitno u proceni rizika za metaboličke poremećaje (6). Tako osobe koje imaju primerenu telesnu masu mogu istovremeno imati povećan obim struka, što ih svrstava u grupu sa povećanim rizikom za negativne metaboličke promene u organizmu (6).

Merenja obima tela i njihovi odnosi tehnički su veoma jednostavni i ukazuju na raspodelu masnog tkiva. Odnos obima struka i obima kukova je dobar pokazatelj postojanja abdominalnog tipa gojaznosti. U poslednje vreme se koristi određivanje samo obima struka koji sve više dobija na značaju u dijagnostici gojaznosti. Obim struka je dovoljan pokazatelj procene kako tipa gojaznosti, tako i rizika za nastanak metaboličkih poremećaja (Tabela 2). Odlikuju ga jednostavnost merenja, interpretativnost i visoka korelacija sa veličinom visceralnog masnog tkiva (7). Dobro korelira sa merenjem masnog tkiva kompjuterizovanom tomografijom (CT) ili magnetnom rezonancom (MR), (8, 9) koje su najtačnije metode za merenje centralne gojaznosti, ali nažalost skupe za rutinsku analizu.

Tabela 2. Kriterijumi za procenu stanja uhranjenosti na osnovu vrednosti obima struka

	Muškarci	Žene
Normalne vrednosti	< 94 cm	< 80 cm
Povećan kardiometabolički rizik	94-102 cm	80-88 cm
Značajno povećan kardiometabolički rizik	≥ 102 cm	≥ 88 cm

1.1.1. Polne razlike u distribuciji masnog tkiva

Zna se da, osim ukupne masne mase, ključnu ulogu u razvoju komorbiditeta ima i njena distribucija koja je različita kod muškaraca i žena, a koja je delom uzrokovana razlikama u sekreciji polnih hormona, a delom i različitim odgovorom masnog tkiva na delovanje kateholamina.

Jean Vague je još polovinom prošlog veka opisao androidni i ginoidni tip gojaznosti i prvi ukazao na povezanost androidnog tipa gojaznosti sa brojnim metaboličkim rizicima (10) i vaskularnim poremećajima u sklopu metaboličkog sindroma ili sindroma insulinske rezistencije, što se može objasniti različitom izraženošću enzima koji učestvuju u lipolizi, sintezi triacilglicerola (TAG), kao i lučenju adipokina u različitim delovima masnog tkiva. Kod muškaraca se masno tkivo nakuplja pretežno u predelu grudnog koša, ramena i gornjeg dela trbuha i takav tip gojaznosti se označava kao androidna, muška, centralna ili gojaznost proksimalnog tipa. Kod žena se masno tkivo nakuplja pretežno u donjem delu trbuha i u gluteofemoralnoj regiji i ovakav tip gojaznosti označava se kao ginoidna, ženska ili gojaznost distalnog tipa.

I ginoidna, kao i androidna gojaznost, može biti prisutna kod oba pola, a metaboličke komplikacije su retke i blažeg stepena nego kod androidne gojaznosti. Komplikacije su najčešće mehaničke, u vidu degenerativnih promena na velikim zglobovima ili insuficijencije venske cirkulacije.

U topografskom smislu, masno tkivo se deli na subkutano (SMT) i visceralno (VMT), koje podrazumeva masno tkivo lokalizovano oko unutrašnjih organa, vaskularnih i nervnih struktura (3). Između ova dva tkiva postoje značajne razlike u histološkoj strukturi, u endokrinom profilu adipocita, lipolitičkoj aktivnosti, reaktivnosti na insulin i druge hormone.

SMT predstavlja fiziološko mesto za deponovanje masti, gde se višak glicerola i slobodnih masnih kiselina (SMK) deponuje u obliku triglicerida u inertne adipocyte. VMT predstavlja metabolički veoma aktivan deo masnog tkiva, čiji je višak presudan u konstituisanju brojnih metaboličkih abnormalnosti (11). Naime, specifični receptori kao što su receptori tipa 1 angiotenzina II (AT 1), β 1-, β 2- i β 3-adrenergički receptori, receptori glukokortikoida i androgena zastupljeni su u većoj meri u visceralnom masnom tkivu gde podstiču lipolizu (12). S druge strane, antilipolitični insulinski receptori, α -2 adrenergički receptori i estrogenski receptori preovladavaju u potkožnom masnom tkivu (12).

Kod žena je aktivnost β -adrenergičnih receptora manja, dok su α -2 receptori aktivniji nego kod muškaraca. Takođe, senzitivnost na lipolitičko dejstvo kateholamina je veća u intraabdominalnim adipocitima u odnosu na subkutani region, dok su pak, supkutani adipociti senzitivniji na dejstvo agonista β -adrenergičnih receptora, a manje senzitivni na α -2 agoniste, nego adipociti iz femoralne ili glutealne regije (13).

Visceralno masno tkivo je obeleženo i relativno visokim lučenjem interleukina-1 (IL-1) i inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1), dok je lučenje leptina i adiponektina veće u potkožnom masnom tkivu (12), čineći ga odgovornim za odnos između visceralne gojaznosti i upalnih/trombotskih događaja. Muškarci imaju veći procenat visceralnog masnog tkiva (15-18%) u odnosu na žene (7-8%), dok istraživanja pokazuju da ne postoje polne razlike u količini visceralnog masnog tkiva kod dece (14).

Najpotentniji regulator metaboličkih procesa u masnom tkivu su kateholamini koji imaju dvojno dejstvo u zavisnosti od njihove koncentracije i afiniteta receptora. Pri nižim koncentracijama aktiviraju se preko alfa 2 receptora i ispoljavaju inhibitorno dejstvo, kao što je

slučaj u mirovanju, dok pri višim koncentracijama koje nastaju pri fizičkoj aktivnosti maksimalno stimulišu lipolizu preko beta receptora (13).

Pedersen i saradnici (15) su pokazali da estradiol, preko estrogenskih α -receptora, inhibiše adrenalinom-stimulišuću lipolizu u humanim supkutanim adipocitima povećavajući broj α 2-adrenergičkih antilipolitičkih receptora. Time se može objasniti kako estradiol utiče na tipičnu žensku distribuciju subkutanog adipoznog tkiva, jer ova inhibicija nije uočena u visceralnim masnim depoima. Kod žena estradiol može preusmeriti akumulaciju masti iz visceralnog u supkutane depoe. Zato žene u premenopauzi imaju značajno manji rizik od razvoja niza komorbiditeta vezanih za gojaznost. Ova razlika, koja nakon menopauze nestaje, ukazuje da ženski polni hormoni, uglavnom estrogen, imaju uticaja na adipogenezu i metabolizam masnog tkiva.

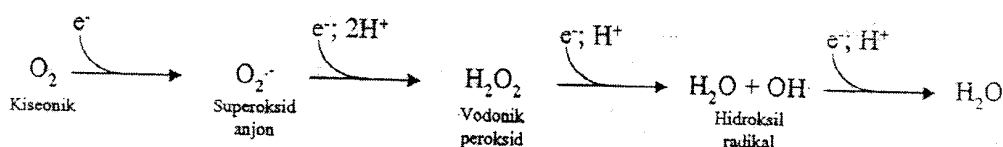
Proces mobilizacije lipida na različitim nivoima podstiču i drugi hormoni: glukagon, glukokortikoidi, adrenokortikotropni hormon (ACTH), hormon rasta, tiroksin (T4), tireostimulirajući hormon (TSH), testosteron, dok insulin inhibira lipolizu. Antilipolitički efekat insulina izraženiji je u masnim ćelijama supkutane regije u odnosu na intraabdominalno masno tkivo, a sličan efekat ispoljavaju i insulinu sličan faktor rasta-1 (IGF-1) i somatostatin. Zavisno od pola, postoji različita reakcija na delovanje steroidnih hormona. Tako kortizol povećava volumen adipocita gornje polovine tela, a estrogeni povećavaju volumen, ali i broj adipocita u donjim partijama tela. Testosteron smanjuje broj i veličinu adipocita u donjim partijama tela, a ima male efekte na adipocite gornjih partija tela (13).

Sa starenjem dolazi do redukcije masne mase tela, kao i do njene redistribucije sa pretežnom akumulacijom u predelu abdomena, pri čemu najduže perzistira visceralna masna masa.

1.2. Oksidativni stres

U fiziološkim uslovima u organizmu postoji ravnoteža između prooksidanasa i antioksidanasa (16). Oksidativni stres je stanje u kome je ravnoteža između prooksidanasa i antioksidanasa pomeren u pravcu prooksidanasa (17), sa posledičnim oksidativnim oštećenjem esencijalnih ćelijskih biomolekula (18). Po novoj definiciji oksidativni stres predstavlja poremećaj redoks zavisnih signalnih puteva i procesa koje oni kontrolišu (19). Slobodni radikali imaju nespareni elektron u spoljašnjoj orbitali, što ih čini visoko reaktivnim elektrofilnim vrstama, koje se mogu povezivati sa gotovo svim atomima (16). Najveći značaj imaju reaktivne vrste kiseonika (kiseonični slobodni radikali, KSR) (Tabela 3).

Najznačajniji izvor stvaranja KSR svakako predstavlja proces ćelijskog disanja tj. oksidativne fosforilacije u mitohondrijama. Od ukupno unetog molekularnog kiseonika (O_2), 90% dospeva u mitohondrije, gde se tokom ćelijskog disanja, odvija četvoroelektronska redukcija O_2 do H_2O , a oslobođena energija se koristi za sintezu adenzin trifosfata (ATP). Usled slabih veza između elektrona i odgovarajućih enzima koji učestvuju u njihovom prenosu, dolazi do "curenja" elektrona i stvaranja KSR (16). Tokom ćelijskog disanja 2% kiseonika ne podleže potpunoj redukciji do H_2O tj. učestvuje u stvaranju KSR. Zbog toga se mitohondrijalni respiratorni lanac smatra najznačajnijim izvorom superoksid anjona ($O_2^{\cdot -}$).



Slika1. Parcijalna redukcija kiseonika i stvaranje slobodnih radikala

Tabela 3. Kiseonični slobodni radikali i njihove osobine

KISEONIČNI SLOBODNI RADIKALI	OSOBINE
Superoksid anjon $O_2^\bullet$	Vrlo je reaktivan, ne difunduje daleko od mesta nastanka jer je slabo rastvorljiv u mastima, stvara moćne oksidanse - vodonik peroksid, hidroksil radikal i peroksinitrit
Vodonik peroksid H_2O_2	Nepolaran molekul, lako difunduje kroz ćelijske membrane, nije slobodan radikal, ali ih stvara u reakciji sa metalima promenljive valence, iz njega mogu nastati hidroksilni radikal i hipohlorna kiselina
Hidroksil radikal $OH^\bullet$	Najmoćniji i najreaktivniji radikal, produkt nepotpune redukcije O_2 primanjem tri elektrona, toksični efekti se stvaraju na mestu njegove produkcije, nastaje u Fentonovoj reakciji u prisustvu Fe^{2+} , započinje lančanu reakciju u kojoj nastaju lipidni peroksidi i organski radikali
Hidroperoksil radikal HO_2	Protonizovana forma superoksidnog radikala
Peroksil radikali $RCOO^\bullet$	Nastaju u toku lipidne peroksidacije
Organski radikali $RO^\bullet$, $R^\bullet$, $R-S^\bullet$	Nastaju kada hidroksilni radikal napadne organska jedinjenja
Hipohlorna kiselina $HOCl$	Nastaje u fagocitima tokom „oksidativnog praska“
Azot oksid $NO^\bullet$	Istovremeno esencijalan i toksičan, nastaje iz arginina pod dejstvom azot oksid sintaze, on je hormon sa vazodilatatornim efektom, a u većim koncentracijama gradi azotne radikale, u reakciji sa superoksidnim anjonom gradi peroksinitrit $O_2^\bullet + NO^\bullet \rightarrow ONOO^-$
Peroksinitrit $ONOO^-$	Ukoliko veže proton, dobija svojstva slična peroksil radikal, oštećuje DNK, izaziva peroksidaciju lipida, oksidaciju tiol grupa proteina, hidroksilaciju i nitraciju aromatičnih aminokiselina, ima citostatska, citotoksična i inflamatorna dejstva
Protonisani peroksinitrit $ONOOH$	$ONOO^- + H^+ \rightarrow ONOOH$ $ONOOH \rightarrow NO_2^\bullet + OH^\bullet$

KSR su deo odbrambenog sistema fagocita; regulatorni su molekuli (NO); unutarćelijski sekundarni glasnici (interleukin-1, vodonik peroksid, faktor tumorske nekroze); deo su procesa biološke transformacije ksenobiotika (20). Slobodni radikali se stvaraju u malim količinama u toku nekih osnovnih biohemijskih procesa u ćeliji: već pomenutoj oksidativnoj fosforilaciji u mitohondrijama, oksidativnoj hidroksilaciji u mikrozomima, u procesu fagocitoze, u sintezi eikosanoida, u redoks reakcijama u prisustvu metala sa promenljivom valencom, u nekim enzimskim reakcijama (ksantin oksidaza, monoaminooksidaza, diaminooksidaza, dihidroorotat dehidrogenaza). Mogu biti produkovani intracelularno (pod uticajem lekova, hemikalija, hiperoksigenacije, hipooksigenacije), ekstracelularno (inflamatorna stanja, imunološke bolesti, dijabetes, ateroskleroza), kao i intracelularno i ekstracelularno (pušenje, aerozagađivači, zračenje). Mogu delovati štetno na više organa ili na pojedinačne organe ili tkiva. Prolazne promene u redoks ravnoteži, koje nastaju usled povećane produkcije reaktivnih kiseonikovih jedinjenja ili smanjene antioksidativne zaštite, dovode do pomeranja ravnoteže prema prooksidativnoj sredini, što predstavlja signal za aktivaciju određenih mehanizama od značaja za optimalne fiziološke funkcije (21).

Specifične redoks osetljive funkcije ostvaruju se putem različitih signalnih mehanizama:

1. Regulacija vaskularnog tonusa preko guanilat ciklaze ili transkripciona/posttranskripciona regulacija azot oksid sintaze preko aktivacije nuklearnog faktora- κ B (NF- κ B) i mitogen aktivisane protein kinaze (MAPK).
2. Amplifikacija imunog odgovora i apoptoze preko aktivacije aktivator proteina 1 (AP1) i NF- κ B transkripcionog faktora u humanim T ćelijama.
3. Regulacija insulin receptor kinazne aktivnosti preko povećane aktivnosti protein tirozin fosfataze.
4. Povećanje ekspresije antioksidativnih enzima i glutaciona kao odgovor na MAPK i NF- κ B aktivaciju u cilju ponovnog uspostavljanja redoks ravnoteže (21).

1.2.1. Markeri oksidativnog stresa

Većina slobodnih radikala su visoko reaktivne vrste i imaju izuzetno kratak poluživot (svega nekoliko sekundi). Nasuprot tome, poluživot lipida, proteina, ugljenih hidrata i nukleinskih kiselina, nakon dejstva slobodnih radikala, traje od nekoliko sati do nekoliko nedelja, što ih čini stabilnijim markerima oksidavnog stresa. Indirektno merenje oksidativnog stresa podrazumeva merenje stabilnijih molekulskih produkata koji nastaju reakcijom oksidacije između slobodnih radikala i određenih biološki važnih makromolekula - lipida, proteina i DNK (22).

Slobodni radikali deluju na lipide ćelijske membrane dovodeći do procesa lipidne peroksidacije. Lipidna peroksidacija je autokatalitički, progresivan i najčešće ireverzibilan proces koji protiče kroz tri faze. Prva faza je inicijacija koju izaziva kiseonični slobodni radikal (najčešće hidroksilni radikal) pri čemu nastaje alkil radikal ($L\bullet$). U reakciji između alkil radikala i molekularnog kiseonika stvara se peroksil radikal ($LOO\bullet$). Sledeća je faza propagacije u kojoj peroksil radikal iz susednog molekula nezasićene masne kiseline oduzima vodonik pri čemu nastaje lipidni hidroperoksid ($LOOH$) i novi alkil radikal $L\bullet$ i na taj način se pokreće autokatalitički ciklus lipidne peroksidacije. Serijom kompleksnih reakcija nastaju malondialdehid (MDA) i 4-hidroksialkenali (HAE). Poslednja faza je terminacija koja podrazumeva reakciju između peroksil radikala i alkil radikala pri čemu nastaje lipidni hidroperoksid i nezasićena masna kiselina; ili reakcija alkil radikala sa vitaminom E pri čemu nastaje nezasićena masna kiselina i oksidovani vitamin.

Proteini su, takođe, meta delovanja slobodnih radikala, a do oštećenja dolazi na direktan ili indirektan način. Indirektno oštećenje proteina nastaje kada slobodni radikali aktiviraju proteolitičke enzime koji zatim razlažu ćelijske proteine, što remeti fiziološke funkcije ćelije. Direktno oštećenje proteina može nastati na dva načina: primarno, u interreakciji sa slobodnim radikalima (npr. metalima ili jonizacionim zračenjem) ili sekundarno, uzrokovano jedinjenjima koja nastaju u toku reakcija drugih bioloških makromolekula (npr. lipida) sa slobodnim radikalima.

Posledice dejstva slobodnih radikala na DNK (dezoksiribonukleinsku kiselinu) su odvajanje i cepanje lanaca DNK i hidroksilacija azotnih baza u molekulu. Najčešće hidroksilni radikali stvoreni in situ kao primarni slobodni radikali, u reakciji sa deoksiguanozinom (dG) stvaraju 8-OH dG, što uzrokuje ugrađivanje neodgovarajućih baza, kako na mestu oštećene baze tako i na susednim mestima (23). Ovo sugerise na mutagenu prirodu oštećenja DNK izazvanih slobodnim radikalima. Od kapaciteta antioksidantnih mehanizama i/ili mehanizama za reparaciju oštećene DNK zavisi ishod dejstva slobodnih radikala, koji može biti: mutacija ili smrt ćelije.

1.2.2. Antioksidativna zaštita

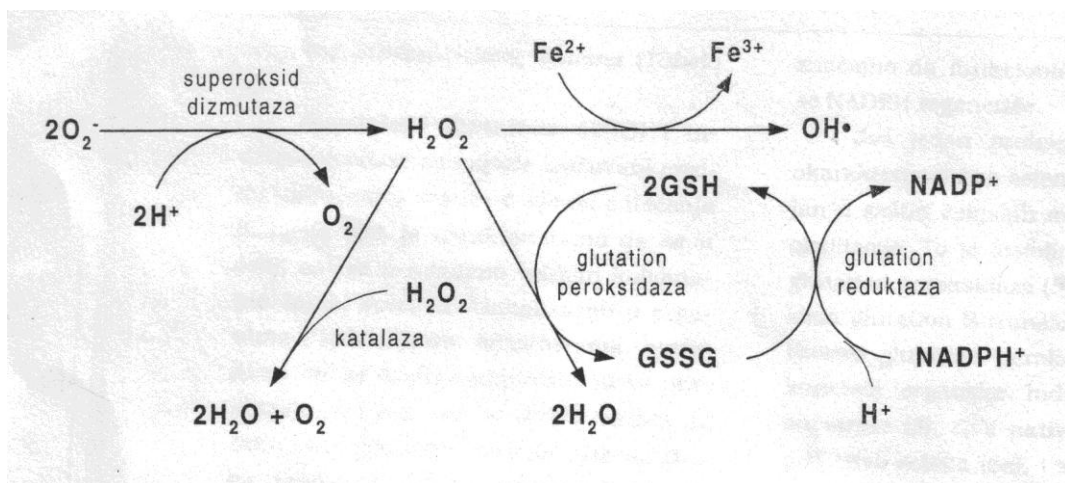
U toku evolucije aerobni organizmi su razvili antioksidativni zaštitni sistem za sprečavanje stvaranja i hvatanje slobodnih radikala, kao i za popravku oštećenja izazvanih slobodnim radikalima (24). Antioksidativnu zaštitu čine citoprotektivni enzimi i neenzimski antioksidansi, koji sprečavaju potencijalnu toksičnost KSR (Tabela 4). Zaštitni mehanizmi uključuju sprečavanje nastanka i uklanjanje nastalih KSR, kao i popravku nastalih oštećenja i uklanjanje oštećenih molekula pre nego što njihova akumulacija uzrokuje nova oštećenja (16). Neenzimski antioksidansi su jedinjenja male molekulske težine, koja se sintetišu u organizmu ili se unose putem hrane. Da bi obezbedili efikasnu zaštitu, ovi antioksidansi su strateški raspoređeni u intra i ekstracelularnom prostoru. Efikasnost antioksidativnog sistema zavisi od unosa vitamina i mikronutrijenata putem hrane i sinteze antioksidativnih enzima, koja se može menjati pod uticajem fizičke aktivnosti, ishrane ili starenja (25).

Tabela 4. Neki biološki važni antioksidansi

Vanćelijski	Membranski
Transferin Laktoferin Haptoglobini Hemopeksin Albumin Ceruloplazmin Vanćelijska superoksid-dismutaza Vanćelijska glutation-peroksidaza Urati Bilirubin	α -tokoferol β -karoten Koenzim Q 10
	Ćelijski
	Superoksid-dismutaza Zn/Cu-SOD i Mn-SOD Katalaza Glutation-peroksidaza Glutation

1.2.2.1. Enzimski antioksidansi

Glavni antioksidativni enzimi uključuju superoksid dismutazu, glutation peroksidazu i katalazu (16).



Slika 2. Enzimski antioksidantni sistem

Superoksid dismutaza (SOD) je enzim koji svoju antioksidativnu ulogu vrši katalitičkim uklanjanjem superoksidnog radikala, veoma jakog inicijatora lančane reakcije, iz ćelija (16). Ovaj enzim je primarno lokalizovan u mitohondrijama i u citosolu ćelija. U skeletnim mišićima postoje dve izoforme: CuZnSOD (SOD1), koja je prvenstveno lokalizovana u citosolu i MnSOD (SOD2) koja se nalazi u mitohondrijama (26). U mirovanju, u svim ćelijama, najveći deo formiranog superoksidnog anjona neutrališe SOD u mitohondrijama, a samo mali deo SOD u citosolu. Međutim, u mišićnim ćelijama, 65 % - 85 % aktivnosti SOD se odvija u citosolu (25). Postoji i ekstracelularna forma SOD (SOD3), koja zahteva prisustvo Cu i Zn za svoju aktivnost, a nalazi se i u plazmi i tkivima.

Glutation peroksidaza (GPx) i katalaza (CAT) su antioksidativni enzimi važni za uklanjanje H_2O_2 , s tim što je prvi enzim efikasniji u prisustvu većih koncentracija H_2O_2 , dok katalaza ima funkciju u eliminaciji H_2O_2 u manjim koncentracijama (16).

Glutation peroksidaza (GPx) je enzim čija aktivnost zavisi od prisustva selen. Selen zamenjuje sumpor u cisteinu, čime se postiže veća efikasnost enzima kao katalizatora. GPx jedini antioksidantni enzim koji u sebi ne sadrži jon metala i, koristeći glutacion kao supstrat, jedan je od esencijalnih zaštitnika organizma od oksidativnog stresa. GPx deli supstrat sa CAT se nalazi u mitohondrijama, citosolu i membranama ćelija i katalizuje redukciju vodonik-peroksida (H_2O_2) i organskih hidroperoksida u prisustvu redukovano glutatona (GSH) kao donora elektrona, pri čemu se formira oksidovani glutation (GSSG). Postoji pet vrsta ovog enzima koji se razlikuju prema specifičnosti supstrata i lokalizaciji u ćeliji (26).

Glavna uloga katalaze (CAT) kao antioksidantnog enzima je da neutrališe vodonik peroksid pretvarajući ga u neškodljiva jedinjenja, vodu i kiseonik (21). Tokom jednog minuta CAT konvertuje nekoliko miliona molekula vodonik-peroksida u vodu i kiseonik. CAT je enzim koji sadrži hematin kao prostetičnu grupu. Upravo je hem grupa odgovorna za enzimsku aktivnost CAT. Prisutna je u svim tkivima sisara, pri čemu se visoke koncentracije posebno nalaze u hepatocitima i eritrocitima, zatim mišićnim i nervnim ćelijama. Unutar ćelije pretežno je lokalizovana u peroksisomima i mitohondrijama. CAT je veoma efikasna u otklanjanju H_2O_2 kad se on nalazi u velikim koncentracijama. U slučaju kada ga ima manje, važniju ulogu ima

glutation-peroksidaza. CAT sprečava da H_2O_2 izazove oštećenja na mestima njegovog nastajanja, a to je u fagocitima i tokom oksidacije masnih kiselina.

