



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
ДОКТОРСКЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ КЛИНИЧКЕ МЕДИЦИНЕ

**АНАЛИЗА ОДНОСА СТЕПЕНА УХРАЊЕНОСТИ СА
МАРКЕРИМА ИНФЛАМАЦИЈЕ И ОКСИДАТИВНОГ СТРЕСА У
МАСНОМ ТКИВУ ДОЈКЕ КОД ЖЕНА У РЕПРОДУКТИВНОМ
ПЕРИОДУ ОБОЛЕЛИХ ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ**

- ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА -

Ментори:

проф. др Биљана Срдић Галић
проф. др Бато Кораћ

Кандидат:

Мирјана Р. Удицки

Нови Сад, 2018. године

Универзитет у Новом Саду
Медицински факултет

Кључна документацијска информација

Редни број: РБР	
Идентификациони број: ИБР	
Тип документације: ТД	Монографска документација
Тип записа: ТЗ	Текстуални штампани материјал
Врста рада (дипл., маг., докт.): ВР	Докторска дисертација
Име и презиме аутора: АУ	Мирјана Удицки
Ментор (титула, име, презиме, звање): МН	Проф. др Биљана Срдић Галић Проф. др Бато Кораћ
Наслов рада: НР	Анализа односа степена ухрањености са маркерима инфламације и оксидативног стреса у масном ткиву дојке код жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке
Језик публикације: ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода: ЈИ	Српски / енглески
Земља публикавања: ЗП	Република Србија
Уже географско подручје: УГП	АП Војводина
Година: ГО	2018.
Издавач: ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса: МА	Медицински факултет Завод за анатомију Хајдук Вељкова 3 Нови Сад

Физички опис рада: ФО	8 поглавља / 168 страница / 7 слика / 24 табеле / 31 графикон / 447 референце
Научна област: НО	Медицина
Научна дисциплина: НД	Анатомија, Ендокринологија, Адипобиологија, Антропологија
Предметна одредница, кључне речи: ПО	неоплазме дојке; карцином; пременопауза; гојазност; масно ткиво; инфламација; оксидативни стрес
УДК	611.018.2:616-008-091.8 618.19-006.03/.04:613.25]-055.2
Чува се: ЧУ	Библиотека Медицинског факултета Хајдук Вељкова 3, 21000 Нови Сад, Србија
Важна напомена: ВН	
Извод: ИЗ	<p>Познато је да гојазност представља фактор ризика за развој карцинома дојке након менопаузе, док су подаци који се односе на репродуктивни периоду опречни. Познато је да је масно ткиво гојазних подложно хроничној инфламацији ниског степена и развоју оксидативног стреса. Ове промене су знатно боље испитане у висцералном масном ткиву у контексту развоја кардиометаболичких компликација, док је њихова улога у карциногенези мање позната. Циљ истраживања била је анализа масе и дистрибуције масног ткива пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке, као и показатеља инфламаторних промена и оксидативног стреса у масном ткиву дојке у односу на степен ухрањености. Истраживањем је обухваћено 50 пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке, 97 жена са бенигним променама у дојци и 209 здравих жена различитог степена ухрањености. Резултати нашег испитивања показали су да жене оболеле од карцинома дојке, посебно оне које су нормално ухрањене, имају већу склоност ка централној депозицији масног ткива. Уочена је значајно већа активност и експресија антиоксидативних ензима, како у</p>

	<p>жлезданом, тако и у масном ткиву дојке код жена оболелих од карцинома дојке у односу на контролну групу жена са бенигним променама, док је у односу на степен ухрањености примећена статистички значајно већа активност и експресија параметара редокс регулације код нормално ухрањених жена. Са друге стране, наши резултати не показују значајне разлике у степену експресије инфламаторних маркера TNFα и IL-6 у масном и жлезданом ткиву у односу на степен ухрањености, нити у односу на тип промена у дојци. Присуство макрофага класе M1 уочено је само у масном ткиву, док је присуство макрофага класе M2 детектовано у масном и жлезданом ткиву код жена са бенигним променама. Резултати анализе степена пролиферације туморских ћелија (ki67) нису показали статистички значајне разлике у односу на степен ухрањености, нити у односу на начин дистрибуције масног ткива. Није запажена разлика у степену апоптозе међу испитиваним групама. Добијени резултати указују на повезаност централне депозиције масног ткива и карцинома дојке, корелацију промена у масном и туморском ткиву, као и на разлике у антиоксидативном одговору код жена различитог степена ухрањености.</p>
Датум прихватања теме од стране Сената: ДП	29. 05. 2014.
Датум одбране: ДО	
Чланови комисије: (име и презиме / титула / звање / назив организације / статус) КО	председник: члан: члан:

University of Novi Sad
Medical Faculty
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Mirjana Udicki
Mentor: MN	Prof. Dr. Biljana Srdić Galić Prof. Dr. Bato Korać
Title: TI	Analysis of relationship between nutrition level and markers of inflammation and oxidative stress in breast adipose tissue of premenopausal women with breast cancer
Language of text: LT	Serbian (cyrilic)
Language of abstract: LA	English / Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Province of Vojvodina
Publication year: PY	2018
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Medical faculty Department of Anatomy Hajduk Veljkova 3 Novi Sad

Physical description: PD	8 chapters / 168 pages / 7 pictures / 24 tables / 31 figures / 447 references
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Anatomy, Endocrinology, Adipobiology, Anthropology
Subject, Key words SKW	Breast Neoplasms; Carcinoma; Premenopause; Obesity; Adipose Tissue; Inflammation; Oxidative Stress
UC	611.018.2:616-008-091.8 618.19-006.03/.04:613.25]-055.2
Holding data: HD	Library of Medical faculty Novi Sad Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	
Abstract: AB	<p>It is well known that obesity is a risk factor for breast cancer development in postmenopausal women while the data referring to premenopausal women are inconsistent. It is well documented that adipose tissue in obesity is susceptible to the development of low grade chronic inflammation and oxidative stress. These changes are more studied in visceral adipose tissue related to cardiometabolic complications, while their roles in carcinogenesis is less established. The aim of the study was to analyse the body weight and adipose tissue distribution in premenopausal women with breast cancer as well as markers of inflammation and oxidative stress regarding to nutrition level. The study included 50 premenopausal women with breast cancer, 97 women with benign breast diseases and 209 healthy women of different nutrition level. The results of our study showed higher tendency of women with breast cancer, especially normal-weight, toward central fat deposition. Comparing to women with benign breast diseases, women with breast cancer had significantly higher activity and expression of antioxidant enzymes in both adipose and glandular breast tissue, while in relationship to</p>

	<p>nutrition level normal-weight women showed statistically significantly higher activity and expression of these enzymes. On the other hand, our results did not show significant differences in inflammatory markers TNFα and IL-6 in adipose and glandular breast tissue in relationship to nutrition level nor to the type of breast changes. The presence of <i>M1</i> macrophages was noted only in adipose tissue, while <i>M2</i> macrophages appeared in both adipose and glandular breast tissue of women with benign breast changes. Cell proliferation level (ki67) did not statistically differ between women of different nutrition level or adipose tissue distribution. No difference between apoptosis level was found among examined groups. These results indicate to the association between adipose tissue central deposition and breast cancer, correlation of changes in adipose and tumor tissue, as well as to the various antioxidative response related to nutrition level.</p>
<p>Accepted on Senate on: AS</p>	<p>29th of May 2014.</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member:</p>

ЗАХВАЛНИЦА

Највећу захвалност дугујем својим драгим менторима проф. др Биљани Срдић Галић и проф. др Бати Кораћу који су ми указали поверење, пружили несебичну помоћ и подршку у изради ове дисертације и омогућили да се ово велико истраживање реализује. Огромно хвала им за изузетну помоћ и време посвећено овој докторској дисертацији.

Посебно се захваљујем проф. др Александри Кораћ са Биолошког факултета у Београду као и др Александри Јанковић са Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић" у Београду без којих обрада прикупљених препарата не би била могућа.

Ништа мању захвалност дугујем и колегама са Клинике за оперативну онкологију као и Службе за патолошко-анатомску и лабораторијску дијагностику који су му пружили огромну помоћ приликом прикупљања материјала.