Glutation reduktaza (GR) koristi redukovanu energiju iz pentoza fosfatnog puta (NADPH) za očuvanje rezervi redukovanog glutaciona u ćeliji. Ovaj enzim je efikasan čak i u uslovima visokih koncentracija H_2O_2 . On katalizuje reakciju redukcije oksidativnog glutaciona (GSSG) u redukovani glutation (GSH) uz učešće NADPH (16). Intracelularni odnos oksidovanog i redukovanog glutaciona (GSSG/GSH) je odraz oksidativnog stanja ćelije i pokazatelj detoksikacionih kapaciteta ćelije. U ćelijama sisara nalazi se u citosolu i mitohondrijama.

Glutation-S-transferaza (GST), preko sulfhidrilnih grupa, sa elektrofilnim centrima različitih supstrata, koji mogu biti ksenobiotici ili endogeni elektrofilni, kao i produkti oksidativnih oštećenja organizma, katališe konjugaciju redukovanog glutaciona. Formiranjem konjugata nastaju hidrofilni metaboliti koji se mogu izlučiti iz organizma (27). GST predstavlja veliku grupu detoksikacionih enzima faze dva metabolizma ksenobiotika. Sve eukariotske ćelije poseduju brojne citosolne i membranski vezane izoenzime GST. Slobodni radikali nastali u redoks ciklusu su jedan od najjačih induktora ovog enzima (28).

1.2.2.2. Neenzimski antioksidansi

Glavna funkcija antioksidanasa u užem smislu (neenzimski antioksidansi) je da, pre nego što dođe do oštećenja biološki aktivnog molekula, „počiste“-odnosno neutrališu stvoren slobodni radikal. Ovo se postiže preuzimanjem ili vodonikovog jona ili prvo elektrona, a potom protona od molekula slobodnog radikala.

Tioli su grupa molekula koje imaju sulfhidrilne ostatke na aktivnim mestima. Sintetišu se iz aminokiselina koje sadrže sumpor (cisteina ili metionina). Imaju brojne funkcije u biološkim sistemima - uloga u sintezi proteina, redoks sistemima, imunitetu. Zauzimaju važno mesto u kompleksnoj mreži endogenih antioksidansa (25). Glutation (GSH) je najzastupljeniji

neproteinski tiol u ćelijama. GSH reaguje direktno sa velikim brojem slobodnih radikala, doniranjem jednog vodonikovog atoma. Glutation, odnosno njegova aktivna forma redukovani glutatation, svoje snažno antioksidativno dejstvo ostvaruje i recikliranjem vitamina C i E (održavanje u redukovanom stanju), koji na taj način obnavljaju svoje antioksidativno dejstvo (16).

Mokraćna kiselina (MK) je slaba organska kiselina (pH 5,8), koja pri fiziološkoj vrednosti pH, krvotokom cirkuliše u jonizovanom obliku, kao mononatrijum-urat (29). MK je konačni razgradni produkt purinskih baza, adenina i guanina, koje čine sastavni deo DNK i RNK (29). Biosinteza MK je katalizovana uz pomoć ksantin-oksidade, široko rasprostranjenog enzima u organizmu (jetra, creva, pluća, bubrezi, srce mozak i plazma) (30). Danas se smatra da je u fiziološkim koncentracijama MK moćan neenzimski antioksidans, sa sposobnošću neutralizacije preko 60% slobodnih radikala iz krvi (31). MK je potentni hvatač superoksida, hidroksi radikala i singlet kiseonika. Ima sposobnost da vezuje gvožđe i na taj način inhibira gvoždje-zavisnu askorbat oksidaciju, prevenirajući pojačanu produkciju slobodnih radikala (31). Takođe stabilizuje aktivnost vitamina C i E, produžavajući na taj način njihovo antioksidativno dejstvo (32). Posebno se bitnom činjenicom smatra uloga MK u odstranjivanju peroksinitrita. Peroksinitrit, produkt superoksidnog radikala i azotnog oksida, snažan je oksidans, koji direktno reaguje sa brojnim biomolekulima, dovodeći do oksidativnih oštećenja i smrti ćelije (31). U određenim situacijama, antioksidansi mogu postati oksidansi. Tako, u povišenoj koncentraciji, MK ispoljava oksidativno dejstvo, formirajući slobodne radikale sama ili u kombinaciji sa peroksinitritom (33). Na taj način dovodi do oštećenja ćelije, prevashodno njenih lipidnih komponenti. Istovremeno, hidrofobna sredina sačinjena od lipida je nepovoljna za ispoljavanje antioksidativnog dejstva MK, a oksidirani lipidi mogu čak pretvoriti MK u oksidans (34).

Bilirubin je krajnji proizvod metabolizma hemoproteina. Ima snažan antioksidativni potencijal protiv peroksil radikala i štiti ćelije od toksičnih nivoa H_2O_2 (26).

Feritin - Gvožđe je neophodan mikronutrijent za normalan rast i proliferaciju ćelija, a ima antioksidativni efekat kao kofaktor enzima katalaza. Ipak, joni gvožđa mogu delovati i prooksidativno, jer oksiduju vitamin C i katalizuju reakciju konverzije H_2O_2 do hidroksil radikala (26). Stoga je gvožđe potencijalni prooksidans, a feritin, jedan od proteina uključenih u metabolizam gvožđa, ima važnu ulogu u održavanju optimalne ravnoteže gvožđa. (25). Povećana sinteza feritina je uočena kao odgovor na oštećenje ćelija ili inflamaciju, odnosno na stanja koja

promovišu oksidativni stres. Transferin i ceruloplazmin su helatni agensi koji vezuju metale i sprečavaju metalne jone da učestvuju u formiranja peroksil radikala.

Pored toga, albumini i drugi proteini krvi doprinose ukupnom antioksidativnom kapacitetu krvi nespecifičnim vezivanjem slobodnih radikala. Albumini vezuju jone bakra (Cu^{2+}) i hem i uklanjaju hipohlorastu kiselinu (16).

Vitamin E je lipofilni antioksidans koji je u organizmu najvećim procentom u obliku α -tokoferola. Sastavni je deo membrana i lipoproteina u krvi, koje štiti od lipidne peroksidacije prekidanjem lančane reakcije nastajanja slobodnih radikala (16). Kao antioksidans, vitamin E je naročito važan jer ima sposobnost da konvertuje superoksid, hidroksil i peroksil radikale u manje reaktivne forme. Iako je vitamin E efikasan antioksidans, interakcija sa slobodnim radikalima dovodi do smanjenja funkcionalnog vitamina E i formiranja vitamin E radikala (26).

Askorbinska kiselina (vitamin C) sa svojim dehidro-oblikom ima važnu ulogu u oksido-redukcijskim procesima i ćelijskom disanju (16). Vitamin C direktno vezuje superoksid, hidroksil i hidroperoksil radikale. Druga važna uloga vitamina C je regeneracija oksidovanog vitamina E. Ipak, visoke koncentracije vitamina C mogu ispoljiti prooksidativni efekat u prisustvu metalnih jona kao što su Fe^{3+} ili Cu^{2+} (26).

Karotenoidi su liposolubilni antioksidansi, primarno lokalizovani u biološkim membranama. Antioksidativne osobine karotenoida su posledica njihove strukture - niz konjugovanih dvostrukih veza omogućava vezivanje slobodnih radikala, uključujući singletni kiseonik, superoksid i peroksil radikal. U uslovima fiziološkog parcijalnog pritiska kiseonika, β -karoten ima antioksidativne karakteristike. Ipak, povećani parcijalni pritisak kiseonika uslovljava gubitak antioksidativnog kapaciteta β -karotena i ispoljavanje prooksidativnih osobina (26).

Flavonoidi su velika familija difenilpropana, koji su široko rasprostranjeni u biljkama zastupljenim u ljudskoj ishrani. Pokazano je da flavonoidi imaju različite biološka dejstva - od inhibicije inflamatornih enzima (lipooksigenaze, ciklooksigenaze, ksantin oksidaze, NADH-oksidaze, fosfolipaze A2) do antialergijskog, antivirusnog, antiinflamatornog i antitumorskog efekta. Mnogi od ovih bioloških efekata su posledica antioksidativnih karakteristika flavonoida. Sposobnost vezivanja slobodnih radikala podrazumeva neutralizaciju peroksil, hidroksil i superoksid anjon radikala, kao i vodonik-peroksida (26).

Koenzim Q10 u svom redukovanom obliku veoma snažan membranski antioksidans, koji ispoljava antiinflamatorne efekte i ima važnu ulogu u energetsom metabolizmu (16).

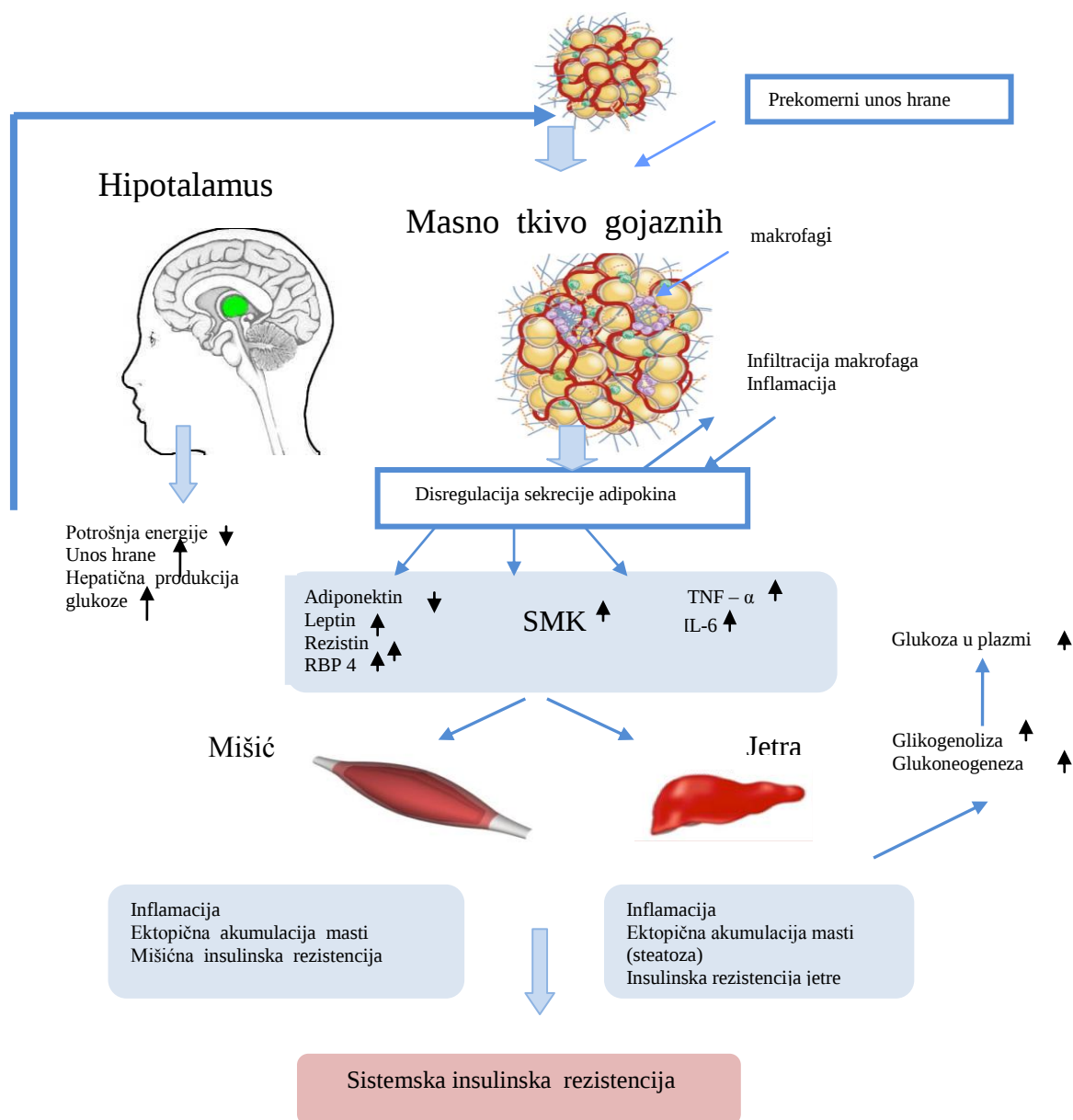
1.3. Veza gojaznosti, inflamacije i oksidativnog stresa

Dugo se smatralo da je masno tkivo samo energetski rezervoar. Revolucionarnim otkrićem leptina 1994. godine, a kasnije i drugih citokina, došlo se do saznanja da je masno tkivo aktivni endokrini organ koji, osim adipocita, sadrži i aktivisane makrofage, koji zajedno proizvode i otpuštaju u cirkulaciju razne citokine, stimulirajući produkciju markera inflamacije (35).

Dve su osnovne vrste adipocita u masnom tkivu: mali – novosintetisani i oni veliki, maturisani. Kompozicija masnog tkiva zavisiće od balansa *de novo* sinteze malih adipocita i apoptoze onih velikih. Mali adipociti sekretuju insulin-senzitivizujuće molekule kakav je adiponektin, mnogo su osetljiviji na insulin i imaju veliku sposobnost preuzimanja slobodnih masnih kiselina (SMK) i triglicerida, čime se prevenira njihovo deponovanje u neadipocitnim tkivima (36). Veliki adipociti su disfunkcionalni, rezistentni na antilipolitičko dejstvo insulina i aktivni u lučenju brojnih adipocitokina koji uslovljavaju različite metaboličke poremećaje. Rezistentnost na insulin velikih adipocita sprečava deponovanje triglicerida i favorizuje lipidnu oksidaciju, sa stvaranjem veoma toksičnih produkata kakvi su lipidni peroksidi.

SMT je uglavnom građeno od malih adipocita, dok VMT sadrži dominantno velike adipocite, ali i makrofage i druge inflamatorne ćelije. VMT je i mnogo bolje inervisano i vaskularizovano. Za razliku od SMT koje sekretuje u sistemsku cirkulaciju, VMT se zbog svoje anatomske pozicije drenira direktno u portnu cirkulaciju. Ovo omogućava direktan uticaj oslobođenih SMK i adipocitokina na jetru (11). Kod gojaznih osoba povećani adipociti i makrofagi stvaraju više proinflamatornih citokina (leptin, rezistin, faktor nekroze tumora alfa-TNF- α , interleukin 6 - IL-6, retinol-vezujući protein-4-RBP4) i manje antiinflamatornih peptida (adiponektin). Proinflamatorni citokini dovode do stanja koje podstiče razvoj insulinske rezistencije i endotelne disfunkcije (Slika 3).

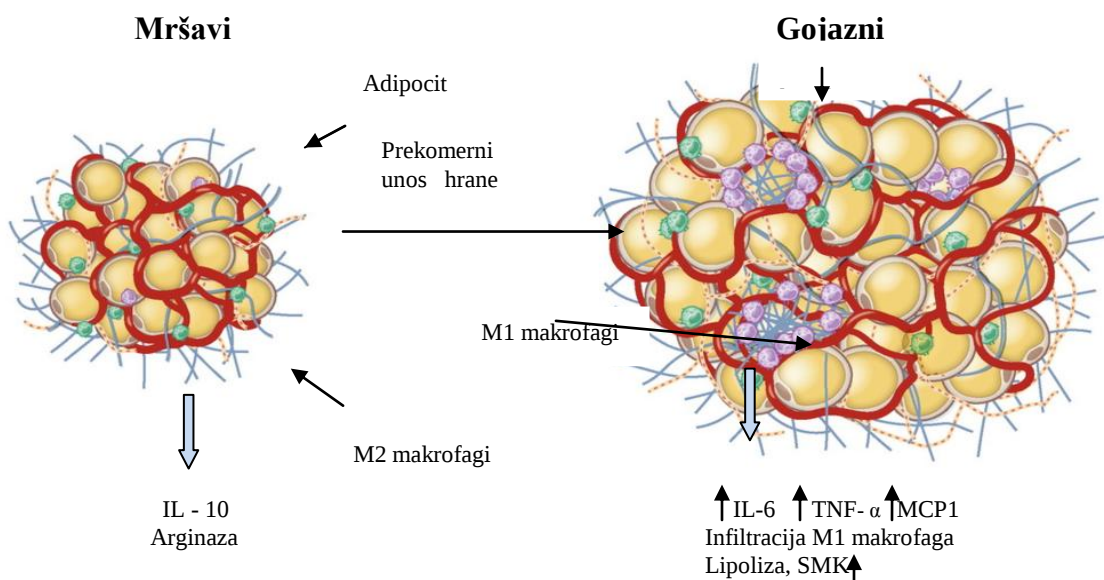
Masno tkivo mršavih



Slika 3. Gojaznošću indukovane promene u sekreciji adipokina i razvoju insulinske rezistencije

U hipertrofisanim adipocitima je poremećen metabolizam masti i glukoze, pa se oslobađaju povećane količine adipokina i SMK-a koji aktiviraju makrofage, a ovi se akumuliraju u adipoznom tkivu, dovodeći do lokalne inflamacije. Opisani događaji dovode do promene makrofagne populacije u masnom tkivu gojaznih osoba (Slika 4). Populaciju makrofaga u

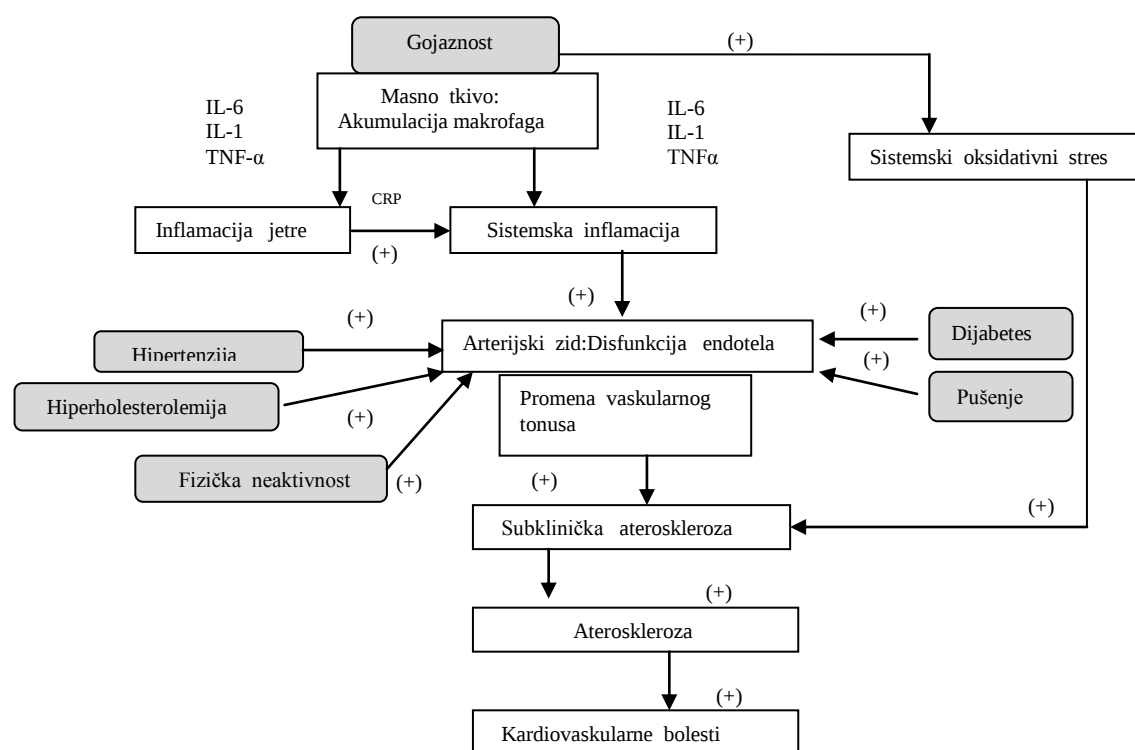
masnom tkivu mršavih osoba čine antiinflamatorni ili takozvani M2 makrofagi (koji proizvode arginazu, enzim koji je uključen u inhibiciju inducibilne sintaze azot-monoksida - iNOS, kao i antiinflamatorni IL-10 i koji pokazuju veliki kapacitet za reparaciju tkiva i angiogenezu), dok je ekspanzija adipoznog tkiva u gojznosti praćena povećanom infiltracijom proinflamatornih ili M1 makrofaga (sa povećanom ekspresijom proinflamatornih citokina-TNF- α , IL-6, monocitnog hemoatraktantnog proteina 1-MCP1, kao i iNOS) (1, 3, 35). Stalno prisutne povišene koncentracije proinflamatornih citokina i adipokina u cirkulaciji stvaraju jedan začarani krug koji održava trajnim stanje upale niskog intenziteta (2, 35).



Slika 4. Gojaznošću indukovane promene u makrofagnoj infiltraciji i polarizaciji

Dok je na filogenetskom početku prisustvo makrofaga u masnom tkivu bilo izraz potrebe odbrane od infekcije ili povrede, danas makrofagi ovde imaju ulogu da uklanjaju nekrotične adipocite (37). Ako je adipocitna nekroza inicijalni događaj u infiltraciji makrofaga, onda je hipoksija verovatni vodeći uzrok nekroze adipocita. Sa gojaznošću i progresivnim uvećanjem adipocita njihovo snabdevanje krvlju postaje redukovano, razvija se hipoksija i nekroza, dolazi do infiltracije makrofaga i pokretanja inflamacije. Broj makrofaga raste u adipoznom tkivu sa porastom gojznosti očito delujući kao "čistač" apoptotičnih adipocita. Naime, Cinti i saradnici (37) su našli da izrazita hipertrofija adipocita kod gojaznih osoba ubrzava ćelijsku smrt, nakon čega samo hiperplazija može nadoknaditi postojeći kapacitet masnog tkiva. Na ovaj zaključak upućuje nalaz većeg broja mrtvih adipocita u isečcima koji sadrže krupnije adipocite. Ovi

hipertrofični adipociti su izloženi citotoksičnom stresu, u većoj meri oslobađaju proinflamatorne citokine, aktivira se inflamatorna signalna kaskada i na kraju dolazi do ćelijske smrti koja ima karakteristike i nekroze i apoptoze. Makrofagi prisutni u visceralnom adipoznom tkivu (2) oslobađaju citokine (lokalna inflamacija) koji putem portne cirkulacije stižu do jetre i stimulišu hepatičnu inflamaciju i sledstveno tome indukuju hronični sistemski inflamatorni odgovor i oksidativni stres koji mogu biti jedan od faktora koji doprinose većem riziku za nastanak kardiovaskularnih bolesti kod gojaznih osoba (Slika 5). S druge strane, gojaznost *per se* može povećati sistemski oksidativni stres (2, 38). Povećana produkcija slobodnih radikala u adipocitima hipertrofičnog i hiperplastičnog masnog tkiva, kao i smanjenje antioksidativne enzimske aktivnosti, uzrokuje disregulaciju produkcije citokina lokalno, ali i sa posledičnim sistemskim efektima, dovodeći do smanjene insulinske senzitivnosti, odnosno razvoja insulinske rezistencije kod gojaznih i diabetes mellitusa tip 2, kao i brojnih KVB (2, 38). Oksidativni stres vodi oslobađanju inflamatornih citokina, koji igraju značajnu ulogu u svim fazama ateroskleroze, a s druge strane ovi molekuli mogu opet indukovati oksidativni stres, stvarajući tako jedan začarani krug (2, 38).



Slika 5. Mehanizam odnosa gojaznošću indukovane inflamacije, oksidativnog stresa i kardiovaskularnih bolesti

1.4. Menopauza

Menopauza je trajni prestanak menstrualnog krvarenja zbog gubitka funkcije jajnika. Dijagnostikuje se retrospektivno nakon 12 uzastopnih meseci amenoreje i obično se javlja između 45. i 55. godine života. Može biti i veštački izazvana kao posledica hirurškog zahvata kojim je uklonjen ceo reproduktivni aparat ili samo jajnici (39). Karakteriše se gubitkom polnih hormona estrogena, progesterona i ovarijalnih androgena.

U menopauzi prestaje produkcija estradiola u ovarijumu što prouzrokuje povećanu sekreciju gonadotropnih hormona zbog izostanka delovanja negativne povratne sprege. Porast nivoa folikulostimulirajućeg hormona (FSH) je prvi indikator smanjene endogene produkcije estradiola. Folikuli jajnika postaju neosetljivi na dejstvo gonadotropina. Nivo FSH raste 10-20 puta, luteinizirajućeg hormona (LH) 3-5 puta i dostižu maksimalni nivo 3-5 godina nakon menopauze, a zatim se njihov nivo snižava. Visoke vrednosti FSH i LH u ovom periodu su pouzdani parametri gubitka funkcije ovarijuma. S druge strane, javlja se relativna hiperestrogenemija kao posledica pojačane periferne konverzije (masno tkivo) dehidroepiandrosterona (DHEA) i androstendiona u estron i estradiol (39).

Kod žena nakon menopauze dolazi do porasta intraabdominalne masne mase i prelaska iz ginooidnog u androidni tip distribucije masnog tkiva. Abdominalna gojaznost je povezana sa androgenim hormonskim profilom koji se ogleda u porastu koncentracije slobodnog testosterona i smanjenju globulina koji vezuje polne hormone (engl. *sex-hormone binding globulin*, SHBG). Drastične promene u dinamici estrogena, slobodnih androgena i SHBG su, pretpostavlja se, odgovorne za promene u distribuciji masnog tkiva u ovom periodu (40).

Sa nastankom menopauze menjaju se i metaboličke potrebe organizma. Metabolizam se usporava za 4-5% po životnoj dekadi i, ukoliko se energetske potrebe ne smanje, dolazi do povećanja telesne mase (41). Gojaznost je jedan od najčešćih poremećaja u menopauzi i javlja se kod oko 65 % žena (42). Prosečni porast težine za vreme perimenopauze, prema nekim istraživanjima, iznosi 2,25-4,19 kg (43).

Genazzani i saradnici (44) su ispitivali razlike u raspodeli masnog tkiva između žena pre menopauze, u perimenopauzi i postmenopauzi i došli do zaključka da su količine masnog tkiva trupa i ruku, kao i procenat ukupne telesne masti veći kod žena u perimenopauzi i menopauzi, nego kod žena pre menopauze. Do sličnih rezultata došli su i Toth i saradnici (45) koji su utvrdili porast ukupne masne mase za 35%, a intraabdominalne masne mase za 57% kod žena nakon menopauze.

Adipociti žena su više skloni skladištenju TAG, zbog veće aktivnosti lipoproteinske lipaze (LPL) u masnom tkivu žena, nego kod muškaraca. Rebuffe-Scrive i saradnici (46) su pokazali da žene u postmenopauzi imaju smanjenu LPL aktivnost u femoralnom masnom tkivu u poređenju sa ženama u premenopauzi, dok se aktivnost abdominalne LPL nije razlikovala, što dodatno govori o preraspodeli akumuliranog masnog tkiva iz gluteofemoralne u abdominalnu regiju.

Da menopauza ima nezavisnu ulogu u distribuciji masnog tkiva, pokazali su i Kotani i saradnici (47) koji su utvrdili da je akumulacija intraabdominalnog masnog tkiva dva puta brža u postmenopauzi, nego u premenopauzi. S druge strane, nekoliko studija preseka nisu uspele dokazati vezu između akumuliranog abdominalnog masnog tkiva i menopauze (48-50).

1.4.1. Menopauza i kardiovaskularne bolesti

Menopauza i hipoestrogeni status se smatraju vodećim uzrokom razlika između polova u kardiovaskularnim rizicima i komplikacijama (51). Kardiovaskularni rizik je kod žena u premenopauzi 2,5 do 4,5 puta manji nego kod muškaraca iste starosne dobi (52). Ovakvi rezultati koreliraju sa nižim vrednostima LDL-holesterola i višim vrednostima HDL holesterola u poređenju sa muškarcima iste dobi. To je pokazala i studija PROCAM koja je obuhvatila 6000 žena prosečne starosti od 30 do 48 godina. Incidenca kardiovaskularnih bolesti (KVB) bila je niža kod žena u premenopauzi nego kod muškaraca (53, 54). Kod žena koje doživljavaju prirodnu menopauzu koronarni rizik postepeno raste sa godinama i predstavlja kulminaciju

dugotrajnog sniženja ovarijalne funkcije. I prevremena menopauza uzrokovana bilateralnom ovarijektomijom kod mladih žena je, takođe, faktor rizika za KVB (55).

U postmenopauzi su snižene vrednosti HDL2 i apo A-I, a povećane vrednosti ukupnog holesterola, HDL3, LDL, triglicerida, apo B, Lp (a) i fibrinogena u odnosu na period premenopauze (52). Istraživanja pokazuju da je u menopauzi profil lipida aterogen prevashodno zbog hipoestrogenemije, nezavisno od starosti i vrednosti ITM (53, 56). Studije pokazuju da žene u postmenopauzi imaju i niži nivo azot-monoksida (NO), prirodnog vazodilatatora, što dovodi do posledične proliferacije glatkomišićnih ćelija, inflamacije i aterogenih efekata na zid krvnog suda.

Promene metabolizma glukoze i insulina su česte u menopauzi. Iako se smatra da se insulinska senzitivnost smanjuje sa godinama starosti i porastom centralne gojaznosti, prilično je teško isključiti uticaj menopauze na ovaj proces. Toth i saradnici (45) su pokazali da postmenopauzalni status *per se* nije povezan sa smanjenjem insulinske senzitivnosti, dok su Lendheim i saradnici (57) utvrdili smanjenu insulinsku senzitivnost kod žena u postmenopauzi u poređenju sa ženama u premenopauzi, sa istim vrednostima ITM. DeNino i saradnici (58) su poredili stepen insulinske rezistencije (IR) i visceralne gojaznosti kod žena od 20 do 78 godina starosti i utvrdili da se smanjenje insulinske senzitivnosti javljalo tek kod žena starijih od 60 godina koje su imale akumulirano visceralno masno tkivo, ukazujući na potencijalni prag abdominalnog masnog tkiva koji utiče na pojavu IR.

Porast intraabdominalnog masnog tkiva je najučestalija manifestacija skupa abnormalnosti koje se odnose na metabolički sindrom. Odlikuju ga visceralna gojaznost, insulinska rezistencija, dislipidemija i hipertenzija. Milewicz i saradnici (59) su kod 40% žena u menopauzi utvrdili prisustvo metaboličkog sindroma (MetS), što može biti ili direktan rezultat ovarijumske insuficijencije ili indirektna posledica abdominalne gojaznosti nastale usled deficita estrogena.

Postmenopauzalni period je praćen i smanjenom fibrinolitičkom aktivnošću koja se odlikuje višim vrednostima inhibitora aktivacije plazminogena-1 (PAI-1) i tPA (tkivni aktivator

plazminogena), u odnosu na premenopauzalni period (60). Povišene aktivnosti PAI-1 dovode do usporavanja razgradnje ugruška i potencijalne tromboze. Produkuju ga jetra i masno tkivo (naročito visceralno) i smatra se markerom insulinske rezistencije. S obzirom da PAI-1 pozitivno korelira sa abdominalnim sadržajem masnog tkiva i nivoom triglicerida, veće vrednosti PAI-1 u menopauzi mogu biti marker i povećanog rizika za KVB kod žena (60).

Istraživanja, takođe, ukazuju i na porast markera inflamacije, C-reaktivnog proteina (CRP) u ovom periodu. Međutim, ta razlika u odnosu na vrednosti u premenopauzi nije u domenu statističke značajnosti (61, 62). Takođe, nije utvrđena ni korelacija estrogenih hormona sa vrednostima ovog parametra, čime se isključuje direktan uticaj polnih hormona, već se pretpostavlja da je gojaznost, odnosno promena telesne kompozicije, uzrok porasta CRP-a.

1.4.2. Oksidativni stres, gojaznost i menopauza

Biomarkeri oksidativnog stresa u patogenezi gojaznosti predmet su sve intenzivnijeg proučavanja brojnih studija. Veza između oksidativnog stresa i gojaznosti je potvrđena kako u dečijoj populaciji (63, 64), tako i kod odraslih (65-67). Međutim, svaka studija reprezentovala je različite biomarkere oksidativnog stresa.

Skorija istraživanja pokazuju da oksidativni stres, reflektovan nivoom oxLDL-lipoproteina male gustine (engl. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL), izoprostana (metaboliti lipidne peroksidacije) i aktivnošću mijeloperoksidaze (oksidativni enzim koga produkuju leukociti) pozitivno koreliraju sa centralnom gojaznošću kod odraslih (65, 66).

Takođe, gojazni ispitanici su imali veće vrednosti oxLDL i produkata uznapredovale oksidacije proteina (engl. *advanced oxidation protein products-AOPPs*) nego kontrolna grupa (67).

Pozitivna korelacija između ITM i obima struka sa urinarnim izoprostanima, kao i negativna korelacija sa aktivnošću paraoksonaze-1 zabeležena je u nekim studijama (68, 69).

Uprkos značajnoj povezanosti gojaznosti i oksidativnog stresa, nijedan od gore pomenutih markera oksidativnog stresa nije se pokazao prediktorom nastanka i razvoja gojaznosti. Nasuprot tome, ovi biomarkeri mogu predvideti nastanak i progresiju metaboličkih i KVB kod gojaznih. Tako je utvrđena pozitivna korelacija između markera oksidativnog stresa i markera inflamacije, hiperglikemije i hiperlipidemije. Naime, AOPPs su pozitivno korelirali sa centralnom gojaznošću, nivoom triglicerida, insulinemijom, a negativno sa HDL-holesterolom, ukazujući na povećan metabolički rizik u toj populaciji (70, 71). Takođe, zabeležena je pozitivna korelacija urinarnih F2-izoprostana sa cirkulišućim MCP-1 i IL-6, koji su prediktori dijabetesa i KVB (72).

Markeri oksidativnog stresa mogu biti i koristan pokazatelj nivoa oksidativnog stresa kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. Pacijenti sa 4 ili 5 komponenti metaboličkog sindroma su imali veći nivo oksidativnog stresa, odnosno niže aktivnosti SOD i GPx, u poređenju sa ispitanicima koji su imali samo 2 komponente (73).

Takođe, metabolički zdrave predgojazne/gojazne žene u postmenopauzi imale su manji nivo oksidativnog stresa (oxLDL i urinarnih F2-izoprostana) u poređenju sa normalno uhranjenim ženama koje su imale metabolički sindrom (74).

Uočeno je i da indikatori centralne gojaznosti (obim struka i odnos struk-kukovi) značajno više utiču na nivo urinarnih F2-izoprostana i plazmatske vrednosti oxLDL kod žena nego kod muškaraca, pretpostavljajući da prelazak iz ginoidnog u androidni fenotip može voditi postepenom nepovoljnijem redoks statusu kod mladih žena, u poređenju sa muškarcima (75, 76).

I pored toga što je u brojnim studijama potvrđen izmenjen nivo antioksidativne zaštite kod gojaznih (77, 78), rezultati i dalje ostaju oprečni. Odnos ITM, obima struka i ostalih parametara gojaznosti sa pokazateljima antioksidativne zaštite je još uvek otvoreno pitanje. Dok pojedine studije ukazuju na nepostojanje korelacije (79), druge na značajnu povezanost sa

porastom ITM (80), pojedine studije pokazuju povezanost sa oboljenjima uzrokovanim gojaznošću, a ne gojaznošću *per se* (81). Tako nivo aktivnosti SOD, CAT i GPx negativno korelira sa ITM u pojedinim studijama (82-84), dok je, s druge strane, porast SOD zabeležen kod gojazne dece u poređenju sa kontrolnom grupom (80). Pad aktivnosti GPx je uočen kod gojaznih žena nakon redukcije telesne mase (85), a kod gojaznih sa većim stepenom insulinske rezistencije utvrđen je veći nivo aktivnosti GPx nego kod kontrolne grupe zdravih (86).

Smatra se da je oksidativni stres, takođe, uključen u patofiziološke promene koje nastupaju posle menopauze (87). Ipak, iako istraživanja koja se odnose na povezanost između oksidativnog stresa i menopauze daju oprečne rezultate, brojne studije su pokazale povećan stepen oksidativnog oštećenja biološki važnih makromolekula (88), što može jednim dijelom objasniti mehanizam putem kojeg žene u postmenopauzi imaju veći rizik od KVB.

Estrogeni *in vitro* aktiviraju MAPK i NFkB povećavajući ekspresiju antioksidantnih enzima, SOD i GPx. Naime, istraživanja pokazuju pozitivnu korelaciju sa plazmatskim antioksidantnim kapacitetom i ekspresijom antioksidantnih enzima, kao i negativnu korelaciju sa lipidnim peroksidima kod žena u reproduktivnom periodu (89).

Takođe, visoke koncentracije estrogena pokazuju protektivan antioksidativni efekat inhibirajući 8-hidroksilaciju guanina (90). Međutim, pri niskim koncentracijama, u menopauzi ovaj hormon djeluje prooksidativno, dovodeći do okidacije baze i DNK mutacije.

Antioksidativni efekti estrogena ogledaju se i u smanjenju oksidovanih LDL čestica verovatno posredstvom dejstva na endotelne ćelije i sledstvenog povećanog oslobađanja antioksidativnih supstanci (53).

Nadalje, prestanak menstrualnih krvarenja dovodi do povećanog nivoa gvožđa, pa može indukovati oksidativni disbalans što, takođe, objasniti veću incidencu KVB u odnosu na žene u premenopauzi (90).

Veće vrednosti MDA, 4-hidroksinenal (4-HNE) i oxLDL, a niža aktivnost GPx su uočene kod žena u postmenopauzi i poređenju sa ženama u reproduktivnom periodu (91). Slične rezultate pokazala je i jedna druga studija gde je kod žena u postmenopauzi uočen veći nivo lipoperoksida u poređenju sa ženama u premenopauzi, zaključujući da je menopauza glavni faktor rizika za nastanak oksidativnog stresa (92).

Međutim, druge studije daju oprečne rezultate. Tako nije uočena razlika u nivou MDA, AOPPs i nitrita između žena u pre- i postmenopauzi (93). Žene u postmenopauzi su imale i veći totalni antioksidantni status (TAS) (93). Takođe, u studiji koja je uključila žene u pre-, peri- i postmenopauzi nije utvrđena korelacija između estradiola i markera oksidativnog stresa, zaključujući da pad estrogena koji prati menopauzalnu tranziciju nije determinišući faktor oksidativnog stresa (94).

S druge strane, pojedine studije (83) pokazuju povećan nivo markera oksidativnog stresa (MDA), kao i smanjenu aktivnost SOD i CAT kod žena u postmenopauzi, u poređenju sa ženama u pre- i perimenopauzi, ali sugerišu da je taj efekat posledica porasta telesne mase koja prati menopauzu, a ne samog procesa starenja. Takođe, porast centralne gojaznosti je nezavisan prediktor oksidativnog stresa kod normalno uhranjenih žena u postmenopauzi (95).

Oksidativni stres učestvuje i u smanjenju formiranja kosti i stimulaciji koštane resorpcije (96). Deficit estrogena u menopauzi vodi povećanju inflamatornih citokina (TNF- α , IL-4, IL-10, IL-12) koji stimulišu formiranje osteoklasta i osteoblasta, ubrzavajući mineralo-koštani turnover i vodeći gubitku koštane mase. Takođe, visok nivo FSH u menopauzi stimuliše diferencijaciju osteoklasta i produkciju TNF- α , ubrzavajući na taj način osteoporozu (90). Nadalje, uočena je smanjena protektivna aktivnost antioksidantnih enzima i niže vrednosti TAS kod žena u postmenopauzi koje su imale osteoporozu, kao i veći nivo MDA, u poređenju sa ženama u postmenopauzi koje nisu imale osteoporozu (97).

Na kraju, konzumacija hrane bogate antioksidansima, kao i umerena fizička aktivnost se smatraju značajnim merama prevencije u cilju smanjenja oksidativnog stresa indukovano procesom starenja (22). Jedna skorija studija (98) koja je ispitala efekat unosa vitamina hranom

kod žena u postmenopauzi, pokazuje veći nivo markera oksidativnog stresa (MDA), kao i sniženu aktivnost CAT i SOD kod onih žena koje nisu unosile vitamin C i E. Ovi vitamini nisu samo korisni u održavanju povoljnog redoks balansa u organizmu, već su povezani i sa smanjenim rizikom od KVB putem inhibicije sinteze holesterola i oksidacije LDL-holesterola (90). Ovo ukazuje na značaj promocije zdravih stilova života u ovoj vulnerabilnoj populaciji, a u cilju smanjenja oksidativnim stresom indukovanih oboljenja.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Da se ispita postojanje razlike u nivou markera inflamacije i parametara oksidativnog stresa kod gojaznih žena u postmenopauzi, u odnosu na normalno uhranjene
2. Da se ispita postojanje povezanosti markera inflamacije i parametara oksidativnog stresa sa različitim KV faktorima rizika u populaciji gojaznih žena u postmenopauzi
3. Da se ispita postojanje povezanosti markera inflamacije i parametara oksidativnog stresa sa hormonskim statusom u populaciji žena u postmenopauzi

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanice

Istraživanje je izvedeno po tipu studije slučajeva i kontrola (engl. *case-control study*) u koju je uključeno 100 gojaznih i 50 normalno uhranjenih ispitanica uparenih po godinama, koje su u periodu postmenopauze. Postmenopauzalni status je definisan izostankom menstruacijskog krvarenja duže od jedne godine. Istraživanje je obavljeno u Domu zdravlja u Podgorici od aprila do novembra 2014. godine, gde je obavljen odabir ispitanica koje su dolazile na rutinski pregled kod ginekologa, u dispanzeru za žene. Svim ispitanicama je uručen anketni upitnik i samo one koje su ispunjavale napred navedene uslove za uključanje u studiju su sprovedene u dalje ispitivanje, a koje je podrazumevalo uzimanje anamneze, klinički pregled i određivanje potrebnih antropometrijskih i biohemijskih parametara. U okviru Centra za laboratorijsku dijagnostiku iste ustanove određivan je jedan deo biohemijskih parametara, dok je drugi deo biohemijskih analiza određen u Institutu za medicinsku i kliničku biohemiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Studija je izvedena u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Sve osobe od kojih je uziman biološki material koji se kasnije koristio u studiji, kao i lični podaci, potpisale su pristanak da su obaveštene o ciljevima i očekivanim ishodima studije.

Svim ispitanicima su izvršena antropometrijska merenja, kao i merenje arterijskog krvnog pritiska (pomoću sfigmomanometra i prikazan je prosek tri merenja na desnoj ruci).

Ispitanice su regrutovane na osnovu dobrovoljnog pristanka za učešće u studiju, a ispunjavale su napred navedene uslove.

Kriterijumi za uključenje ispitanica u studiju su bili:

- dobrovoljni pristanak za učešće u studiji,
- postmenopauzalni status (definisan izostankom menstruacijskog krvarenja duže od jedne godine),
- da ne postoje dijagnostikovana kardiovaskularna oboljenja, oboljenja jetre, bubrega, ni drugi endokrinološki poremećaji (dijabetes, hipo- i hipertireoidizam), kao ni znaci bilo kakvog imunološkog, alergijskog ili neoplastičnog oboljenja,
- da nisu na terapiji koja može uticati na vrednosti ispitivanih biohemijskih parametara (antilipemici, antihipertenzivi, oralni kontraceptivi, hormonska supstituciona terapija, antiinflamatorna terapija),
- da ne postoji klinički i laboratorijski potvrđena akutna infekcija (hsCRP < 10 mg/L),
- stabilna telesna masa u poslednjih 6 meseci.

Kriterijumi za isključenje ispitanica iz studije su bili:

- pušenje, konzumiranje alkohola, izmerena glikemija našte $\geq 7,0$ mmol/L ili $\geq 11,1$ mmol/L, 2 sata nakon primene testa opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*, OGTT), kao i $eGFR_{CKD-EPI} < 90$ mL/min/1,73 m² (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation*, CKD-EPI - procenjena jačina glomerularne filtracije izračunata na osnovu serumske vrednosti kreatinina).

3.2. Metode

3.2.1. Antropometrijska merenja

Sva antropometrijska merenja vršena su dva puta u jutarnjim časovima i prikazana je srednja vrednost. Svim ispitanicama su bili izmereni sledeći antropometrijski parametri:

1. Telesna visina (cm)

2. Telesna masa (kg)

3. Obim struka (cm)

4. Indeks telesne mase (ITM) - izračunat kao količnik telesne mase (izražene u kilogramima) i kvadrata telesne visine (izražene u metrima):

$$\text{ITM} = \text{TM (kg)} / \text{TV (m)}^2$$

SZO je predložila uvođenje ITM (Quetelet-ovog indeksa) kao najpovoljnijeg indikatora za procenu stanja uhranjenosti, definisanja i klasifikovanja gojaznosti, na osnovu kojih vrednosti ITM između 18,5 i 24,9 kg/m² i obim struka < 80 cm odgovaraju normalnoj uhranjenosti žena, a ITM ≥ 25 kg/m² označava predgojaznost, odnosno ITM ≥ 30 kg/m² i obim struka ≥ 80 cm označavaju gojaznost (4).

Merenje telesne mase vršeno je medicinskom vagom sa pokretnim tegovima, sa preciznošću merenja do 0,1 kg. Ispitanice su merene ujutru, bez uzimanja hrane i napitaka, u donjem vešu. Dobijene vrednosti su izražavane u kg.

Merenje telesne visine vršeno je pomoću antropometra (visinometra), a ispitanice su merene boso, gologlave, u stojećem stavu, sa rukama opuštenim uz telo, sastavljenih peta i odmaknutih prstiju, leđima okrenute metalnoj šipci antropometra, pogleda upravljenog pravo napred tako da je donja ivica orbite u istoj horizontalnoj ravni sa spoljnim ušnim kanalom. Klizač antropometra spušta se do dodira sa temenom i očitavana je vrednost do najbližih 0,5 cm.

Merenje obima struka vršeno je u stojećem položaju ispitanica, sa razmaknutim petama, ruku opuštenih pored tela, na sredini rastojanja između rebarnog luka i grebena ilijačne kosti, na srednjoj aksilarnoj liniji, upotrebom centimetarske trake od nerastegljive plastike. Vrednosti su izražavane u cm.

Ispitanice su na osnovu vrednosti ITM i obima struka podeljene u 2 grupe:

1. studijska grupa (n=100) - grupa predgojaznih (n=71) i gojaznih ispitanica (n=29) ($ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ i obim struka $\geq 80 \text{ cm}$);

(Kako su studijsku grupu sačinjavale predgojazne ($ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$) i gojazne ispitanice ($ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$), kao i sve ispitanice sa obimom struka $\geq 80 \text{ cm}$, radi jednostavnije terminologije obuhvatiće se jednim imenom kao gojazne ispitanice).

2. kontrolna grupa (n=50) - grupa normalno uhranjenih ispitanica ($18,5 \leq ITM < 25 \text{ kg/m}^2$ i obim struka $< 80 \text{ cm}$).

Sva merenja su vršena dva puta zaredom, u istom danu, u jutarnjim časovima i izračunata je srednja vrednost.

Ispitanice su, takođe, na osnovu kriterijuma za metabolički sindrom (MetS) podeljene u 2 grupe na one sa i bez MetS. Prema Međunarodnoj federaciji za dijabetes (engl. *International Diabetes Federation*, IDF) iz 2005. godine (99) kriterijumi za definiciju MetS-a su:

- centralna gojaznost ($OS \geq 80 \text{ cm}$ za žene iz Evrope) i bilo koja dva od sledeća četiri faktora:

- trigliceridi $\geq 1,7 \text{ mmol/L}$;

- HDL $< 1,29 \text{ mmol/L}$ za žene;

- sistolni krvni pritisak (SKP) $\geq 130 \text{ mmHg}$ ili dijastolni krvni pritisak (DKP) $\geq 85 \text{ mmHg}$;

(Merenje arterijskog krvnog pritiska vršilo se pomoću živinog sfigmomanometra, nakon što su ispitanice prethodno mirovale 15 minuta i prosek tri merenja na desnoj nadlaktici, u vremenskom intervalu od po 5 minuta je prikazan).

- glikemija našte $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$.

(Svim ispitanicama sa glikemijom $\geq 5,6$ mmol/L, a $\leq 6,9$ mmol/L je odrađen OGTT sa 75 g glukoze u 250 ml vode, kako bi se isključilo postojanje dijabetesa. Ispitanice sa glikemijom $\geq 11,1$ mmol/L 2h nakon opterećenja glukozom su isključene iz studije (100)).

3.2.2. Biohemijske analize

➤ Parametri oksidativnog stresa obuhvatili su:

- markere enzimske antioksidantne zaštite – superoksid-dizmutazu (SOD) i glutation-peroksidazu (GPx);
- neenzimske markere antioksidantne zaštite - mokraćnu kiselinu, albumin i bilirubin.

➤ Parametri inflamacije obuhvatili su:

- markere inflamacije u užem smislu - fibrinogen, C-reaktivni protein (engl. *high sensitivity C-reactive protein*, hsCRP) i ukupan broj leukocita (engl. *white blood cells*, WBC);
- adipokine- retinol-vezujući protein 4 (engl. *retinol binding protein*, RBP4) i cistatin C.