Велико хвала и колегама са Завода за анатомију на подршци и помоћи.

Изузетну захвалност дугујем и својим родитељима, Ристи и Љиљани, као и сестри Сањи на великој подршци током свог целокупног школовања.

Захваљујем се и свом супругу Далибору, ћеркама Сари и Дуњи, на огромном стрљењу, разумевању и помоћи.

Мирјана Удицки

Садржај:

1. УВОД	1
1.1. Гојазност – епидемиолошки подаци	1
1.2. Гојазност - дефиниција, етиологија и компликације.....	2
1.3. Дисфункција масног ткива у гојазности.....	5
1.3.1. Хипоксија и инфламација у масном ткиву гојазних особа.....	8
1.4. Гојазност и оксидативни стрес	11
1.5. Гојазност и карцином дојке	16
1.5.1. Карцином дојке – епидемиолошки подаци	17
1.5.2. Фактори ризика за развој карцинома дојке	18
1.5.2.1. Гојазност као фактор ризика за развој карцинома дојке.....	19
1.5.2.1.1. Гојазност и карцином дојке у постменопаузалном периоду	20
1.5.2.1.2. Гојазност и карцином дојке у пременопаузалном периоду	21
1.5.3. Грађа дојке.....	23
1.5.4. Масно ткиво дојке и карциногенеза.....	25
1.5.4.1. Дисфункционално масно ткиво у гојазности и карцином дојке	28
1.5.5. Карцином дојке и оксидативни стрес	34
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА	38
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	39
3.1. Антропометријска мерења	42
3.2. Анализа телесне композиције.....	46
3.3. Узимање узорка масног и туморског ткива и њихова обрада	46
3.3.1. Припрема ткива за одређивање активности ензима	47
3.3.2. Одређивање количине протеина.....	47
3.3.3. Одређивање активности антиоксидативних ензима и нивоа глутатиона	47
3.3.3.1. Активност супероксид дисмутазе	48
3.3.3.2. Активност каталазе	48
3.3.3.3. Активност глутатион пероксидазе	48
3.3.3.4. Активност глутатион редуктазе	49
3.3.3.5. Активност тиоредоксин редуктазе	49

3.3.3.6. Ниво укупног глутатиона.....	49
3.3.4. Припрема ткива за <i>Western blot</i>	49
3.3.5. Електрофореза протеина	50
3.3.6. Трансфер протеина са <i>SDS</i> -полиакридамидног гела на <i>PVDF</i> мембрану и имунолошка детекција имобилизованих протеина (<i>Western blot</i>)	50
3.3.7. Детекција протеина након <i>Western blot</i> -а	51
3.3.8. Квантификација резултата добијених <i>Western blot</i>	51
3.3.9. Статистичка обрада података	52
4. РЕЗУЛТАТИ	53
4.1. Анализа масе и дистрибуције масног ткива испитаница	53
4.1.1. Анализа масе и дистрибуције масног ткива испитаница у односу на степен ухрањености	60
4.2. Активност параметара редокс регулације у масном ткиву дојке жена у односу на степен ухрањености и тип промена.....	76
4.3. Активност параметара редокс регулације у ткиву млечне жлезде жена у односу на степен ухрањености и тип промена.....	81
4.4. Анализа експресије параметара редокс регулације у масном ткиву дојке у односу на степен ухрањености и тип промена	86
4.5. Анализа експресије параметара редокс регулације у ткиву млечне жлезде у односу на степен ухрањености и тип промена.....	90
4.6. Анализа степена експресије инфламаторних маркера у масном и жлезданом ткиву дојке у односу на степен ухрањености и тип промена.....	95
4.7. Анализа степена макрофагне инфилтрације масног и жлезданог ткива дојке у односу на степен ухрањености и тип промена.....	99
4.8. Анализа степена пролиферације туморских ћелија у односу на степен ухрањености	101
4.9. Анализа степена пролиферације туморских ћелија у односу на вредност обима струка.....	102
4.10. Анализа степена апоптозе масног и туморског ткива у односу на степен ухрањености	102
5. ДИСКУСИЈА	103