➤ Tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika obuhvatili su određivanje sledećih biohemijskih parametara u serumu/plazmi:

- glikemija, insulin, HOMA – IR (engl. *homeostasis model assessment of insulin resistance*, HOMA – IR) - kao surogat marker insulinske rezistencije koji će biti izračunat po formuli: $\text{glukoza (mmol/L)} \times \text{insulin (}\mu\text{IU/L)} / 22,5$;
- lipidni status (ukupni holesterol, trigliceridi, koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine (LDL-holesterol) i koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine (HDL-holesterol), aterogeni indeks-izračunat kao odnos trigliceridi /HDL-holesterol, non-HDL-holesterol-izračunat kao razlika ukupnog holesterola i HDL-holesterola)
- polni hormoni (ukupni estradiol, folikulostimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH), ukupni testosteron i globulin koji vezuje polne hormone (engl. *sex hormone-binding globulin*, SHBG).

Uzorci venske krvi uzimani su našte, između 7 i 9 h ujutru, nakon 12 sati od poslednjeg obroka. Zatim su centrifugirani na 3000 rpm 10 minuta na sobnoj temperaturi, a potom alikvoti seruma, odnosno plazme čuvani na -80°C do izvođenja biohemijskih analiza. Aktivnosti SOD i GPx su određivane spektrofotometrijski. Koncentracije fibrinogena, RBP4, cistatina C i hsCRP su određivane imunonefelometrijski (Behring Nephelometer Analyzer, BN II, Marburg, Germany). Koncentracije insulina i polnih hormona su određivane standardnim imunohemijskim metodama (Immulite 2000, Siemens, Muenchen, Germany), dok su ostali biohemijski parametri određivani standardnim procedurama-spektrofotometrijski (Cobas Integra 400, Roche, Mannheim Germany). Ukupan broj leukocita je određivan na hematološkom brojaču Cell-Dyn 3700 (Abbott, Diagnostics, Illinois, USA).

Svi biohemijski parametri su određivani dva puta u istom danu i predstavljena je srednja vrednost svakog od njih.

Od ispitanica se zahtevalo da izbegavaju veću fizičku aktivnost 24h pre venepunkcije.

3.2.3. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka obavljena je primenom SPSS statističkog programa (verzija 15,0 za Windows, SPSS, Chicago, IL, USA). Rezultati su prikazani kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija ili medijana (interkvartilni raspon). Za procenu statističke značajnosti razlike prosečnih vrednosti ispitivanih parametara između kontrolne i studijske grupe korištene su parametarske (*Studentov t-test*) i neparametarske metode (*Mann-Whitney U-test*) na nivou odgovarajuće statističke značajnosti ($p=0,05$). Za ispitivanje povezanosti parametara oksidativnog stresa i inflamacije sa kardiovaskularnim faktorima rizika računat je *Pearsonov* (za podatke sa normalnom, Gausovom raspodelom) i *Spearmanov* koeficijent korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne). Višestruka linearna regresija je primenjena da bi se utvrdili nezavisni faktori koji utiču na parametre oksidativnog stresa i inflamacije.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički, dijagramima rasipanja.

4. REZULTATI

4.1. Demografske i kliničke karakteristike normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi

U tabeli 5. su prikazane demografske i kliničke karakteristike normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi. Poređenje srednjih vrednosti, odnosno medijane parametara u grupama je izvršeno primenom *Student t-testa* (za podatke sa normalnom raspodelom) ili *Mann-Whitney U testa* (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne).

Tabela 5. Demografske i kliničke karakteristike normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	Normalno uhranjene (n=50)	Gojazne (n=100)	p
Starost (godine)	56,4±4,89	56,7±4,82	0,643
TM (kg)	62,1± 5,74	79,2±9,92	0,001
TV (cm)	168±5,3	165±5,2	0,006
ITM (kg/m ²)	21,9±2,01	28,7±3,25	<0,001
Obim struka (cm)	75,5±3,89	95,7±8,65	<0,001
Kreatinin (μmol/L)	53,0 (48,0-57,0)	57,5 (51,5-62,0)	<0,001
eGFR _{CKD-EPI} (mL/min/1,73m ²)	103±8,3	100±6,9	0,006
Ukupni estradiol (pmol/L)	49,0 (39,0-69,0)	54,5 (41,0-68,5)	0,655
FSH (IU/L)	65,3 (50,4-81,6)	49,6 (40,0-65,5)	<0,001
LH (IU/L)	27,0±7,82	22,9±8,52	0,005
Ukupni testosteron (nmol/L)	1,00 (0,74-1,25)	1,01 (0,85-1,24)	0,340
SHBG (nmol/L)	76,5±16,32	54,2±21,21	<0,001

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost± standardna devijacija ili medijana (sa interkvartilnim rasponom). TM-telesna masa; TV-telesna visina; ITM-indeks telesne mase; eGFR-procenjena veličina glomerularne filtracije; FSH-folikulostimulirajući hormon; LH-luteinizirajući hormon; SHBG-globulin koji vezuje polne hormone

Ispitanice se nisu razlikovale u pogledu godina starosti, u vrednostima koncentracije ukupnog estradiola i testosterona. Kao što je bilo očekivano, u grupi gojaznih zabeležene su statistički značajno više vrednosti antropometrijskih pokazatelja (TM, ITM i OS). Pored toga, u grupi gojaznih žena zabeležene su više vrednosti kreatinina, a statistički značajno niže vrednosti eGFR, FSH i LH u odnosu na grupu normalno uhranjenih žena u postmenopauzi.

Od ukupno 100 ispitivanih gojaznih žena u postmenopauzi, njih 51 je imalo kriterijume za metabolički sindrom (MetS). U tabeli 6. su prikazane osnovne karakteristike gojaznih žena sa i bez MetS. Poređenje srednjih vrednosti, odn. medijane parametara u grupama je izvršeno primenom *Student t-testa* (za podatke sa normalnom raspodelom) ili *Mann-Whitney U testa* (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne).

Tabela 6. Osnovne karakteristike gojaznih žena sa i bez metaboličkog sindroma

Varijabla	Gojazne žene bez MetS (n=49)	Gojazne žene sa MetS (n=51)	p
Obim struka (cm)	92,8±7,09	98,6±9,12	0,002
Glikemija (mmol/L)	5,28±0,35	5,62±0,65	0,001
HDL-holesterol (mmol/L)	1,75±0,31	1,39±0,31	<0,001
Trigliceridi (mmol/L)	1,10 (0,86-1,37)	1,93 (1,40-2,38)	<0,001
Trigliceridi/HDL-holesterol	0,62 (0,45-0,85)	1,56 (0,98-1,90)	<0,001
SKP (mm Hg)	122±20,3	146±18,4	<0,001
DKP (mm Hg)	79,0±10,98	92,9±9,55	<0,001

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost± standardna devijacija ili medijana (sa interkvartilnim rasponom). MetS-metabolički sindrom; HDL-holesterol-koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine; SKP-sistolni krvni pritisak; DKP-dijastolni krvni pritisak

Gojazne ispitanice sa kriterijumima za MetS imale su statistički značajno više vrednosti obima struka, glikemije, triglicerida, kao i vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, a

značajno niže vrednosti HDL-holesterola u poređenju sa kontrolnom grupom, što je i očekivano imajući u vidu kriterijume za MetS.

Faktori kardiovaskularnog rizika normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi

U tabeli 7. su prikazani faktori kardiovaskularnog rizika (markeri insulinske rezistencije, lipidni status i vrednosti krvnog pritiska) normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi. Poređenje srednjih vrednosti, odn. medijane parametara u grupama je izvršeno primenom *Student t-testa* (za podatke sa normalnom raspodelom) ili *Mann-Whitney U testa* (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne).

Tabela 7. Faktori kardiovaskularnog rizika normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	Normalno uhranjene (n=50)	Gojazne (n=100)	p
Glikemija (mmol/L)	5,15±0,38	5,45±0,55	<0,001
Insulin (µIU/L)	4,92 (4,00-5,97)	7,69 (5,10-10,27)	<0,001
HOMA-IR	1,09 (0,98-1,34)	1,82 (1,20-2,67)	<0,001
Ukupni holesterol (mmol/L)	6,39±0,97	6,51±1,09	0,508
HDL-holesterol (mmol/L)	1,94±0,42	1,57±0,36	<0,001
LDL-holesterol (mmol/L)	4,09±0,95	4,42±1,04	0,063
Trigliceridi (mmol/L)	1,06 (0,78-1,40)	1,40 (0,99-1,95)	<0,001
Trigliceridi/HDL-holesterol	0,57 (0,36-0,81)	0,92 (0,56-1,56)	<0,001
Non HDL-holesterol (mmol/L)	4,45±1,06	4,94±1,40	0,012
SKP (mm Hg)	120±26,1	134±22,8	<0,001
DKP (mm Hg)	79,3±15,83	86,1±12,39	0,010

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost± standardna devijacija ili medijana (sa interkvartilnim rasponom). HOMA-IR-surogat marker insulinske rezistencije; HDL-holesterol-koncentracija holesterola u lipoproteinima velike

gustine; LDL-holesterol-koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP-sistolni krvni pritisak; DKP-dijastolni krvni pritisak

Ispitanice se nisu razlikovale u vrednostima koncentracije ukupnog i LDL-holesterola. U grupi gojaznih zabeležene su statistički značajno više vrednosti glikemije, insulina, HOMA-IR i triglicerida, odnosa trigliceridi/HDL-holesterol i non HDL-holesterola, kao i SKP i DKP, a statistički značajno niže vrednosti HDL-holesterola.

Markeri inflamacije normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi

U tabeli 8. su prikazani markeri inflamacije normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi. Poređenje srednjih vrednosti, odn. medijane parametara u grupama je izvršeno primenom *Student t-testa* (za podatke sa normalnom raspodelom) ili *Mann-Whitney U testa* (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne).

Tabela 8. Markeri inflamacije normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	Normalno uhranjene (n=50)	Gojazne (n=100)	p
Cistatin C (mg/L)	0,72±0,09	0,79±0,10	<0,001
RBP4 (g/L)	38,6±9,91	42,2±8,40	0,021
hsCRP (mg/L)	0,43 (0,22-0,75)	1,40 (0,75-2,42)	<0,001
Fibrinogen (g/L)	3,63±0,56	3,97±0,64	0,002
Leukociti x 10⁹/L	5,71±1,56	5,84±1,38	0,626

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost± standardna devijacija ili medijana (sa interkvartilnim rasponom). RBP4-retinol-vezujući protein 4; hsCRP-visokosenzitivni C-reaktivni protein

Vrednosti cistatina C, RBP4, hsCRP-a i fibrinogena su bile značajno veće u grupi gojaznih ispitanica. Ispitanice se nisu razlikovale u vrednostima ukupnog broja leukocita.

Markeri oksidativnog stresa normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi

U tabeli 9. su prikazani markeri oksidativnog stresa normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi. Poređenje srednjih vrednosti, odn. medijane parametara u grupama je izvršeno primenom *Student t-testa* (za podatke sa normalnom raspodelom) ili *Mann-Whitney U testa* (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne).

Tabela 9. Markeri oksidativnog stresa normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	Normalno uhranjene (n=50)	Gojazne (n=100)	p
GPx (U/L)	125 (106-193)	113 (100-134)	0,045
SOD (Ux10³/L)	43,2±18,65	47,5±18,63	0,184
Mokraćna kiselina (μmol/L)	221±51,4	283±60,8	<0,001
Albumin (g/L)	47,1±2,18	47,0±2,77	0,859
Bilirubin (μmol/L)	7,50 (6,20-10,40)	7,60 (6,25-10,10)	0,753

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost± standardna devijacija ili medijana (sa interkvartilnim rasponom). GPx- glutathion-peroksidaza; SOD- superoksid-dizmutaza

Ispitanice se nisu razlikovale u aktivnosti SOD, kao ni u vrednostima albumina i bilirubina. Aktivnost GPx je bila statistički značajno niža, a vrednost mokraćne kiseline statistički značajno viša u grupi gojaznih ispitanica.

4.2. Ispitivanje korelacije markera oksidativnog stresa sa kardiometaboličkim faktorima rizika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

U tabeli 10. prikazane su vrednosti *Pearsonovog* (za podatke sa normalnom raspodelom) i *Spearmanovog* koeficijenta korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne) markera oksidativnog stresa sa antropometrijskim karakteristikama i pokazateljima bubrežne funkcije u grupi gojaznih ispitanica.

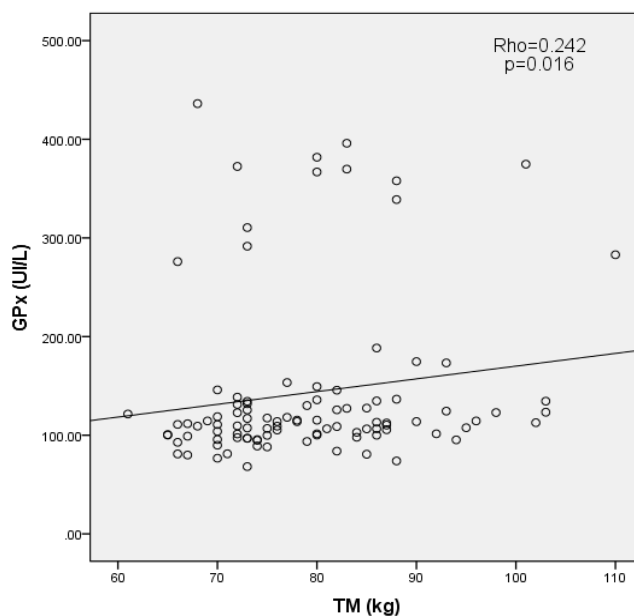
Tabela 10. Korelacija markera oksidativnog stresa sa antropometrijskim karakteristikama i pokazateljima bubrežne funkcije u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	GPx	SOD	Mokraćna kiselina	Albumin	Bilirubin
Starost (godine)	-0,003	0,094	0,119	-0,060	0,107
TM (kg)	0,242*	-0,044	0,337**	-0,004	-0,023
ITM (kg/m ²)	0,148	-0,021	0,390**	0,030	-0,040
Obim struka (cm)	0,035	0,038	0,424**	0,022	-0,053
Kreatinin (μmol/L)	0,057	0,023	0,315**	0,201*	0,035
eGFR _{CKD-EPI} (mL/min/1,73m ²)	-0,048	-0,097	-0,359**	-0,164	-0,087

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; TM-telesna masa; ITM-indeks telesne mase; eGFR-procenjena veličina glomerularne filtracije; GPx-glutation-peroksidaza; SOD-superoksid-dizmutaza

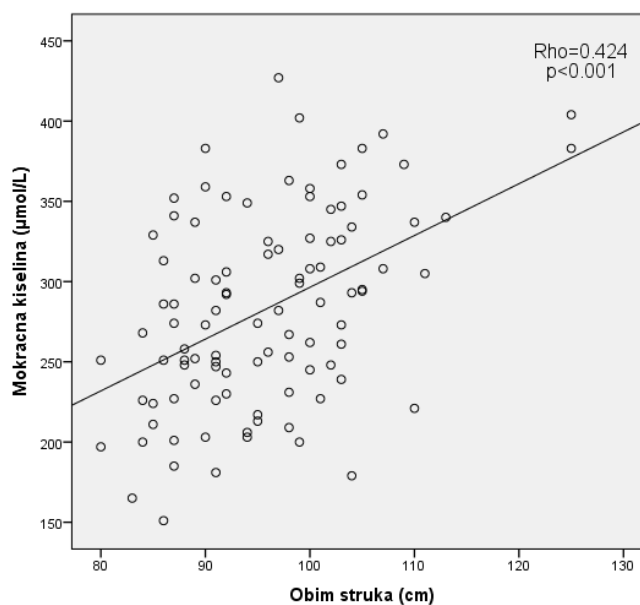
Ispitujući povezanost markera oksidativnog stresa sa antropometrijskim karakteristikama i pokazateljima bubrežne funkcije u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, zapažena je statistički značajna pozitivna korelacija GPx sa telesnom masom (Dijagram 1) ($p < 0,05$), ali ne i sa ostalim, preciznijim antropometrijskim parametrima (ITM i OS). S druge strane, MK je pozitivno korelirala sa svim antropometrijskim pokazateljima (TM, ITM, OS) (Dijagram 2) i kreatininom ($p < 0,01$), odnosno negativno sa eGFR ($p < 0,01$) (Dijagram 3). Takođe, uočena je i pozitivna korelacija albumina i eGFR ($p < 0,05$).

Dijagram 1. Korelacija glutation-peroksidaze i telesne mase u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



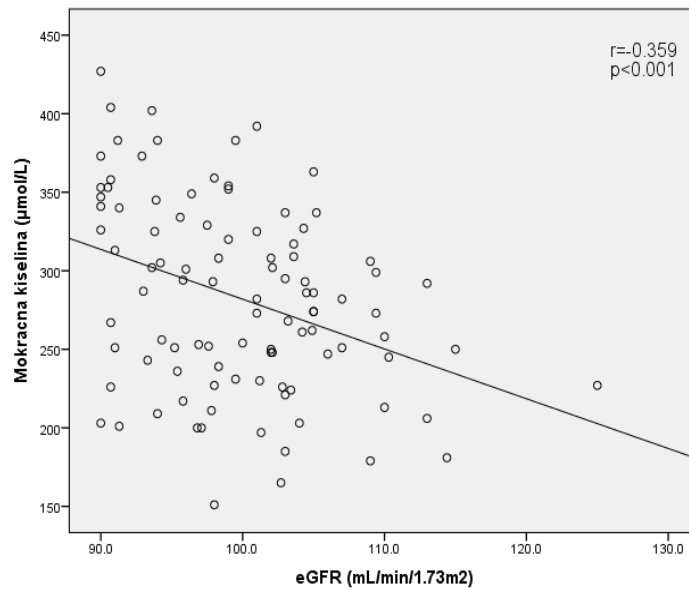
GPx i TM su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Dijagram 2. Korelacija mokraćne kiseline i obima struka u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



MK i OS su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Dijagram 3. Korelacija mokraćne kiseline i procenjene veličine glomerularne filtracije u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



MK i eGFR su prikazane kao pojedinačne vrednosti

U tabeli 11. su prikazane vrednosti *Pearsonovog* (za podatke sa normalnom raspodelom) i *Spearmanovog* koeficijenta korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne) markera oksidativnog stresa sa kardiovaskularnim faktorima rizika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi.

Tabela 11. Korelacija markera oksidativnog stresa sa kardiovaskularnim faktorima rizika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	GPx	SOD	Mokraćna kiselina	Albumin	Bilirubin
Glikemija (mmol/L)	- 0,189	-0,133	0,250*	0,350**	0,043
Insulin (μIU/L)	0,025	0,076	0,422**	-0,013	-0,026
HOMA-IR	0,004	0,031	0,439**	0,051	-0,014
Ukupni holesterol (mmol/L)	0,004	-0,010	0,027	0,049	-0,201*
HDL-holesterol (mmol/L)	-0,115	0,050	-0,057	0,141	0,201*
LDL-holesterol (mmol/L)	-0,041	-0,049	-0,001	0,042	-0,235*
Trigliceridi (mmol/L)	0,019	0,127	0,144	-0,018	-0,283**
Trigliceridi/HDL-holesterol	0,058	0,067	0,112	-0,096	-0,285**
Non HDL-holesterol (mmol/L)	0,038	-0,026	0,043	0,002	-0,256*
SKP (mm Hg)	-0,085	0,047	0,304**	-0,039	-0,060
DKP (mm Hg)	-0,011	0,058	0,352**	0,063	-0,015
Metabolički sindrom	-0,061	0,050	0,189	0,113	-0,200*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; HOMA-IR-surogat marker insulinske rezistencije; HDL-holesterol-koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine; LDL-holesterol-koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP-sistolni krvni pritisak; DKP-dijastolni krvni pritisak; GPx-glutation-peroksidaza; SOD-superoksid-dizmutaza

Ispitujući povezanost markera oksidativnog stresa sa kardiovaskularnim faktorima rizika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi uočena je statistički značajna pozitivna korelacija MK sa glikemijom ($p < 0,05$), insulinom ($p < 0,01$), HOMA-IR ($p < 0,01$), SKP ($p < 0,01$), DKP ($p < 0,01$). Ostale zabeležene pozitivne korelacije su: albumina i glikemijom ($p < 0,01$), kao i bilirubina sa HDL-holesterolom ($p < 0,05$), odnosno negativne korelacije bilirubina sa ostalim lipidnim parametrima, kao i sa metaboličkim sindromom ($p < 0,05$) (Tabela 11).

U tabeli 12. prikazane su vrednosti *Pearsonovog* (za podatke sa normalnom raspodelom) i *Spearmanovog* koeficijenta korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne) markera oksidativnog stresa sa markerima inflamacije u grupi gojaznih žena u postmenopauzi.

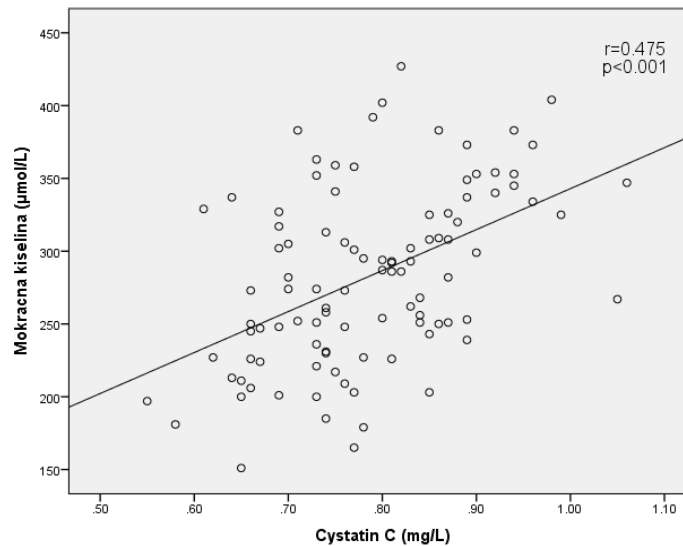
Tabela 12. Korelacija markera oksidativnog stresa sa markerima inflamacije u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	GPx	SOD	Mokraćna kiselina	Albumin	Bilirubin
Cistatin C (mg/L)	-0,029	-0,015	0,475**	0,013	0,092
RBP4 (g/L)	-0,041	0,163	0,335**	0,268**	0,033
hsCRP (mg/L)	0,110	-0,056	0,234*	-0,038	0,131
Fibrinogen (g/L)	0,180	0,033	0,141	-0,151	-0,045
Leukociti x 10⁹	0,023	0,059	0,078	-0,060	-0,121

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; RBP4-retinol-vezujući protein 4; hsCRP-visokosenzitivni C-reaktivni protein; GPx-glutation-peroksidaza; SOD-superoksid-dizmutaza

Ispitujući povezanost markera oksidativnog stresa sa markerima inflamacije u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, uočena je statistički značajna pozitivna korelacija MK sa cistatinom C ($p < 0,01$) (Dijagram 4), RBP4 ($p < 0,01$), i hsCRP ($p < 0,05$), odnosno korelacija albumina sa RBP4 ($p < 0,01$) (Tabela 12).

Dijagram 4. Korelacija mokraćne kiseline i cistatina C u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



MK i cistatin C su prikazane kao pojedinačne vrednosti

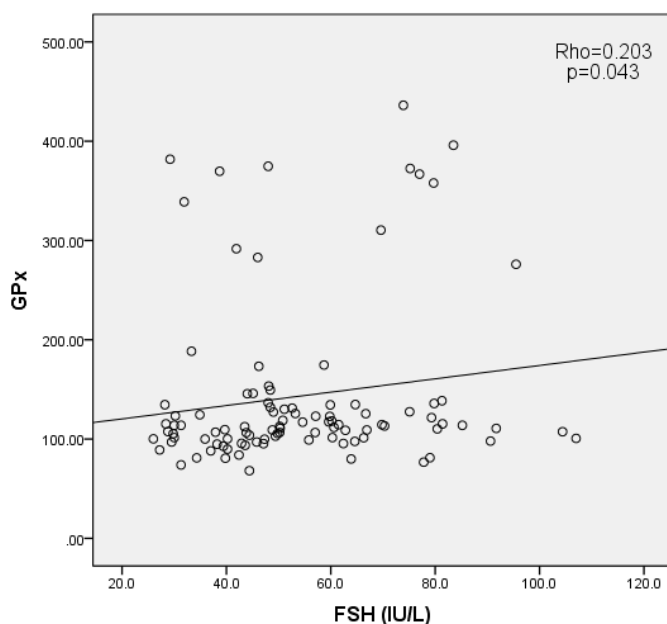
Tabela 13. Korelacija markera oksidativnog stresa sa polnim hormonima i globulinom koji vezuje polne hormone u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	GPx	SOD	Mokraćna kiselina	Albumin	Bilirubin
Ukupni estradiol (pmol/L)	-0,122	0,023	-0,012	0,003	0,251*
FSH (IU/L)	0,203*	0,251*	-0,013	-0,023	0,213*
LH (IU/L)	0,041	0,161	-0,004	-0,067	0,255*
Ukupni testosteron (nmol/L)	0,065	0,109	0,085	0,102	-0,066
SHBG (nmol/L)	0,019	-0,074	-0,461**	-0,014	-0,039

* $p<0,05$, ** $p<0,01$; FSH-folikulostimulirajući hormon; LH-luteinizirajući hormon; SHBG-globulin koji vezuje polne hormone; GPx-glutation-peroksidaza; SOD-superoksid-dizmutaza

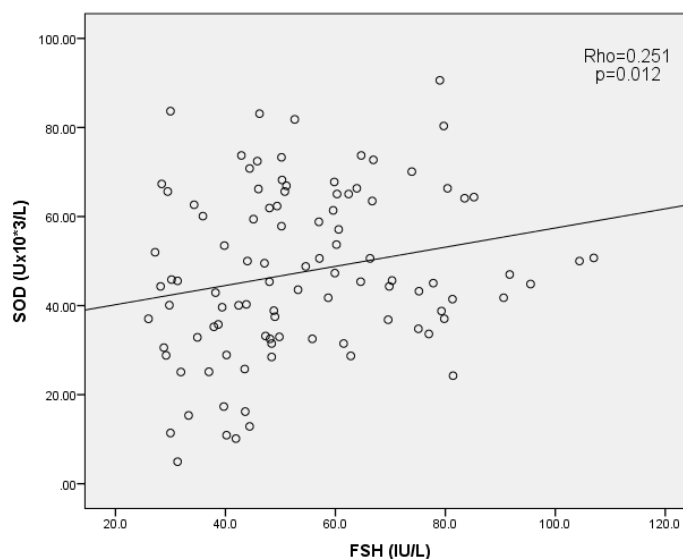
Ispitujući povezanost markera oksidativnog stresa sa polnim hormonima i globulinom koji vezuje polne hormone u grupi gojaznih žena u postmenopauzi zapažena je statistički značajna pozitivna korelacija GPx sa FSH ($p < 0,05$) (Dijagram 5), kao i SOD sa FSH ($p < 0,05$) (Dijagram 6). Takođe je zapažena statistički značajna negativna korelacija MK sa SHBG ($p < 0,01$), kao i pozitivna korelacija bilirubina sa estradiolom ($p < 0,05$), FSH ($p < 0,05$) i LH ($p < 0,05$) (Tabela 13).

Dijagram 5. Korelacija glutation-peroksidaze i folikulostimulirajućeg hormona u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



GPx i FSH su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Dijagram 6. Korelacija superoksid-dizmutaze i folikulostimulirajućeg hormona u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



SOD i FSH su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Mokraćna kiselina (MK) je marker oksidativnog stresa koji je u ovom istraživanju pokazao najjaču povezanost sa velikim brojem kardiometaboličkih faktora rizika: svim ispitivanim antropometrijskim parametrima, svim markerima insulinske rezistencije, većinom markera inflamacije (cistatinom C, RBP4, hsCRP-om), parametrima bubrežne funkcije, sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom, kao i sa SHBG-om.

U cilju daljeg ispitivanja uticaja nezavisnih varijabli (obim struka, glukoza, HOMA-IR, eGFR, cistatin C, RBP4, SKP, SHBG) na zavisnu varijablu serumska MK u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, podaci su obrađeni višestrukom linearnom regresijom. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 14.

Tabela 14. Višestruka linearna regresija sa zavisnom varijablom mokraćnom kiselinom

Nezavisna varijabla	B	Beta	p
Obim struka (cm)	2,213	0,414	<0,001
Cistatin C (mg/L)	191,057	0,300	<0,001
eGFR (mL/min/1,73m ²)	-1,414	-0,165	0,016

eGFR-procenjena veličina glomerularne filtracije

Iz tabele 14. se uočava da najveći uticaj na varijabilitet mokraćne kiseline ima obim struka (standardizovani beta koeficijent-Beta=0,414, $p<0,001$), zatim cistatin C, dok je eGFR pokazuje najslabiji uticaj na varijabilitet mokraćne kiseline i obrnutog je smera ($R^2=0,467$, $F=42,695$; $p<0,001$).

4.3. Ispitivanje korelacije markera inflamacije sa kardiometaboličkim faktorima rizika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

Tabela 15. prikazuje vrednosti *Pearsonovog* (za podatke sa normalnom raspodelom) i *Spearmanovog* koeficijenta korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne) markera inflamacije sa antropometrijskim karakteristikama i markerima bubrežne funkcije u grupi gojaznih ispitanica.

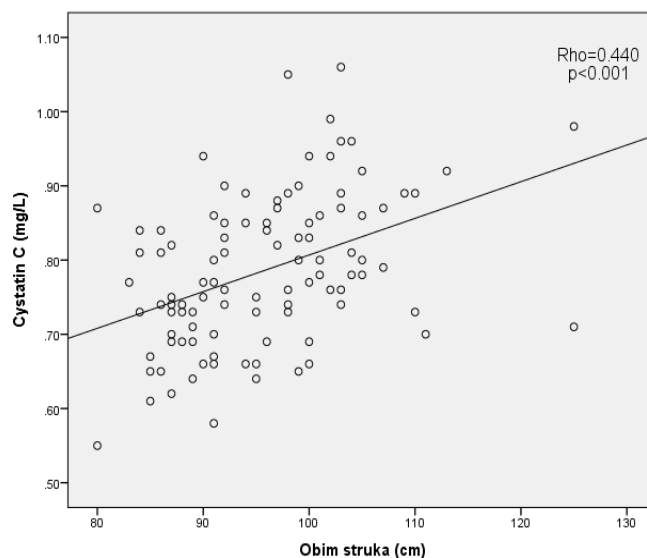
Tabela 15. Korelacija markera inflamacije sa antropometrijskim karakteristikama i markerima bubrežne funkcije u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	Cistatin C	RBP4	hsCRP	Fibrinogen	Leukociti
Starost (godine)	0,308**	0,077	0,107	0,033	-0,063
TM (kg)	0,291*	-0,052	0,311**	0,266	0,075
ITM (kg/m²)	0,391**	0,061	0,273**	0,195	0,051
Obim struka (cm)	0,440**	0,131	0,349**	0,185	0,227*
Kreatinin (μmol/L)	0,361**	0,306 **	0,012	0,119	0,171
eGFR_{CKD-EPI} (mL/min/1,73m²)	-0,406**	-0,294**	-0,068	-0,172	-0,185

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; TM-telesna masa; TV-telesna visina; ITM-indeks telesne mase; eGFR-procenjena veličina glomerularne filtracije; RBP4-retinol-vezujući protein 4; hsCRP-visokosenzitivni C-reaktivni protein

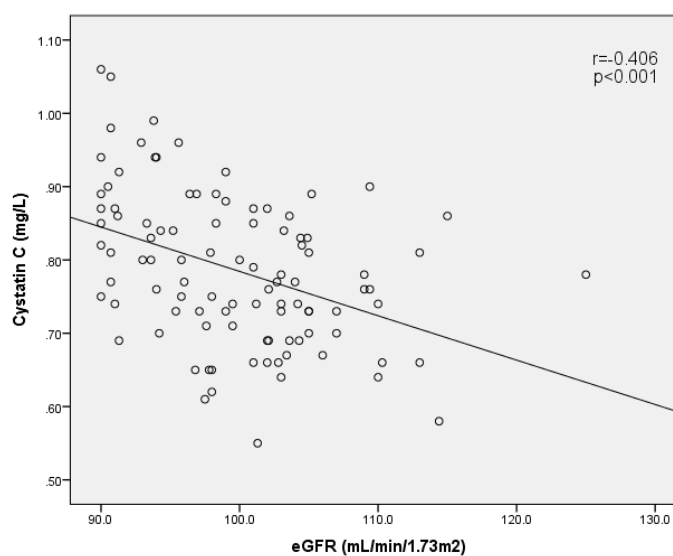
Ispitujući povezanost markera inflamacije, antropometrijskih karakteristika i markera bubrežne funkcije u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, uočava se da je cistatin C pozitivno korelirao sa svim antropometrijskim parametrima: TM ($p < 0,05$), ITM i OS ($p < 0,01$) (Dijagram 7), kao i sa kreatininom ($p < 0,01$), odnosno negativno sa eGFR ($p < 0,01$) (Dijagram 8). Pozitivnu korelaciju sa kreatininom ($p < 0,01$), odnosno negativnu sa eGFR ($p < 0,01$) (Dijagram 9) pokazao je i RBP4, dok je hsCRP pozitivno korelirao sa svim antropometrijskim parametrima ($p < 0,01$) (Dijagram 10). Takođe, i ukupan broj leukocita je pozitivno korelirao sa OS ($p < 0,05$).

Dijagram 7. Korelacija cistatina C i obima struka u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



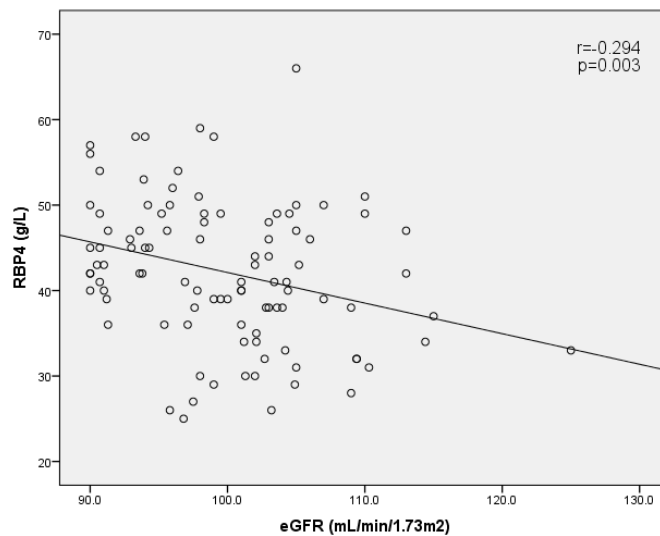
cistatin C i OS su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Dijagram 8. Korelacija cistatina C i procenjene veličine glomerularne filtracije u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



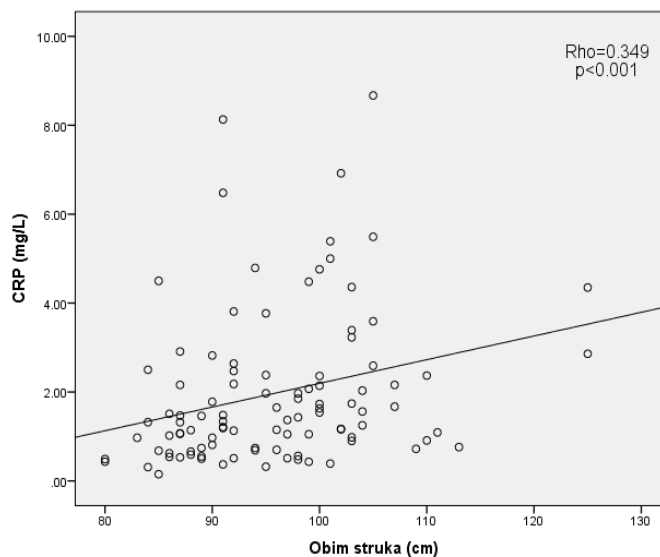
cistatin C i eGFR su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Dijagram 9. Korelacija retinol-vezujućeg proteina 4 i procenjene veličine glomerularne filtracije u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



RBP4 i eGFR su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Dijagram 10. Korelacija visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina i obima struka u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



hsCRP i OS su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Tabela 16. prikazuje vrednosti *Pearsonovog* (za podatke sa normalnom raspodelom) i *Spearmanovog* koeficijenta korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne) markera inflamacije sa kardiovaskularnim faktorima rizika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi.

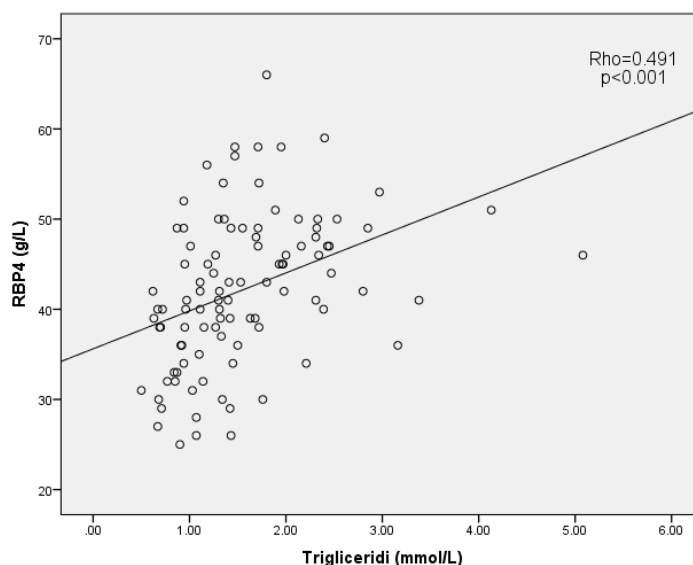
Tabela 16. Korelacija markera inflamacije sa kardiovaskularnim faktorima rizika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	Cistatin C	RBP4	hsCRP	Fibrinogen	Leukociti
Glikemija (mmol/L)	0,207*	0,180	0,057	-0,074	0,131
Insulin (µIU/L)	0,362**	0,199*	0,342**	0,243*	0,045
HOMA-IR	0,393**	0,228*	0,346**	0,226*	0,070
Ukupni holesterol (mmol/L)	0,050	0,352**	-0,123	0,124	-0,002
HDL-holesterol (mmol/L)	-0,086	-0,221*	-0,091	-0,218*	-0,362**
LDL-holesterol (mmol/L)	0,065	0,327**	-0,085	0,111	0,072
Trigliceridi (mmol/L)	0,064	0,491**	0,037	0,341**	0,306**
Trigliceridi/HDL-holesterol	0,059	0,421**	0,069	0,328*	0,355**
Non HDL-holesterol (mmol/L)	0,075	0,405**	-0,076	0,187	0,111
SKP (mm Hg)	0,369**	0,281**	0,262**	0,131	0,130
DKP (mm Hg)	0,351**	0,258*	0,257*	0,116	0,118
Metabolički sindrom	0,213*	0,412**	0,077	0,211*	0,321**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; HOMA-IR-surogat marker insulinske rezistencije; HDL-holesterol-koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine; LDL-holesterol-koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP-sistolni krvni pritisak; DKP-dijastolni krvni pritisak; RBP4-retinol-vezujući protein 4; hsCRP-visokosenzitivni C-reaktivni protein

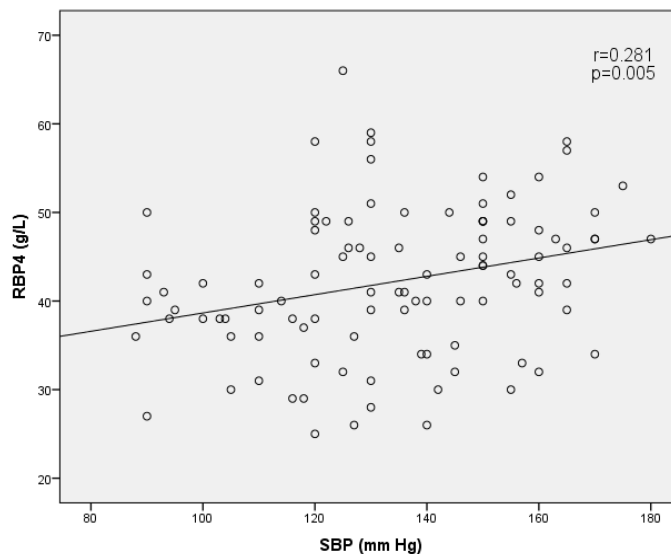
Ispitujući povezanost markera inflamacije i kardiovaskularnih faktora rizika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi uočava se da je cistatin C korelirao sa svim markerima insulinske rezistencije (IR), krvnim pritiskom ($p<0,01$), odnosno metaboličkim sindromom (MetS) ($p<0,05$). RBP4 je korelirao sa svim markerima IR ($p<0,05$), sa svim lipidnim parametrima (Dijagram 11), krvnim pritiskom (Dijagram 12), odnosno sa MetS ($p<0,01$). Takođe, i hsCRP je korelirao sa markerima IR ($p<0,01$) i krvnim pritiskom. Fibrinogen je korelirao sa IR ($p<0,05$) (Dijagram 13), trigliceridima ($p<0,01$) (Dijagram 14) i MetS-om ($p<0,05$), odnosno negativno sa HDL-holesterolom ($p<0,05$), dok je ukupan broj leukocita negativno korelirao sa HDL-holesterolom ($p<0,01$), odnosno pozitivno sa nivoom triglicerida i MetS ($p<0,01$) (Tabela 16).

Dijagram 11. Korelacija retinol-vezujućeg proteina 4 i triglicerida u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



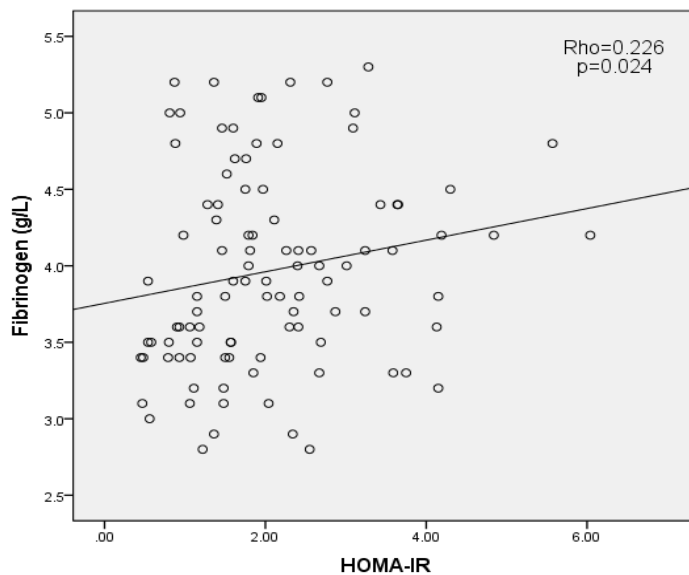
RBP4 i trigliceridi su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Dijagram 12. Korelacija retinol-vezujućeg proteina 4 i sistolnog krvnog pritiska u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



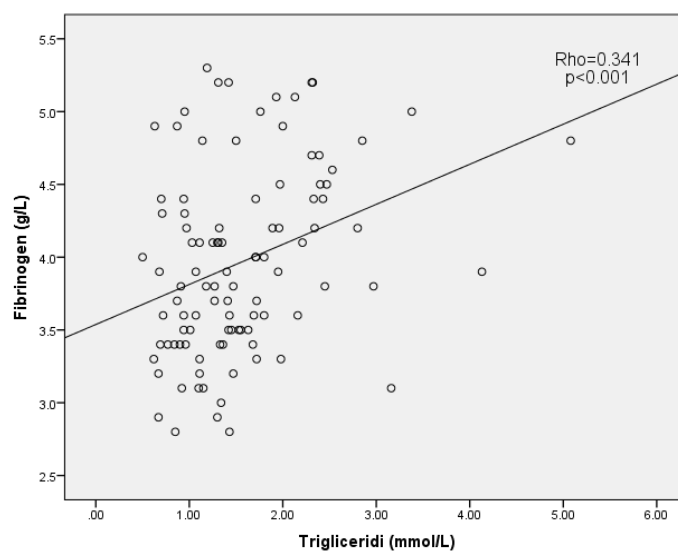
RBP4 i SKP su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Dijagram 13. Korelacija fibrinogena i insulinske rezistencije u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



fibrinogen i HOMA-IR su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Dijagram 14. Korelacija fibrinogena i triglicerida u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



fibrinogen i trigliceridi su prikazani kao pojedinačne vrednosti

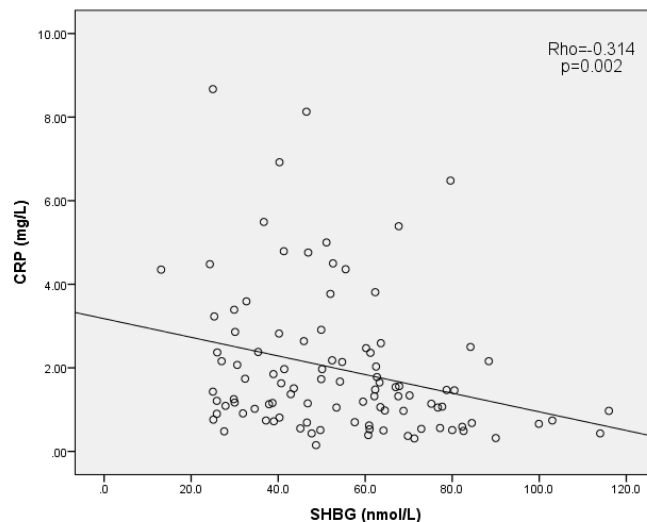
Tabela 17. Korelacija markera inflamacije sa polnim hormonima i globulinom koji vezuje polne hormone u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	Cistatin C	RBP4	hsCRP	Fibrinogen	Leukociti
Ukupni estradiol (pmol/L)	-0,013	0,049	0,022	0,051	-0,063
FSH (IU/L)	-0,209*	-0,075	-0,173	-0,062	-0,260**
LH (IU/L)	-0,089	-0,046	-0,144	-0,032	-0,191
Ukupni testosteron (nmol/L)	0,069	-0,014	0,040	0,091	0,193
SHBG (nmol/L)	-0,254*	-0,090	-0,314**	-0,158	-0,044

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; FSH-folikulostimulirajući hormon; LH-luteinizirajući hormon; SHBG-globulin koji vezuje polne hormone; RBP4-retinol-vezujući protein 4; hsCRP-visokosenzitivni C-reaktivni protein

Ispitujući povezanost markera inflamacije sa polnim hormonima i globulinom koji vezuje polne hormone u grupi gojaznih žena u postmenopauzi uočava se da je cistatin C negativno korelirao sa FSH i SHBG ($p < 0,05$). HsCRP je negativno korelirao sa SHBG ($p < 0,01$) (Dijagram 15), a ukupan broj leukocita je negativno korelirao sa FSH ($p < 0,01$) (Tabela 17).

Dijagram 15. Korelacija visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina i globulina koji vezuje polne hormone u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



hsCRP i SHBG su prikazane kao pojedinačne vrednosti

U cilju daljeg ispitivanja uticaja nezavisnih varijabli (OS, glikemija, HOMA-IR, eGFR, SKP, MetS) na zavisnu varijablu cistatin C u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, podaci su obrađeni višestrukom linearnom regresijom. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 18.

Tabela 18. Višestruka linearna regresija sa zavisnom varijablom cistatin C

Nezavisna varijabla	B	Std Beta	p
eGFR(mL/min/1,73m ²)	-0,005	-0,377	<0,001
Obim struka (cm)	0,003	0,349	<0,001

eGFR-procenjena veličina glomerularne filtracije

Iz tabele 18. se uočava da su procenjena veličina glomerularne filtracije (eGFR) i obim struka jedina dva nezavisna prediktora koja utiču na varijabilitet cistatina C ($R^2=0,318$, $F=34,279$; $p<0,001$).

U cilju daljeg ispitivanja uticaja nezavisnih varijabli (HOMA-IR, holesterol, trigliceridi, eGFR, SKP, MetS) na zavisnu varijablu RBP4 u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, podaci su obrađeni višestrukom linearnom regresijom. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 19.

Tabela 19. Višestruka linearna regresija sa zavisnom varijablom RBP4

Nezavisna varijabla	B	Std Beta	p
tTrigliceridi	14,516	0,314	<0,001
eGFR (mL/min/1,73m²)	-0,254	-0,213	0,005
SKP (mm Hg)	0,063	0,171	0,029

eGFR-procenjena veličina glomerularne filtracije; SKP-sistolni krvni pritisak

Iz tabele 19. se uočava da najveći uticaj na varijabilitet RBP4 ima nivo triglicerida, a zatim eGFR i sistolni krvni pritisak ($R^2=0,318$, $F=34,279$; $p<0,001$).

U cilju daljeg ispitivanja uticaja nezavisnih varijabli (OS, HOMA-IR, SKP, SHBG) na zavisnu varijablu hsCRP u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, podaci su obrađeni višestrukom linearnom regresijom. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 20.

Tabela 20. Višestruka linearna regresija sa zavisnom varijablom hsCRP

Nezavisna varijabla	B	Std Beta	p
Obim struka (cm)	0,015	0,410	<0,001
SHBG (nmol/L)	-0,004	-0,210	0,020

SHBG-globulin koji vezuje polne hormone

Iz tabele 20. se uočava da su izdvojeni značajni prediktori hsCRP-a, obim struka i SHBG ($R^2=0,324$, $F=35,207$; $p<0,001$).

U cilju daljeg ispitivanja uticaja nezavisnih varijabli (HOMA-IR, trigliceridi, MetS) na zavisnu varijablu fibrinogen u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, podaci su obrađeni višestrukom linearnom regresijom. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 21.

Tabela 21. Višestruka linearna regresija sa zavisnom varijablom fibrinogenom

Nezavisna varijabla	B	Std Beta	p
tHOMA-IR	0,600	0,225	0,007
tTrigliceridi	0,610	0,188	0,023

HOMA-IR-surogat marker insulinske rezistencije

Iz tabele 21. se uočava da su se kao značajni prediktori fibrinogena izdvojili HOMA-IR i trigliceridi ($R^2=0,113$, $F=9,341$; $p<0,001$).

4.4. Ispitivanje korelacije antropometrijskih parametara sa kardiometaboličkim karakteristikama u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

U tabeli 22. prikazane su vrednosti *Pearsonovog* (za podatke sa normalnom raspodelom) i *Spearmanovog* koeficijenta korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne) antropometrijskih parametara sa kardiometaboličkim karakteristikama, u grupi gojaznih žena u postmenopauzi.

Tabela 22. Korelacija antropometrijskih parametara sa kardiometaboličkim karakteristikama u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	TM	ITM	Obim struka
Glikemija (mmol/L)	-0,001	0,195	0,207*
Insulin (μIU/L)	0,437**	0,583**	0,684**
HOMA-IR	0,421**	0,574**	0,688**
Ukupni holesterol (mmol/L)	0,104	0,131	0,023
HDL-holesterol (mmol/L)	-0,102	-0,161	-0,187
LDL-holesterol (mmol/L)	0,150	0,192	0,046
Trigliceridi (mmol/L)	0,093	0,148	0,124
Trigliceridi/HDL-holesterol	0,099	0,161	0,157
Non HDL-holesterol (mmol/L)	0,131	0,174	0,086
SKP (mm Hg)	0,410**	0,520**	0,533**
DKP (mm Hg)	0,378**	0,514**	0,535**
Metabolički sindrom	0,116	0,275**	0,310**
Kreatinin (μmol/L)	0,038	0,088	0,062
eGFR_{CKD-EPI} (mL/min/1,73m²)	-0,072	-0,174	-0,114

***p<0,05, **p<0,01;** TM-telesna masa; ITM-indeks telesne mase; HOMA-IR-surogat marker insulinske rezistencije; HDL-holesterol-koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine; LDL-holesterol-koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP-sistolni krvni pritisak; DKP-dijastolni krvni pritisak; eGFR-procenjena veličina glomerularne filtracije

U tabeli 23. prikazane su vrednosti *Pearsonovog* (za podatke sa normalnom raspodelom) i *Spearmanovog* koeficijenta korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne) antropometrijskih karakteristika sa polnim hormonima i globulinom koji vezuje polne hormone, u grupi gojaznih žena u postmenopauzi.

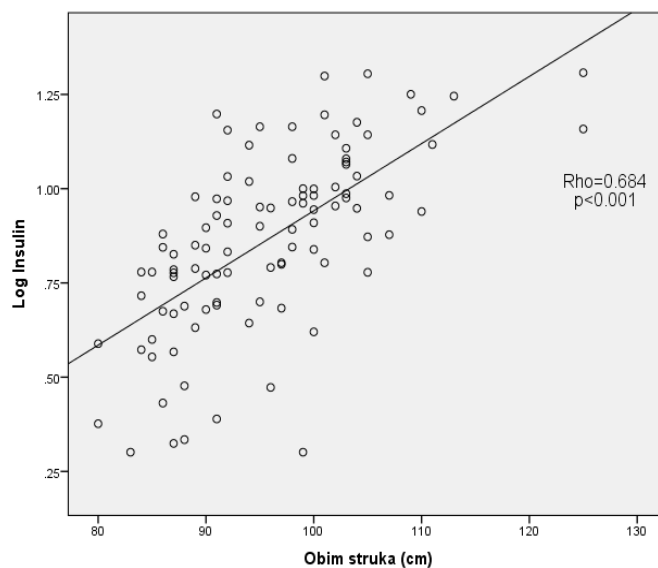
Tabela 23. Korelacija antropometrijskih karakteristika sa polnim hormonima i globulinom koji vezuje polne hormone u grupi gojaznih žena u postmenopauzi

Varijabla	TM	ITM	Obim struka
Ukupni estradiol (pmol/L)	-0,022	-0,042	0,066
FSH (IU/L)	-0,188	-0,218*	-0,359**
LH (IU/L)	0,274**	-0,277**	-0,263**
Ukupni testosteron (nmol/L)	0,157	0,202*	0,058
SHBG (nmol/L)	-0,468**	-0,556**	-0,558**

***p<0,05, **p<0,01;** TM-telesna masa; ITM-indeks telesne mase; FSH-folikulostimulirajući hormon; LH-luteinizirajući hormon; SHBG-globulin koji vezuje polne hormone

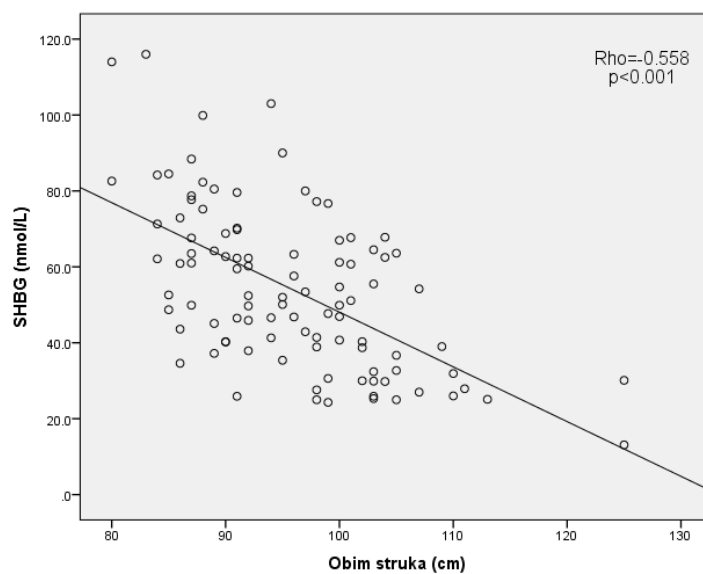
Ispitujući povezanost antropometrijskih i kardiometaboličkih karakteristika u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, zapaženo je da obim struka jače korelira sa kardiometaboličkim faktorima rizika od ostalih ispitivanih antropometrijskih parametara (TM i ITM). Naime, obim struka je korelirao sa: glikemijom ($p<0,05$), insulinom (Dijagram 16), HOMA-IR SKP, DKP, MS, SHBG (Dijagram 17), FSH (Dijagram 18) i LH ($p<0,01$).

Dijagram 16. Korelacija obima struka i insulina u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



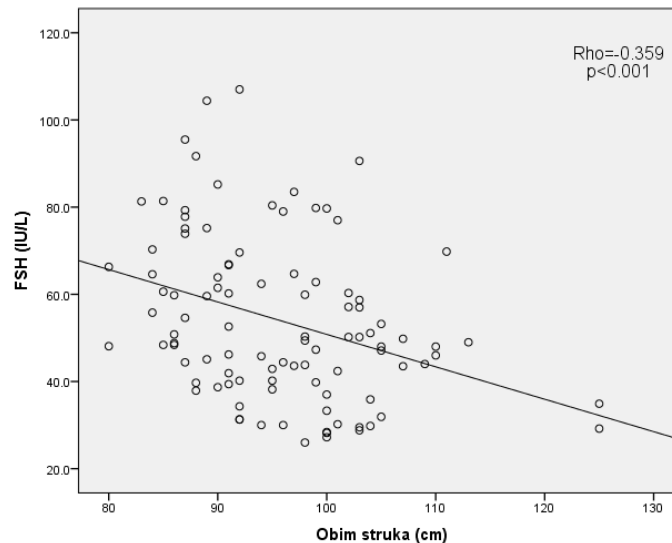
Insulin i OS su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Dijagram 17. Korelacija obima struka i globulina koji vezuje polne hormone u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



SHBG i OS su prikazane kao pojedinačne vrednosti

Dijagram 18. Korelacija obima struka i folikulostimulirajućeg hormona u grupi gojaznih žena u postmenopauzi



FSH i OS su prikazane kao pojedinačne vrednosti

U cilju daljeg ispitivanja uticaja nezavisnih varijabli (glikemija, insulin, SKP, FSH, LH, SHBG) na zavisnu varijablu obim struka u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, podaci su obrađeni višestrukom linearnom regresijom. Kao značajne nezavisne varijable izdvojili su se: insulin, SHBG i FSH (Tabela 24).

Tabela 24. Višestruka linearna regresija sa zavisnom varijablom obimom struka

Nezavisna varijabla	B	Std Beta	p
tSHBG	-30,511	-0,444	<0,001
tFSH	-15,498	-0,195	0,002
tInsulin	13,079	0,241	0,003

SHBG-globulin koji vezuje polne hormone; FSH-folikulostimulirajući hormon

Iz tabele 24. se uočava da obim struka najviše utiče na varijabilitet SHBG, potom na insulin i FSH ($R^2=0,542$, $F=57,527$; $p<0,001$).

5. DISKUSIJA

U ovom istraživanju analizirana je povezanost parametara oksidativnog stresa, inflamacije i kardiovaskularnih faktora rizika kod normalno uhranjenih i predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi. Dobijeni rezultati su pokazali da su gojazne ispitanice imale nižu aktivnost GPx, a više vrednosti mokraćne kiseline, veći stepen inflamacije, nepovoljniji lipidni status, veći stepen insulinske rezistencije, kao i niže vrednosti nekih polnih hormona, u poređenju sa kontrolnom grupom normalno uhranjenih žena. Aktivnost GPx je pozitivno korelirala sa telesnom masom, ali ne i sa ostalim, preciznijim antropometrijskim pokazateljima. Nadalje, aktivnosti GPx i SOD su korelirale sa FSH. Obim struka, cistatin C i eGFR su nezavisno korelirali sa MK. Obim struka i eGFR su nezavisno korelirali sa cistatinom C. Nivo triglicerida, eGFR i sistolni krvni pritisak su nezavisno korelirali sa RBP4. Obim struka i SHBG su nezavisno korelirali sa hsCRP, dok su insulinska rezistencija (HOMA-IR) i nivo triglicerida nezavisni prediktori fibrinogena. Takođe, SHBG, insulinemija i FSH su nezavisno korelirali sa obimom struka kod gojaznih žena u postmenopauzi.

Oksidativni stres može biti posledica, ali i okidač gojaznosti. Brojni faktori mogu doprineti vezi gojaznosti sa oksidativnim stresom, ali još uvek nije poznato da li veza gojaznosti i oksidativnog stresa nastaje zbog viška masnog tkiva ili kao posledica stanja koja su uzrokovana gojaznošću kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, hiperleptinemija, i hiperglikemija (101). S druge strane, sam oksidativni stres može da igra uzročnu ulogu u razvoju gojaznosti tako što stimuliše nastanak belog masnog tkiva i može uticati na unos hrane. Naime, eksperimenti na kulturama ćelija, kao i studije na životinjama su pokazale da oksidativni stres povećava proliferaciju pre – adipocita, diferencijaciju adipocita i veličinu zrelih adipocita (102-104). Pored toga, izgleda da su kiseonični slobodni radikali uključeni u kontrolu telesne mase, jer mogu imati različite efekte na hipotalamusne neurone koji kontrolišu glad i sitost (105).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju smanjenu aktivnost GPx kod gojaznih u poređenju sa normalno uhranjenim ženama u postmenopauzi, što je u saglasnosti sa rezultatima Fernandez-

Sancheza et al. (38). Naime, poslednjih godina potvrđeno je da aktivnost GPx u plazmi najvećim delom potiče od GPx3 izoenzima. Poznato je da je ekspresija GPx3 snižena kod gojaznih osoba. Naime, prooksidativno stanje (visok nivo TNF α i hipoksija) koje je prisutno kod gojaznih osoba dovodi do snižene ekspresije GPx3 u masnom tkivu, što rezultuje sniženom aktivnosti ovog enzima u plazmi. Aktivnost drugog antioksidantnog enzima, SOD, u našoj studiji pokazuje porast u grupi gojaznih u poređenju sa normalno uhranjenim ženama u postmenopauzi, ali koja jos uvek nije u domenu statističke značajnosti. Mnoge studije, kliničke i *in vitro*, opisuju izmenjenu antioksidativnu zaštitu kod gojaznih osoba (77, 78). Studija Olusija i sar. (106) je zabeležila niže aktivnosti eritrocitne SOD i GPx kod gojaznih osoba, a slične rezultate dobila je grupa Ozate i sar. (107) kod gojaznih muškaraca. S druge strane, Sfar i saradnici nalaze porast aktivnosti SOD kod gojazne dece u poređenju sa kontrolnom grupom, dok se aktivnosti GPx i CAT nisu razlikovale u ispitivanim grupama (80). Istraživanja na animalnim modelima, takođe, pokazuju porast aktivnosti SOD (108, 109). Pojedini istraživači ne nalaze razliku u aktivnosti SOD kod normalno uhranjenih, predgojaznih i gojaznih ispitanika (79).

Mogući odgovor za neslaganje u dobijenim rezultatima može se naći ako se posmatra različita dužina trajanja gojaznosti, kao i stepen gojaznosti. Naime, u početku gojaznosti antioksidantni enzimi mogu biti stimulisani, dok su u hroničnoj i dugotrajnoj gojaznosti njihove vrednosti snižene. Pored toga, smatra se da kod gojaznih osoba dolazi do redistribucije oksidativnih/antioksidativnih enzima u masne naslage, što takođe može delom objasniti oprečne rezultate istraživača. Stoga se rezultati našeg istraživanja o povećanim vrednostima SOD kod gojaznih žena mogu potencijalno objasniti adaptacijom ćelija na povećanu produkciju slobodnih radikala koja rezultuje blagim porastom SOD. Međutim, sa progresijom gojaznosti enzimi antioksidativne zaštite postepeno bivaju depletirani (110). Pad aktivnosti GPx je uočen kod gojaznih žena nakon redukcije telesne mase (85), dok je kod gojaznih sa većim stepenom insulinske rezistencije utvrđen i veći nivo aktivnosti GPx, nego kod zdrave kontrolne grupe (86).

I pored toga što je u brojnim studijama potvrđen izmenjen nivo antioksidativne zaštite kod gojaznih (77, 78), rezultati i dalje ostaju oprečni. Odnos ITM, obima struka i ostalih parametara gojaznosti sa pokazateljima antioksidativne zaštite je još uvek otvoreno pitanje. Studija izvedena na području Atike u Grčkoj koja je rađena na velikom broju osoba (3 042

ispitanika) pokazala je negativnu korelaciju između visceralne masnoće, obima struka i TAK-a (totalnog antioksidativnog kapaciteta) (111). Pojedini istraživači su, takođe, pokazali da SOD i GPx aktivnosti negativno koreliraju sa ITM i kod gojazne dece i kod odraslih (112, 113,114), što rezultati naše studije nisu potvrdili. Naime, rezultati ovog istraživanja pokazuju slabu pozitivnu korelaciju GPx sa telesnom masom. Moguće da je ovakva korelacija nastala slučajno, jer nismo utvrdili postojanje korelacije GPx sa preciznijim antropometrijskim parametrima (ITM i obimom struka).

Pojedine studije pokazuju povezanost oksidativnog stresa sa oboljenjima uzrokovanim gojaznošću (hiperglikemija, dislipidemija i hipertenzija), a ne gojaznošću *per se* (22, 81). Međutim, naše istraživanje ne pronalazi značajnu korelaciju između aktivnosti SOD odn. GPx i kardiometaboličkih faktora rizika. Nepostojanje korelacije sa tradicionalnom kardiometaboličim faktorima rizika potvrđuju i neke druge studije (68, 80) čime odbacuju pretpostavku da je oksidativni stres u gojaznosti posledica gojaznošću indukovanih oboljenja, a ne same gojaznosti.

S druge strane, rezultati naše studije beleže značajnu pozitivnu korelaciju aktivnosti antioksidantnih enzima, SOD i GPx, sa FSH kod gojaznih žena u postmenopauzi. Da li je ova korelacija posledica gojaznosti ili menopauze *per se*, ostaje da utvrde buduće studije, imajući u vidu da povećan ITM kod gojaznih žena ima inhibitorni efekat na sekreciju gonadotropina (115, 116) čime se mogu objasniti niže vrednosti FSH i LH u grupi gojaznih, u poređenju sa kontrolnom grupom, u našem istraživanju.

Danas se smatra da je u fiziološkim koncentracijama MK moćan neenzimski antioksidans, sa sposobnošću neutralizacije preko 60% slobodnih radikala iz krvi (31). MK je potentni hvatač superoksida, hidroksi radikala i singlet kiseonika. Ima sposobnost da vezuje gvožđe i na taj način inhibira gvoždje-zavisnu askorbat oksidaciju, prevenirajući pojačanu produkciju slobodnih radikala (31). U određenim situacijama, antioksidansi mogu postati oksidansi. Tako, u povišenoj koncentraciji, MK ispoljava oksidativno dejstvo, formirajući slobodne radikale sama ili u kombinaciji sa peroksinitritom (33). Na taj način dovodi do oštećenja ćelije, prevashodno njenih lipidnih komponenti. Istovremeno, hidrofobna sredina

sačinjena od lipida je nepovoljna za ispoljavanje antioksidativnog dejstva MK, a oksidirani lipidi mogu čak pretvoriti MK u oksidans (34).

Ovo istraživanje pokazuje povećane vrednosti MK kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjene ispitanice, kao i povezanost MK sa svim antropometrijskim parametrima, markerima insulinske rezistencije, hipertenzijom, inflamacijom, markerima bubrežne funkcije, kao i sa SHBG. Primenom višestruke linearne regresije kao značajni prediktori povišenih vrednosti MK izdvojili su se: obim struka, cistatin C i eGFR, s tim što je najveći uticaj na varijabilitet MK pokazao obim struka.

Rezultati studije Tsushime i sar. (117) su pokazali da samo masno tkivo produkuje i sekretuje MK. Naime, do povišenih vrednosti serumske MK kod gojaznih dovodi i hipoksija u gojaznom adipoznom tkivu koja uzrokuje povećanje ksantin-oksidaze, ključnog enzima u razgradnji purina i stvaranju MK. Hiperurikemija je, kao i gojaznost, povezana sa insulinskom rezistencijom. Hiperinsulinemija povećava renalnu reapsorpciju MK, što može biti još jedan razlog povećane koncentracije serumske MK kod gojaznih (118).

Skorija istraživanja pokazuju da je MK nezavisan faktor rizika za disfunkciju endotela kod žena u postmenopauzi, ali ne i kod žena u premenopauzi (119). Mada mehanizam putem kojeg povećane vrednosti MK dovode do KVB nije u potpunosti razjašnjen, pretpostavlja se da je pokretanje intracelularnog oksidativnog stresa i inflamacije putem lokalnog renin-angiotenzin sistema i prooksidantni efektat same MK jednom absorbovane u ćelije endotela ključni faktor nastanka KVB (120).

Bilirubin je krajnji proizvod metabolizma hemoproteina. Ima snažni antioksidativni potencijal protiv peroksil radikala i štiti ćelije od toksičnih nivoa vodonik peroksida (26). Na ovaj način može imati protektivnu ulogu u nastanku ateroskleroze, KVB i dijabetesa (121). U našem istraživanju uočena je pozitivna korelacija bilirubina sa HDL-holesterolom, a negativna sa ostalim lipidnim parametrima, kao i metaboličkim sindromom (MetS). Negativnu korelaciju bilirubina sa MetS kod žena zabeležili su i Kwon i saradnici (122). Međutim, za razliku od

Jenko-Pražnikar i sar. (123), nije uočena korelacija bilirubina sa antropometrijskim parametrima, niti su zabeležene niže vrednosti bilirubina kod gojaznih ispitanica.

Da je gojaznost praćena hroničnom inflamacijom niskog stepena, potvrđuje i ovo istraživanje. Naime, značajno veće vrednosti markera inflamacije (cistatina C, RBP4, hsCRP-a i fibrinogena) su zabeležene u grupi gojaznih ispitanica, u poređenju sa kontrolnom grupom.

Kada je prvi put otkriven cistatin C, smatralo se da na njegove vrednosti ne utiču drugi faktori, osim bubrežne funkcije. U poređenju sa serumskim kreatininom, predstavljen je kao pouzdaniji marker bubrežne funkcije za detekciju blagog smanjenja veličine glomerularne filtracije (VGF), zahvaljujući lakoj glomerularnoj filtraciji, kompletnoj reapsorpciji i katabolizmu u proksimalnim tubulima, kao i odsustvu tubularne sekrecije (124). Međutim, u skorije vreme ove pretpostavke su dovedene u pitanje, s obzirom na to da neke studije pokazuju da na serumske vrednosti cistatina C utiču i neki drugi faktori, kao što je starosna dob, ITM, pol, pušenje, inflamacija (125), kao i funkcija štitaste žlezde (126).

Cistatin C se smatra novim markerom KVB koji igra važnu ulogu u procesu nastanka ateroskleroze (127). Inflamacija povezana sa aterogenim promenama može biti jedan od mehanizama koji predstavlja vezu između cistatina C i kardiovaskularnog rizika (125). Takođe, skorije studije ukazuju na ulogu ovog proteina u metaboličkim poremećajima (128) i gojaznosti (129). Tako je zabeležen porast serumskih vrednosti cistatina C paralelno sa povećanjem broja komponenti metaboličkog sindroma (130, 131). Visoke vrednosti su povezane i sa sindromom policističnih ovarijuma (132), a smatra se i prediktorom nastanka dijabetes melitusa tip 2 (133, 134). Najnovija istraživanja pokazuju visoku ekspresiju cistatina C u humanim adipocitima (129), što dovodi u pitanje njegovu ulogu u proceni veličine glomerularne filtracije.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali značajno veće vrednosti cistatina C kod gojaznih ispitanica u poređenju sa kontrolnom grupom normalno uhranjenih žena u postmenopauzi. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima Naour i sar. (129, 135) koji nalaze visoku ekspresiju ovog proteina, u subkutanim, i u masnim depozitima omentuma, kao i preadipocitima, ćelijama

endotela, i makrofagima. Oni navode da cistatin C može imati protektivnu ulogu u nastanku inflamacije i kontrole hipertrofije adipocita putem inhibicije katepsina.

Naši rezultati su zabeležili statistički značajnu korelaciju cistatina C sa antropometrijskim parametrima, što je u saglasnosti sa studijama Naour i sar. (129, 135). Primenom višestruke linearne regresije dobijeni rezultati potvrđuju povezanost cistatina C sa obimom struka. Korelacija je jača sa obimom struka nego sa ITM ukazujući da je visceralna gojaznost bolji determinator visokih vrednosti cistatina C od ukupne gojaznosti. Međutim, naši rezultati nisu u skladu sa rezultatima studije Gozashti i sar. (132). I Schuck i sar. (136) ne pronalaze vezu između cistatina C i ITM. S druge strane, Chen i sar. (137) pronalaze da je gojaznost nezavisan faktor rizika za bubrežnu disfunkciju, ukazujući da je rizik od hroničnog bubrežnog oboljenja (HBO) dva puta veći kod pacijenata koji su imali povećan obim struka. Takođe, Young i sar. (138) pokazuju da su VMT i SMT (mereni CT-om) povezani sa HBO jedino u slučaju kada je u formuli za procenu VGF korišten cistatin C, a ne kreatinin. Ovo istraživanje potvrđuje i značajnu povezanost cistatina C sa markerima IR (glikemijom našte, insulinemijom i HOMA-IR), što je u skladu sa nekim ranijim studijama (131, 135), kao i povezanost sa hipertenzijom, što je u skladu sa istraživanjem Surendar i sar. (130).

Objašnjenje za ovakav nalaz može biti u disfunkciji visceralnog masnog tkiva kod gojaznih, koje je medijator u nastanku i razvoju brojnih komorbiditeta-insulinske rezistencije, dijabetesa tip 2 i hipertenzije (139). Stanje hronične inflamacije niskog stepena, usko povezano sa visceralnom gojaznošću, može uticati na signalne puteve insulina putem supresije insulinskih receptora preko serinske fosforilacije supstrata insulinskih receptora (140). Kako metabolički i hemodinamski efekti insulina dele zajedničke intraćelijske signalne puteve, inflamacija može simultano doprineti i insulinskoj rezistenciji i vaskularnoj disfunkciji (aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteron sistema), sa posledičnom hipertenzijom.

RBP4 je negativan reaktant akutne faze koji pripada familiji lipokalina. Transportuje retinol iz jetre do perifernih tkiva. Iako je primarno mesto sinteze jetra, 20% cirkulišućeg RBP4 vodi poreklo iz masnog tkiva. Prvobitne studije na animalnim modelima pokazuju povezanost ovog proteina sa IR. IR je praćena smanjenjem transportera 4 za glukozu (GLUT4, engl. *insulin*

responsive glucose transporter-4), što je, pretpostavlja se, signal za sekreciju RBP4 od strane adipoznog tkiva, sa posledičnim razvojem sistemske IR (141).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju veće vrednosti RBP4 u grupi gojaznih ispitanica u poređenju sa kontrolnom grupom normalno uhranjenih žena, što je u skladu sa ranijim istraživanjima Grahama i sar. (142). Takođe, podaci iz literature pokazuju povećane vrednosti RBP4 i u stanjima smanjene tolerancije glukoze (143), dijabetesu (144) i sindromu policističnih ovarijuma (145), tj. u svim stanjima koja su usko povezana sa IR. S druge strane, neki istraživači nalaze niže vrednosti RBP4 kod gojaznih sa i bez dijabetesa (146) ili ne nalaze razliku u vrednostima RBP4 između normalno uhranjenih i predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi (147).

Moguće objašnjenje za ovakva neslaganja u rezultatima je relativno mala grupa ispitanika u pojedinim studijama, različita metodologija merenja RBP4, efekat menopauze koji nije isključen u brojnim studijama. Takođe, inicijalne studije nisu uzimale u razmatranje i bubrežnu funkciju, imajući u vidu da je ovaj protein relativno male molekulske mase i da se lako filtrira kroz glomerule i potom reapsorbuje u tubulima, tako da smanjena bubrežna funkcija uzrokuje porast serumskih vrednosti RBP4 (148, 149).

RBP4 se smatra i značajnim kardiometaboličkim faktorom rizika (150). Veće vrednosti su zabeležene kod pacijenata sa MetS (151). Međutim, ova povezanost nije potvrđena od strane nekih studija (152).

Rezultati našeg istraživanja ne pokazuju povezanost RBP4 sa antropometrijskim parametrima, ni sa ITM, ni sa obimom struka što je u suprotnosti sa rezultatima Janke i sar. (147) koji su utvrdili korelaciju sa obimom struka. Dobijeni rezultati mogu biti objašnjeni činjenicom da u našem istraživanju nisu korišćene precizne imaging tehnike za merenje visceralnog masnog tkiva (CT, MR). Vezu RBP4 i visceralne gojaznosti potvrdio je Lee sa sar. (153), pokazavši da su gojazni ispitanici bez visceralne gojaznosti imali niže vrednosti RBP4 nego normalno uhranjeni ispitanici sa visceralnom gojaznošću. S druge strane, naši dobijeni

rezultati govore o značajnoj korelaciji RBP4 sa insulinemijom i IR, kao i sa dislipidemijom i hipertenzijom, tj. sa većinom komponenti metaboličkog sindroma.

Povezanost RBP4 sa lipidnim parametrima, pre i nakon smanjenja telesne mase, kao i značajan pad RBP4 nakon smanjenja telesne mase hirurškom intervencijom (dok insulinska senzitivnost i stepen inflamacije nisu imali uticaja), utvrdili su i Broch sa sar. (154). Međutim, studija Huanga i sar. (155), pokazuje da je RBP4 korelirao jedino sa vrednostima triglicerida, dok korelacije sa ostalim kardiometaboličkim faktorima rizika nisu utvrđene.

Primenom višestruke linearne regresije dobijeni rezultati opisuju da najveći uticaj na varijabilitet RBP4 ima nivo triglicerida, a zatim eGFR i sistolni krvni pritisak. Značajna povezanost RBP4 sa nivoom triglicerida sugerise da RBP4 može biti i marker intrahepatičkog lipidnog sadržaja, na šta ukazuju i rezultati Stefana i sar. (156), koji pronalaze povezanost RBP4 sa masnom jetrom, a ne sa ukupnom gojaznošću. I neke druge studije takođe potvrđuju povezanost RBP4 sa nivoom triglicerida (157), sugerišući na mogućnost da na korelaciju RBP4 sa IR utiče zapravo nivo SMK i triglicerida.

Rezultati našeg istraživanja, očekivano, pokazuju veće vrednosti hsCRP-a u grupi gojaznih žena u poređenju sa kontrolnom grupom normalno uhranjenih ispitanica, čime je još jednom potvrđena veza između inflamacije i gojaznosti (158-160). Kako hsCRP može direktno biti uključen u proces aterogeneze, ovi rezultati ukazuju na još jedan važan mehanizam putem kojeg gojaznost može uticati na povećan rizik za KVB, s obzirom na to da je hsCRP nezavisan prediktor KVB čak i kod naizgled zdravih osoba (161).

U našem istraživanju utvrđena je statistički značajna povezanost hsCRP-a sa antropometrijskim parametrima (telesna masa, ITM i obim struka) što je u skladu sa eksperimentalnim istraživanjima koja sugerišu da je adipozno tkivo glavni izvor citokina, uključujući i IL-6 koji je važna determinanta hepatične sinteze CRP-a (35). Prema rezultatima našeg istraživanja, nivo hsCRP-a je pokazao jaču korelaciju sa obimom struka, nego sa ITM, što je takođe u skladu sa rezultatima prethodnih studija (158, 162).

Ipak, iako je većina autora pokazala da gojaznost korelira sa vrednostima hsCRP-a u serumu, pojedini autori nisu zabeležili porast hsCRP-a kod svih gojaznih osoba (163), a postoje, takođe, i kontroverzni rezultati o njegovom smanjenju vrednosti nakon različitih dijetnih tretmana i redukcije telesne mase. Naime, iako su brojne studije pokazale da je smanjenje telesne mase praćeno poboljšanjem insulinske senzitivnosti i smanjenjem koncentracije serumskog hsCRP-a (61, 160), McLaughlin i sar. (163) su pokazali da gojazne osobe sa normalnom insulinskom senzitivnošću i niskim vrednostima hsCRP-a, smanjenjem telesne mase ne pokazuju dalji pad koncentracije hsCRP-a. Ovi rezultati sugerišu da je zapravo poboljšanje insulinske senzitivnosti, a ne smanjenje telesne mase uzrok smanjenja koncentracije pomenutog markera inflamacije. Poznato je da je hsCRP nezavisan prediktor dijabetesa tip 2 (164). Naši rezultati u određenoj meri potvrđuju ovu vezu, s obzirom da smo utvrdili korelaciju hsCRP-a sa insulinemijom, HOMA-IR, SHBG, i hipertenzijom. Do sličnih rezultata su došli i Marquez-Vidal i sar. (165) koji su takođe potvrdili vezu između insulinske rezistencije (HOMA-IR i insulinemija) i hsCRP-a, ali pokazuju da je ta veza posredovana gojaznošću (merena ITM-om). S druge strane, rezultati Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) multietničke kohortne studije (166), takođe, potvrđuju jaku vezu između hsCRP i insulinske rezistencije, ali potvrđuju da je ova povezanost nezavisna od ITM.

Već je pomenuto da je visceralno masno tkivo izvor adipocitokina koji putem vene porte stižu do jetre i vrše direktni uticaj na hepatičnu insulinsku senzitivnost, sa progresivnim porastom insulinske rezistencije, kako u jetri, tako i u samom masnom tkivu, sa posledičnim metaboličkim poremećajima, kao što je smanjena tolerancija glukoze, dislipidemija i hipertenzija (2). Primenom višestruke linearne regresije kao značajni prediktori hsCRP-a, su se izdvojili obim struka i SHBG. Nezavisnu negativnu korelaciju SHBG i CRP-a potvrdili su iMaggio i sar. (167).

Međutim, rezultati našeg istraživanja ne pokazuju vezu između hsCRP-a i enzimskih markera antioksidativne zaštite. S druge strane, Čaparević i Kostić (53) su utvrdile da je kod žena kod kojih je nivo hsCRP-a bio povišen i vrednost oksidovanog LDL holesterola (ox-LDL) je bila najveća, s obzirom na to da sistemski odgovor na zapaljenje dovodi do oksidativne modifikacije LDL-holesterola, čime su potvrdili vezu između inflamacije i oksidativnog stresa.

Naše istraživanje nije potvrdilo ni vezu između hsCRP-a i estradiola. Do sličnih rezultata su došli Hak i sar. (162) koji su utvrdili samo neznatno više vrednosti hsCRP-a u postmenopauzi, od onih u premenopauzi i ta razlika nije bila statistički značajna. I neke druge studije nisu našle statistički značajne razlike u serumskim vrednostima hsCRP-a u periodu menopauzalne tranzicije i nisu utvrdile postojanje korelacije estrogenih hormona sa vrednostima ovog markera inflamacije, već i one pretpostavljaju da je gojaznost uzrok porasta hsCRP-a (61, 62), a ne menopauza *per se*. S druge strane, Maggio i sar. (167) pokazuju postojanje značajne nezavisne pozitivne korelacije hsCRP-a i estradiola kod žena u postmenopauzi.

Fibrinogen je pozitivni reaktant akutne faze. Poznato je da fibrinogen predstavlja nezavisan faktor rizika za KVB (168) i da pokazuje povezanost sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika. Fibrinogen može povećati kardiovaskularni rizik na nekoliko načina. Igra važnu ulogu u agregaciji trombocita, utiče na viskozitet plazme, kao i na formaciju fibrina. Porast vrednosti fibrinogena i hsCRP-a je uočen kod pacijenata sa nestabilnom anginom, podržavajući hipotezu da inflamacija igra važnu ulogu u rupturi plaka i nastanku tromboze.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju statistički značajno veće vrednosti fibrinogena u grupi gojaznih ispitanica, u poređenju sa kontrolnom grupom normalno uhranjenih žena. Takođe, pokazuju značajnu pozitivnu povezanost ovog markera sa IR, nivoom triglicerida i MetS, odnosno negativnu povezanost sa HDL-holesterolom. Primenom višestruke linearne regresije kao značajni nezavisni prediktori fibrinogena izdvojili su se HOMA-IR i trigliceridi. S druge strane, nije utvrđena povezanost fibrinogena sa antropometrijskim parametrima, za razliku od pojedinih studija (169, 170).

Takođe, za razliku od Canonicai sar. (171) koji su utvrdili pozitivnu povezanost endogenog estradiola sa vrednostima fibrinogena u plazmi, ovo istraživanje ne pokazuje povezanost fibrinogena sa nivoom polnih hormona, pretpostavljajući da menopauza nema direktan uticaj na plazmatske vrednosti ovog markera inflamacije.

Broj leukocita je nezavisan prediktor KVB i smrti kod žena u postmenopauzi (172). Margolis i sar. (172) pokazuju da granična vrednost veća od $6,7 \times 10^9/L$ leukocita može identifikovati pojedince koji imaju visoki rizik od KVB, a koji nisu identifikovani tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika. U ovoj studiji 26% predgojaznih/gojaznih i 12% normalno uhranjenih ispitanica je imalo vrednosti ukupnog broja leukocita veće od $6,7 \times 10^9/L$.

Ukupan broj leukocita je povezan i sa insulinskom senzitivnošću, tako da povećan broj leukocita može biti nezavisan prediktor nastanka dijabetesa tip 2 (173).

Za razliku od ostalih ispitivanih parametara inflamacije koji su povećani u grupi gojaznih, ukupan broj leukocita u našoj studiji se nije razlikovao između normalno uhranjenih i gojaznih žena u postmenopauzi. Međutim, slaba korelacija sa obimom struka u grupi gojaznih u ovom istraživanju je u skladu sa rezultatima pojedinih studija (169, 174) koje beleže porast broja leukocita sa stepenom gojaznosti. Takođe je zabeležena i pozitivna korelacija sa nivoom triglicerida i MetS, odnosno negativna korelacija sa HDL-holesterolom. Povezanost ukupnog broja leukocita sa MetS pokazale su i ranije studije (175, 176), što je još jedna potvrda veze između gojaznosti, inflamacije i metaboličkih poremećaja.

Rezultati naše studije nisu pokazali postojanje razlike u nivou ukupnog estradiola i testosterona, dok su niže vrednosti FSH i LH zabeležene kod gojaznih ispitanica, u poređenju sa kontrolnom grupom normalno uhranjenih ispitanica. Kod žena u postmenopauzi produkcija estrogena nastaje u adipoznom tkivu putem aromatizacije, koja je ubrzana kod pacijenata sa većim ITM (177). Takođe, povećan ITM kod gojaznih žena ima inhibitorni efekat na sekreciju gonadotropina (115, 116) čime se mogu objasniti niže vrednosti FSH i LH u grupi gojaznih u ovom istraživanju. Do sličnih rezultata su došli i Simoncig-Netjasova i sar. (178). Malacara i sar. (179), takođe, pronalaze niže vrednosti FSH kod gojaznih žena u postmenopauzi i ukazuju da je veza između FSH i ITM nezavisna od starosne dobi, pušenja i trajanja menopauze.

Od ispitivanih antropometrijskih parametara u ovom istraživanju, najjaču korelaciju sa kardiovaskularnim faktorima rizika, očekivano, je pokazao obim struka. Primenom višestruke

linearne regresije sa zavisnom varijablom obim struka, kao značajne nezavisne varijable izdvojile su se: insulinemija, SHBG i FSH.

Studije pokazuju da je ukupna i centralna gojaznost povezana i sa nižim nivoom SHBG kod žena (180, 181), kao i da adipokini i insulin mogu biti direktni i indirektni negativni regulatori hepatične sekrecije SHBG. Pretpostavlja se da SHBG utiče na aterogenezu, direktno i indirektno kroz metabolizam lipoproteina, utičući na ravnotežu odnosa estradiol-testosteron (182). Testosteron ima veći afinitet prema SHBG nego estradiol, tako da mali pad nivoa SHBG dovodi do relativno androgenijeg hormonskog profila. Na nivo SHBG mogu takođe uticati i drugi metabolički faktori kao što su visoka produkcija kortizola od strane abdominalnog adipoznog tkiva, ali i nutritivni faktori (183).

Aktuelna studija, prva ove vrste u našoj populaciji, potvrdila je povezanost oksidativnog stresa i inflamacije sa jedne strane i gojaznosti s druge, kod žena u postmenopauzi. Analizirajući nedostatke naše studije možemo navesti da je naše istraživanje rađeno po tipu studije preseka i samim tim nema mogućnost utvrđivanja uzročno-posledičnih mehanizama povezanosti oksidativnog stresa, inflamacije, gojaznosti i menopauze. Takođe, mali uzorak ispitanika u našoj studiji može uticati na validnost dobijenih rezultata.

Pored toga, poznato je da nivo oksidativnog stresa varira u odnosu na brojne faktore. Iako povezanost ishrane i oksidativnog stresa nije još u potpunosti ispitana (22), jedan od bitnih faktora koji bi mogao uticati na vrednost markera antioksidativne zaštite, a koji nismo isključili pri formiranju kako ispitivane, tako i kontrolne grupe, je uticaj ishrane s obzirom da se konzumacija hrane bogate antioksidansima smatra značajnom merom prevencije u cilju smanjenja oksidativnog stresa (98). Stoga, za svako dalje zaključivanje o oksidativnom stresu bazirano na praćenju markera antioksidativne zaštite kod gojaznih žena u postmenopauzi, bilo bi preporučljivo uzeti u obzir i anketu ishrane.

Anamnestički utvrđeno odsustvo oboljenja koja bi mogla uticati na vrednosti parametara antioksidativne zaštite i inflamacije, a koja smo naveli kao kriterijume za isključivanje ispitanika

iz naše studije, ne isključuje mogućnost postojanja ovih oboljenja, s obzrom da ih nismo klinički i/ili biohemijski verificovali.

Potrebne su buduće prospektivne studije, na velikom broju ispitanika, koje bi svojim metodološkim postupcima isključile faktore koji bi mogli dovesti do varijacija u nivou parametara antioksidativne zaštite i inflamacije, kako bi utvrdile i razjasnile mehanizme povezanosti oksidativnog stresa i inflamacije, kako sa gojaznošću, tako i sa menopauzom.

6. ZAKLJUČAK

- Rezultati ovog rada su pokazali da su gojazne žene u postmenopauzi izložene većem stepenu oksidativnog stresa u odnosu na normalno uhranjene žene u ovom periodu. Poremećaj redoks ravnoteže nastaje kao posledica disbalansa u aktivnosti antioksidatnih enzima, kao i povećanog sadržaja mokraćne kiseline.
 - Gojazne žene u postmenopauzi imaju blago povećanu aktivnost SOD, uz značajno sniženu aktivnost GPx u odnosu na normalno uhranjene žene, što za posledicu može imati viši nivo peroksida u plazmi. Izmenjena aktivnost GPx i SOD korelira sa nivoom FSH kod gojaznih žena.
 - Gojazne žene u postmenopauzi u odnosu na normalno uhranjene žene imaju povišene vrednosti mokraćne kiseline, čiji su nezavisni prediktori pokazatelji uhranjenosti (obim struka) i bubrežne funkcije (cistatin C i veličina glomerularne filtracije). Povišen nivo mokraćne kiseline, kao surogat markera ksantin oksidaze, može ukazati na dodatne izvore oksidativnog stresa kod gojaznih žena u postmenopauzi.
- Rezultati ovog rada potvrđuju da je gojaznost praćena hroničnom inflamacijom. Naime, značajno veći nivoi markera inflamacije i adipokina su zabeleženi u grupi gojaznih ispitanica u postmenopauzi u poređenju sa normalno uhranjenim ženama u ovom periodu.
 - Gojazne žene u postmenopauzi imaju više vrednosti hsCRP-a i fibrinogena u odnosu na normalno uhranjene žene. Kod ovih ispitanica nezavisni prediktori vrednosti hsCRP-a su obim struka i SHBG, a fibrinogena su HOMA-IR i trigliceridi.
 - Gojazne žene u postmenopauzi imaju i više vrednosti RBP4 i cistatina C u odnosu na normalno uhranjene žene. Kod ovih ispitanica nezavisni prediktori cistatina C su eGFR i obim struka, a RBP4 su nivo triglicerida, eGFR i sistolni krvni pritisak.

- Gojazne žene u postmenopauzi imaju nepovoljniji kardiometabolički profil u odnosu na normalno uhranjene žene.
 - Gojazne žene u postmenopauzi imaju veći stepen insulinske rezistencije, nepovoljniji lipidni status (više vrednosti triglicerida, a niže vrednosti HDL-cholesterola), kao i veće vrednosti krvnog pritiska u odnosu na normalno uhranjene žene. Kod ovih ispitanica obim struka je nezavisni prediktor insulinemije.

7. LITERATURA

1. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014; 220: T47-T59.
2. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 535918.
3. Pereira SS, Alvarez-Leite JI. Low-Grade Inflammation, Obesity, and Diabetes. *Curr Obes Rep* 2014; 3(4): 422-431.
4. The World Health Report 2002, Reducing Risks, Promoting Healthy Life, WHO, Geneva, Switzerland, 2002.
5. Stokić E, Srdić B. Analiza telesne kompozicije. *Acta Clinica* 2007; 7(2): 45-57.
6. Snyder MB, Van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J of Epidemiology* 2006; 35: 83-92.
7. Jorga J. Procena ishrane i stanja uhranjenosti u: Kocijančić R. Higijena, Zavod za udžbenike, Beograd 2009; 20: 337-346.
8. Valsamakis G, Chetty R, Anwar A. Association of simple antropometric measurements of obesity with visceral fat and the Metabolic Syndrome in male Caucasian and Indo-Asian subjects. *Diabet Med* 2004; 21: 1339-1345.
9. Wange J, Waist circumference: a simple, inexpensive, and reliable tool that should be included as part of physical examinations in the doctor's office. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 902-903.

10. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesies: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34.
11. Živić S, Stanković S, Cvetković V, Vučić J, Vasić K, Milojević D. Signalni i citokinski uticaj na razvoj masnog tkiva, nastanak gojaznosti i dijabetesa. *Med glasnik* 2012; 46 (17): 45-56.
12. Mlinar B, Marc J, Pfeifer M. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance, Obesity and Metabolic Syndrome. *Biochem Med* 2006; 16: 8-24.
13. Jakovljević D. Povezanost leptinemije, antropometrijskih karakteristika i metaboličkih faktora rizika kod žena različitog nivoa fizičke aktivnosti. Doktorska teza, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2010; 1-162.
14. Shen W, Punyanitia M, Silva AM, Chen J, Gallagher D, Sardinha LB, et al. Sexual dimorphism of adipose tissue distribution across the lifespan: a cross-sectional whole-body magnetic resonance imaging study. *Nutrition and Metabolism* 2009; 6: 17.
15. Pedersen SB, Kristensen K, Hermann PA. Estrogen controls lipolysis by up-regulating α 2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implications for female fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1869-1878.
16. Čepelak I. Slobodni radikali i antioksidansi u: Čvorišćec D, Čepelak I. Medicinska biokemija, Medicinska naklada, Zagreb, 2009; 638-648.
17. Sies H. Oxidative stress: From basic research to clinical application. *Am J Med* 1991; 91(3): S31-S38.
18. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1999.

19. Jones DP. Redefining Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2006; 8(9-10): 1865-1879.
20. Mimić-Oka J, Simić T, Djukanović Lj. Reljić Z, Davicević Z et al. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999; 4: 233-241.
21. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82(1): 47-95.
22. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30 (3): 400-418.
23. Maitt ML, Floyd RA in *Free Radicals: A Practical Approach*. (Punchard NA, Kelly F J, eds.), Oxford University Press, London. 1996; 14: 201–209.
24. Mimic-Oka J. Molekulske osnove oštećenja i zaštite bubrežnih ćelija u akutnom ishemijskom i toksičnom oštećenju. *Novine u nefrologiji* 1996; 1: 9-32.
25. Finaud J, Lac G, Filaire L. Oxidative stress - relationship with exercise and training. *Sports Med* 2006; 36: 327-358.
26. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 2008; 88: 1243–1276.
27. Beutler TM, Eaton DL. Glutathione-S-transferases: amino acid sequence comparison, classification and phylogenetic relationship. *J Environ Sci Heal C* 1992;10:181-203.
28. Hazes PC, Bouchier IA, Beckett GJ. Glutathione-S-transferase in humans in health and disease. *Gut* 1991;32:813-8.
29. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *Journ Clin Invest* 2010; 120 (6): 1791-1799.

30. Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders--facts and controversies 2012; 22(1): 63-75.
31. Kutzing MK, Firestein BL. Altered Uric Acid Levels and Disease States. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2008; 324: 1-7.
32. De Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012; 4:12.
33. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/ nitrosative stress. *Am J Phys* 2007; 293: C584-C596.
34. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides nucleosides Nucleic Acids* 2008; 27 (6): 608-619.
35. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol and Cell Endocrinol* 2010; 316: 129-139.
36. Mohsen I. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rew* 2010; 11: 11-18.
37. Cinti S, Mitchell G. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lip Res* 2005; 46(11): 2347-2355.
38. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Mirandeli Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3117-3132.
39. Manson JE, Bassuk S. The menopause transition and postmenopausal hormone therapy in: Jameson Larry J et al. *Harrison's Endocrinology*. Medical Publishing Division 2006; 11: 225-231.

40. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Relationship and independence of body composition, sex hormones, fat distribution and other cardiovascular risk factors in overweight postmenopausal women. *Int J Obes*. 1993; 17: 459-463.
41. Poehlman ET, Tchernof A. Transferring the menopause: change in energy expenditure and body composition. *Coronary Artery Disease* 1998; 9: 799.
42. Paszkowski T, Kłodnicka M. Hormonalna terapia zastępcza. *Przegl Menopauzalny* 2007; 2: 106-109.
43. Rowe T, Blake J, Belisle S. Canadian Consensus Conference On Menopause, 2006; 1: S13-20.
44. Genazzani A, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol* 2006; 3: 145-150.
45. Toth MJ, Sites CK, Eltabakh GH. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000; 23: 801-806.
46. Rebuffe-Scrive M, Eldh J, Hafstrom LO, Bjontorp P. Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metab* 1986; 35: 792-797.
47. Kotani K, Tokunaga K, Fujioka S, Kobatake T, Keno Y, Yoshida S, et al. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in obese. *Int J Obes*. 1994; 18: 207-212.
48. Cervellati C, Pansini FS, Bonaccorsi G, Pascale G, Bagni B, Castaldini C et al. Body mass index is a major determinant of abdominal fat accumulation in pre-, peri- and post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(6): 413-417.

49. Crawford SL, Casey VA, Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Menopause* 2000; 7: 96-104.
50. Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, Siervogel RM. Aging, body composition, and lifestyle: the Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 405-411.
51. Cordero A, Alegria E. Sex differences and cardiovascular risk. *Heart* 2006; 92: 145-146.
52. Eapen D, Kalra GL, Rifai L, Eapen C, Merchant N, Khan B. Raising HDL cholesterol in women. *Int J Women's Health* 2009; 1: 181-191.
53. Čaparević Z, Kostić N. Ispitivanje uticaja starosti i nastanka menopauze na lipidni status, oksidaciju LDL čestica i C-reaktivnog proteina kod zdravih žena. *Srp Arh Celok Lek.* 2007; 280-285.
54. Assman G, Schulte H. PROCAM Study. Zurich: Panscientia Verlag; 1986; 87-121.
55. Gohlke-Barwolf C. Coronary artery disease: is menopause a risk factor? *Basic Res Cardiol* 2000; 95(1): 177-183.
56. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women-principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-323.
57. Lendheim SR, Buchann TA, Duffy DM, Vijod MA, Kojima T, et al. Comparison of estimated insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1: 150-154.

58. DeNino WF, Tchernof A, Dione IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, et al. Contribution of abdominal obesity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diab Care* 2001; 24: 925-932.
59. Milewicz A, Zatonska K, Demissie M. Serum adiponectin concentration and cardiovascular risk factors in climacteric women. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(2): 68-73.
60. Carr MC. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-2411.
61. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce CRP in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 968-970.
62. Stefanska A, Sypniewskay G, Senterkiewicz L. Inflammatory Markers and Cardiovascular risk in Healthy Polish Women across the Menopausal Transition. *Clin Chem* 2005; 51: 1893-1895.
63. Warolin J, Coenen KR, Kantor JL, Whitaker LE, Wang L, Acra SA, et al. The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy Black and White American youth. *Pediatr Obes* 2014; 9(1): 43-52.
64. Tran B, Oliver S, Rosa J, Galassetti P. Aspects of inflammation and oxidative stress in pediatric obesity and type 1 diabetes: An overview of ten years of studies. *Exp Diabetes Res* 2012, 2012: 683680.
65. Pou KM, Massaro JM, Hoffman U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Volumes are cross-sectionally related to Markers of Inflammation and Oxidative Stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116 (11): 1234-1241.

66. Crist BL, Alekel DL, Ritland LM, Hanson LN, Genschel U, Reddy MB. Association of Oxidative Stress, Iron, and Centralized Fat Mass in Healthy Postmenopausal Women. *J Women's Health* 2009; 6(18): 795-801.
67. D'Archivio M, Annuzzi G, Vari R, Filesi C, Giacco R, Scazzocchio B, et al. Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 70–78.
68. Keaney JF, Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 434–439.
69. Aslan M, Horoz M, Sabuncu T, Celik H, Selek S. Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121: 181–186.
70. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Boehm D, Berdowska I, Zielinski B, Noczynska A. Advanced oxidation protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight reduction. *Clin Biochem* 2008; 41: 943–949.
71. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Murria-Estal R, Tortajada-Girbés M, Simó-Jordá R, Alonso-Iglesias E. Elevated advanced oxidation protein products (AOPPs) indicate metabolic risk in severely obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 237–243.
72. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem* 2012; 68: 701–711.
73. Kim M, Paik JK, Kang R, Kim SY, Lee SH, Lee JH. Increased oxidative stress in normal-weight postmenopausal women with metabolic syndrome compared with metabolically healthy overweight/obese individuals. *Metab* 2013; 62(4): 554-560.

74. Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Peña-Orihuela P, Perez-Martinez P, Fuentes F, Marin C, et al. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. *Exp Molec Med* 2013; 45(6), e28.
75. Hermsdorff HH, Barbosa KB, Volp AC, Puchau B, Bressan J, Zulet MA, et al. Gender-specific relationships between plasma oxidized low-density lipoprotein cholesterol, total antioxidant capacity, and central adiposity indicators. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21(7): 884-891.
76. Kanaya AM, Wassel CL, Stoddard PJ, Harris TB, Cummings SR, Kritchevsky SB. F2-isoprostanes and adiposity in older adults. *Obesity* 2011; 19: 861–867.
77. Nikolaidis MG, Kerksick CM, Lamprecht M, McAnulty SR. Redox biology of exercise: an integrative and comparative consideration of some overlooked issues. *J Exp Biol.* 2012 215: 1615-1625.
78. Gutierrez-Lopez L, Garcia-Sanchez JR, Rincon-Viquez Mde J, Lara-Padilla E, Sierra-Vargas MP, Olivares-Corichi IM. Hypocaloric diet and regular moderate aerobic exercise is an effective strategy to reduce anthropometric parameters and oxidative stress in obese patients. *Obes Facts* 2012; 5: 12–22.
79. Brown LA, Kerr CJ, Whiting P, Finer N, McEneny J, Ashton T. Oxidant stress in healthy normal-weight, overweight, and obese individuals. *Obesity* 2009; 17: 460-466.
80. Sfar S, Boussoffara R, Tahar Sfar M, Kerkeniet A. Antioxidant enzymes activities in obese Tunisian children. *Nutr Journ* 2013; 12:18
81. Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Bujisić N. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 156–163.

82. Viroonudomphol D, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, Phonrat B, Supawan V, Vudhivai N. Erythrocyte antioxidant enzymes and blood pressure in relation to overweight and obese Thai in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31: 325–334.
83. Mittal PC, Kant R. Correlation of increased oxidative stress to body weight in disease-free post menopausal women. *Clin Biochem* 2009; 42 (10–11): 1007–1011.
84. Olivares-Corichi IM, Viquez MJ, Gutierrez-Lopez L, Ceballos-Reyes GM, and Garcia-Sanchez JR. Oxidative stress present in the blood from obese patients modifies the structure and function of insulin. *Horm Metab Res* 2011; 43: 748-753.
85. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Plasma interleukin-6 levels, glutathione peroxidase and isoprostane in obese women before and after weight loss. Association with cardiovascular risk factors. *Hormones* 2006; 5: 192–199.
86. Tinahones FJ, Murri-Pierri M, Garrido-Sánchez L, García-Almeida JM, García-Serrano S, García-Arnés J. Oxidative stress in severely obese persons is greater in those with insulin resistance. *Obesity* 2009; 17: 240–246.
87. Calzada Mendoza CC, Jiménez Zamarripa CA. Menopause Induces Oxidative Stress. *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants*, Dr. Jose Antonio Morales-Gonzalez (Ed.), InTech 2013; 289-316.
88. Kumawat M, Sharma TK, Singh N, Ghalaut VS, Vardey SK, Sinha M, Kaushik GG. Study of changes in antioxidant enzymes status in diabetic post menopausal group of women suffering from cardiovascular complications. *Clin Lab* 2012; 58 (3-4): 203-207.
89. Bellanti F, Matteo M, Rollo T, De Rosario F, Greco P, Vendemaile G, et al. Sex hormones modulate circulating autooxidant enzymes: Impact of estrogen therapy. *Redox Biol* 2013; 1: 340–346.

90. Doshi SB, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. *Journal of Mid-life Health*. 2013; 4(3): 140-146.
91. Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, Pino LD, Costa MP, Marchese G. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas* 2006; 53(1): 77-82.
92. Sánchez RMA, Zacarías FM, Arronte RA, Correa ME, Mendoza Núñez VM, et al. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause* 2012; 19(3): 361-367.
93. Victorino VJ, Panis C, Campos FC, Cayres RC, Colado-Simão AN, Oliveira SR, et al. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. *Studio controversial. Age (Dordrecht Netherlands)* 2012; PMID: 22645022.
94. Cervellati C, Pansini FS, Bonaccorsi G, Bergamini CM, Patella A, Casali F, et al. Estradiol levels and oxidative balance in a population of pre-, peri-, and post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27(12): 1028-1032.
95. Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, Romani A, Fila E, Castaldini C, et al. Accumulation of central fat correlates with an adverse oxidative balance in non-obese postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(12): 1063-1066.
96. Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, Romani A, Fila E, Castaldini MC et al. Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal osteoporosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 569563.
97. Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Serter M. Antioxidant status in patients with osteoporosis: a controlled study. *Joint Bone Spine* 2009; 76(5), 514-518.

98. Mlakar SJ, Osredkar J, Prezelj J, Marc J. Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: A genetic association analysis. *Menopause* 2012; 19: 368-376.
99. International Diabetes Federation- IDF. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Brussels: IDF, 2005.
100. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013; 36 (Suppl 1): S11-S66.
101. Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, Stoohs RA. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 1302–1306.
102. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752–1761.
103. Lee H, Lee YJ, Choi H, Ko EH, Kim JW. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol. Chem* 2009; 284: 10601–10609.
104. Higuchi M, Dusting GJ, Peshavariya H, Jiang F, Hsiao ST, Chan, EC, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and forkhead box o1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 878–888.
105. Horvath TL, Andrews ZB, Diano S. Fuel utilization by hypothalamic neurons: Roles for ROS. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 78–87.

106. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1159–1164.
107. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem* 2002; 35:627–631.
108. Koboyasi R, Akamine EH, Davel AP, Rodrigues MA, Cavalho CR, Rossoni LV: Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. *J Hypertens* 2010; 28(10): 2111–2119.
109. Nakao C, Ookawara T, Sato Y, et al: Extracellular superoxide dismutase in tissues from obese (ob/ob) mice. *Free Radical Res* 2000, 33(3):229–241.
110. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci* 2013; 14(5): 10497-10538.
111. Chrysoshoou, C. Panagiotakos, D.B. Pitsavos, C. et al. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: The ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 590–597.
112. El- Wakkad A, El –Morsi Hassan N, Sibaii H, El–Zayat SR. What is common between overweight and obese adolescent girls regarding oxidative stress and inflammation markers? *J Appl Sci Res* 2013; 9(8): 4975-498.
113. Amirkhizi F, Siassi F, Djalali M, Foroushani AR. Assessment of antioxidant enzyme activities in erythrocytes of pre-hypertensive and hypertensive women. *J Res Med Sci.* 2010; 15(5): 270–278.
114. Amirkhizi F, Siassi F, Minaie S, Djalali M, Foroushani AR, Chamari M. Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women? *ARYA Atheroscler J* 2007, 2(4): 189- 192.

115. Randolph JF Jr, Sowers M, Gold EB, Mohr BA, Luborsky J, Santoro N, et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1516–1522.
116. De Pergola G, Maldera S, Tartagni M, Pannacciulli N, Loverro G, Giorgino R. Inhibitory effect of obesity on gonadotropin, estradiol, and inhibin B levels in fertile women. *Obesity* 2006; 14: 1954–1960.
117. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *Journ Biol Chem* 2013; 288: 27138-27149.
118. Robles-Cervantes JA, Ramos-Zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Valencia-Sandoval C, Torres-Chavez A, et al. Relationship between Serum Concentration of Uric Acid and Insulin Secretion among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern J Endocrinol* 2011; 2011: 107904.
119. Maruhashi T, Nakashima A, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, et al. Hyperuricemia is independently associated with endothelial dysfunction in postmenopausal women but not in premenopausal women. *BMJ Open* 2013; 3: e003659.
120. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2010; 28(6): 1234-1242.
121. Vitek L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. *Fron. Pharmacol* 2012; 3: 1-7.
122. Kwon KM, Kam JH, Kim MY, Chung CH, Kim JK, Linton JA, et al. Inverse association between total bilirubin and metabolic syndrome in rural Korean women. *J Womens Health* 2011; 20: 963–969.

123. Jenko-Pražnikar Z, Petelin A, Jurdana M, Žiberna L. Serum bilirubin levels are lower in overweight asymptomatic middle-aged adults: An early indicator of metabolic syndrome? *Metabolism* 2013; 62 (7): 976-985.
124. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem* 2009; 55: 1932-1943.
125. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416-1421.
126. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1944-1947.
127. Hoke M, Pernicka E, Niessner A, Goliash G, Amighi J, Koppensteiner R, et al. Renal function and long-term mortality in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2012; 107: 150-157.
128. Muntner P, Vupputuri S, Coresh J, Uribarri J, Fox CS. Metabolic abnormalities are present in adults with elevated serum cystatin C. *Kidney Int* 2009; 76(1): 81-88.
129. Naour N, Fellahi S, Renucci JF, Poitou C, Rouault C, Basdevant A, et al. Potential Contribution of Adipose Tissue to Elevated Serum Cystatin C in Human Obesity. *Obesity* 2009; 17: 2121-2126.
130. Surendar J, Indulekha K, Aravindhana V, Ganesan A, Mohan V. Association of Cystatin-C with Metabolic Syndrome in Normal Glucose-Tolerant Subjects (CURES-97). *Diabet Technol Ther* 2010; 12: 907-912.

131. Lee SH, Park SA, Ko SH, Yim HW, Ahn YB, Yoon KH, et al. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 2010; 59(2): 241-246.
132. Gozashti MH, Gholamhosseinian A, Musavi F, Mashrouteh M. Relationship between serum cystatin C and polycystic ovary syndrome. *Iran J Reprod Med* 2013; 11(1): 71-76.
133. Sahakyan K, Lee KE, Shankar A, Klein R. Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011; 54: 1335-1340.
134. Reutens AT, Bonnet F, Lantieri O, Roussel R, Balkau B. The association between cystatin C and incident type 2 diabetes is related to central adiposity. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1820-1829.
135. Naour N, Rouault C, Fellahi S, Lavoie ME, Poitou C, Keophiphath M, et al. Cathepsins in Human Obesity: Changes in Energy Balance Predominantly Affect Cathepsin S in Adipose Tissue and in Circulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (4): 1681-1688.
136. Schuck O, Teplan V, Stollova M, Skibova J. Estimation of glomerular filtration rate in obese patients with chronic renal impairment based on serum cystatin C levels. *Clin Nephrol* 2004; 62: 92-96.
137. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 167-174.
138. Young JA, Hwang SJ, Sarnak MJ, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, et al. Association of visceral and subcutaneous adiposity with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (6): 1786-1791.
139. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 214-250.

140. Tesouro M, Canale MP, Rodia G, Di Daniele N, Lauro D, Scuteri A, et al. Metabolic syndrome, Chronic Kidney, and Cardiovascular Diseases: Role of Adipokines. *Card Res Pract* 2011; 653182: 1-11.
141. Wolf G. Serum retinol-binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev.* 2007; 65(5): 251-256.
142. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects. *N Engl J Med* 2006; 354: 2552-2563.
143. Chavez AO, Colleta DK, Kamath S, Cromack DT, Monroy A, Folli F, et al. Retinol-binding protein 4 is associated with impaired glucose tolerance but not with whole body or hepatic insulin resistance in Mexican Americans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E758-E764.
144. Budhitresna AAG, Suastika K, Budhiarta AAG, Anwar Santoso A. High Plasma Retinol-Binding Protein 4 Levels as Risk Factor of Type 2 Diabetes Mellitus in Abdominal Obesity. *J Asian Fed Endocrine Society.* 2013; 28(2): 129-133.
145. Chan TF, Tsai YC, Chiu PR, Chen YL, Lee CH, and Tsai EM. Serum retinol-binding protein 4 levels in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010; 93(3): 869-873.
146. Comucci EB, Vasques ACJ, Geloneze B, Calixto AR, Pareja JC, Tambascia MA. Serum levels of retinol binding protein 4 in women with different levels of adiposity and glucose tolerance. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58(7): 709-714.
147. Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Bohnke J, Luft FC, et al. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes* 2006; 55(10): 2805–2810.

148. Junjun W, Jia W, Jiayi S, Dongmei N, Yonghui S, Fang Z, et al.. Associations of RBP4 with lipid metabolism and renal function in diabetes mellitus. *Eur J Lipid Sci Technol* 2013; 115: 831–837.
149. Murata M, Saito T, Otani T, Sasaki M, Ikoma A, Toyoshima H, et al. An increase in serum retinol-binding protein 4 in the type 2 diabetic subjects with nephropathy. *Endocr J* 2009; 56(2): 287-294.
150. Kadoglou NPE, Lambadiari V, Gastounioti A, Gkekas C, Giannakopoulos TG, Koulia K, et al. The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability. *Atherosclerosis*. 2014; 235(2): 606-612.
151. Liu Y, Wang D, Li D, Sun R, and Xia M. Associations of retinol-binding protein 4 with oxidative stress, inflammatory markers, and metabolic syndrome in a middle-aged and elderly Chinese population. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014, 6:25.
152. Choi KM, Yannakoulia M, Park MS, Cho GJ, Kim JH, Lee SH, Hwang TG, Yang SJ, Kim TN, Yoo HJ, Baik SH, Kim SM, Mantzoros CS. Serum adipocyte fatty acid-binding protein, retinol-binding protein 4, and adiponectin concentrations in relation to the development of the metabolic syndrome in Korean boys: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2011; 9: 19-26.
153. Lee JW, Im JA, Lee HR, Shim JY, Youn BS, Lee DC. Visceral Adiposity Is Associated with Serum Retinol Binding Protein-4 Levels in Healthy Women. *Obesity* 2007; 15: 2225-2232.
154. Broch M, Gómez JM, Auguet MT, Vilarrasa N, Pastor R, Elio I, et al. Association of retinol-binding protein-4 (RBP4) with lipid parameters in obese women. *Obes Surg* 2010; 20(9): 1258-1264.

155. Huang G, Wang D, Khan UI, Zeb I, Manson JE, Miller V, et al. Associations between retinol-binding protein 4 and cardiometabolic risk factors and subclinical atherosclerosis in recently postmenopausal women: cross-sectional analyses from the KEEPS study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 52.
156. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Schleicher E. High Circulating Retinol-Binding Protein 4 Is Associated With Elevated Liver Fat but Not With Total, Subcutaneous, Visceral, or Intramyocellular fat in Humans. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1173-1178.
157. Flehmig G, Scholz M, Klötting N, Fasshauer M, Tönjes A, Stumvoll M, et al. Identification of Adipokine Clusters Related to Parameters of Fat Mass, Insulin Sensitivity and Inflammation. *PLoS ONE* 2014; 9(6): e99785.
158. Lapice E, Maione S, Patti L, Cipriano P, Rivellese AA, Riccardi G, et al. Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people. *Am Diabetes Association* 2009; 83: 416-420.
159. Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA* 2006; 295: 1412-1419.
160. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 564-569.
161. Ridker PM, Cook NR, et al. C-reactive protein the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3): 391-397.
162. Hak AE, Stehouwer CD, Blots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1986-1991.

163. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106: 2908-2912.
164. Singh Ahi R, Sharma A. C-Reactive Protein and Glycosylated Haemoglobin levels in Type II Diabetes Mellitus. *J Pharm Biomed Sci* 2014; 4(3): 222-225.
165. Marques-Vidal P, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, et al. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (CoLaus study). *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2013; 78: 232-241.
166. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.
167. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, Bandinelli S, Corsi AM, Giallauria F, et al. SHBG, Sex Hormones, and Inflammatory Markers in Older Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4):1053–1059.
168. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Izabela Lipinska, et al. Association of Fibrinogen With Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000; 102: 1634-1638.
169. Perry CD, Lee Alekel D, Ritland LM, Bhupathiraju SN, Stewart JW, Hanson LN et al. Centrally Located Body Fat is Related to Inflammatory Markers in Healthy Postmenopausal Women. *Menopause* 2008; 15(4): 619-627.
170. Kabat GC, Heo M, Allison MA, Hou L, Nassir R, Zaslavsky O, et al. Association of anthropometric measures and hemostatic factors in postmenopausal women: A longitudinal study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(10): 1120–1127.

171. Canonico M, Brailly-Tabard S, Gaussem P, Setiao J, Rouaud O, Ryan J, et al. Endogenous oestradiol as a positive correlate of plasma fibrinogen among older postmenopausal women: a population-based study (the Three-City cohort study). *Clin Endocrinol* 2012; 77(6): 905–910.
172. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, et al. Leukocyte Count as a Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in Postmenopausal Women The Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 500-508.
173. Johannsen NM, Swift DL, Johnson WD, Dixit VD, Earnest CP, et al. Effect of Different Doses of Aerobic Exercise on Total White Blood Cell (WBC) and WBC Subfraction Number in Postmenopausal Women: Results from DREW. *PLoS ONE* 2012; 7(2): e31319.
174. Womack J, Tien PC, Feldman J, et al. Obesity and immune cell counts in women. *Metabolism* 2007; 56: 998–1004.
175. Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, Chung FM, Chang DM, Chen MP, et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(2): 111-118.
176. Lao XQ, Thomas GN, Jiang C, Zhang W, Adab P, Lam TH, et al. White blood cell count and the metabolic syndrome in older Chinese: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Atherosclerosis* 2008; 201(2): 418-424.
177. Simpson ER. 2003. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 86: 225–230.
178. Simoncig-Netjasov A, Vujović S, Ivoić M, Tančić-Gajić M, Marina Lj, Barać M, et al. Relationships between Obesity, Lipids and Fasting Glucose in the Menopause. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141(1-2): 41-47.

179. Malacara J, Fajardo M, Nava L. Gonadotropins at menopause: the influence of obesity, insulin resistance, and estrogens. *Steroids*. 2001; 66: 559-567.
180. Weinberg ME, Manson JE, Buring JE, Cook NR, Seely EW, Ridker PM, et al. Low sex hormone-binding globulin is associated with the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism* 2006; 55(11): 1473-1480.
181. Tchernof A, Toth MJ, Poehlman ET. Sex hormone binding globulin levels in middle-aged premenopausal women Associations with visceral obesity and metabolic profile. *Diabetes Care* 1999; 22: 1875–1881.
182. Pugeat M, Moulin P, Cousin P, et al. Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995; 53: 567–572.
183. Hajamor S, Després J, Couillard C, et al. Relationship between sex hormone-binding globulin levels and features of the metabolic syndrome. *Metab* 2003; 52: 724–730.

POPIS OZNAKA I SKRAĆENICA

KSR-kiseonični slobodni radikali;

MDA-malondialdehid;

GPx-glutation peroksidaza;

SOD-superoksid-dizmutaza;

CAT-katalaza;

MK-mokraćna kiselina;

RBP4-retinol-vezujući protein 4;

hsCRP-visokosenzitivni C-reaktivni protein;

IL-6-interleukin 6;

TNF- α -faktor nekroze tumora-alfa;

MCP1-monocitni hemoatraktantni protein 1;

PAI-1-inhibitor aktivatora plazminogena 1;

eGFR-procenjena veličina glomerularne filtracije;

FSH-folikulostimulirajući hormon;

LH-luteinizirajući hormon;

SHBG-globulin koji vezuje polne hormone;

OGTT-test-oralni test tolerancije glukoze;

IR-insulinska rezistencija;

HOMA-IR-surogat marker insulinske rezistencije;

HDL-holesterol- koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine;

LDL-holesterol- koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine;

ITM-indeks telesne mase;

OS-obim struka;

TM-telesna masa;

TV-telesna visina;

SMT-supkutano masno tkivo;

VMT-visceralno masno tkivo;

MetS-metabolički sindrom;

SMK-slobodne masne kiseline;

KVB-kardiovaskularne bolesti.

BIOGRAFIJA

Aleksandra Klisić je rođena 26.10.1977. godine u Podgorici. Osnovnu školu i gimnaziju je završila u Podgorici. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala školske 1996/97. godine, gde je i diplomirala 15.10.2004. godine, sa prosečnom ocenom 9,06 (devet, nula šest). Stručni ispit je položila u Beogradu 2005. godine i od tada je zaposlena u JZU Dom Zdravlja u Podgorici.

Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, školske 2004/05. godine je upisala magistarske studije iz oblasti Ishrana. Za potrebe svoje radne ustanove, školske 2008/09. godine je započela specijalizaciju iz Kliničke biohemije, na istom Univerzitetu.

Specijalistički ispit iz Kliničke biohemije je položila 27.10.2011. godine, sa odličnom ocenom. Magistarsku tezu pod nazivom „Korelacija serumskih vrednosti C-reaktivnog proteina, antropometrijskih i lipidnih parametara kod gojaznih žena u postmenopauzi“ odbranila je 13.12. 2011. godine.

Govori engleski jezik.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a: **Aleksandra Klisić**

broj upisa

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**POVEZANOST OKSIDATIVNOG STRESA I STEPENA INFLAMACIJE SA
KARDIOVASKULARNIM FAKTORIMA RIZIKA U POPULACIJI GOJAZNIH ŽENA
U POSTMENOPAUI**

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05.03.2014. godine

Aleksandra Klisić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **Aleksandra Klisić**

Broj upisa

Studijski program

Naslov rada **POVEZANOST OKSIDATIVNOG STRESA I STEPENA INFLAMACIJE
SA KARDIOVASKULARNIM FAKTORIMA RIZIKA U POPULACIJI GOJAZNIH
ŽENA U POSTMENOPAUZI**

Mentor: Doc.dr Marija Matić

Komentor: Prof.dr Nadja Vasiljević

Potpisani: Aleksandra Klisić

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05.03.2014. godine

Aleksandra Klisić

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

**POVEZANOST OKSIDATIVNOG STRESA I STEPENA INFLAMACIJE SA
KARDIOVASKULARNIM FAKTORIMA RIZIKA U POPULACIJI GOJAZNIH ŽENA
U POSTMENOPAUZI**

koja je moje autorsko delo.

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

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

1. Autorstvo

☒ 2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05.03.2014. godine

Alexandra Kljanc