5.1. Показатељи величине и дистрибуције масног ткива код жена са карциномом дојке.....	104
5.2. Репродуктивне карактеристике жена са карциномом дојке	108
5.3. Параметри редокс регулације у масном и туморском ткиву код нормално ухрањених и гојазних жена оболелих од карцинома дојке.....	109
5.4. Показатељи инфламације у масном и туморском ткиву код нормално ухрањених и гојазних жена оболелих од карцинома дојке.....	115
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	121
7. ЛИТЕРАТУРА.....	125
8. СПИСАК СКРАЋЕНИЦА.....	167

1. УВОД

Гојазност се данас сматра озбиљним здравственим проблемом због високе учесталости, али и повезаности са многобројним компликацијама као што су кардиоваскуларна обољења, метаболички поремећаји, али и малигне болести. У гојазности долази до увећања масног ткива праћеног хипоксичним и инфламаторним променама које се одражавају на његову секреторну и метаболичку функцију и доприносе развоју оксидативног стреса. Поменуте промене у масном ткиву могу да буду укључене и у процес карциногенезе, што масно ткиво чини погодном микросредином у којој се развија тумор.

Гојазност представља један од фактора ризика за развој карцинома дојке, нарочито у постменопаузалном периоду. Њена улога у развоју карцинома дојке пре менопаузе је донекле контраверзна јер јој се, с једне стране, приписује протективна улога, док се, са друге стране, окривљује за карциногенезу. Претпоставља се да важну улогу у развоју карцинома дојке пре менопаузе имају централна гојазност и инсулинска резистенција. Отворено је питање каква је природа интеракције масног и туморског ткива у пременопаузалном периоду и у којој мери инфламација и оксидативни стрес у масном ткиву дојке доприносе развоју карцинома.

1.1. Гојазност – епидемиолошки подаци

Гојазност представља један од најзначајних здравствених проблема данашњице с обзиром на велику учесталост, како у развијеним земљама тако и у земљама у развоју, и повезаност са различитим кардиоваскуларним и метаболичким поремећајима, па чак и одређеним малигнитетима. Пораст преваленције гојазности данас представља последицу снажног економског развоја, индустријализације, урбанизације, промене начина живота и исхране у претходних 30 година (1). У прилог овоме говори и податак да се у Великој Британији у последње три деценије број гојазних увећао више од четири пута - 25% популације одраслих особа ове земље је гојазно (2). У САД, где је преваленција гојазности виша у односу на европске земље, чак је 71% мушкараца и 62% жена прекомерно ухрањено или гојазно (3). Процењује се да би, уколико се овај тренд настави, до 2030. године 38% светске одрасле популације могло бити прекомерно ухрањено и

још 20% гојазно (4). Када се говори о учесталости гојазности у Србији преваленција прекомерне ухрањености и гојазности износи 53,9%; 43% мушкараца и 31% жена је прекомерно ухрањено, а 14% мушкараца и 20% жена је гојазно (5).

1.2. Гојазност - дефиниција, етиологија и компликације

Гојазност је обољење које се карактерише увећањем масне масе тела у мери која доводи до нарушавања здравља и развоја компликација. Развија се као последица дисбаланса између енергетског уноса и енергетске потрошње (6). Према дефиницији Светске здравствене организације гојазним се сматрају особе чији је индекс телесне масе (*body mass index*, ВМІ) изнад 30 kg/m^2 , док прекомерна телесна маса одговара вредностима ВМІ изнад 25 kg/m^2 (7). Упркос широкој употреби ВМІ у свакодневној клиничкој пракси у циљу детерминисања гојазности, он ипак има ограничене могућности с обзиром да не разликује безмасну, тј. мишићну и коштану од масне масе чије повећање се везује за појаву кардиометаболичких поремећаја. Управо из тога разлога, од великог значаја је и одређивање телесног састава у циљу процене укупне масне масе. Са друге стране, ниво поменутог ризика у великој мери је детерминисан и типом дистрибуције масног ткива. Увећање масног ткива абдомена (превасходно његовог висцералог депоа), означено као централна (абдоминална) гојазност, снажно корелира са ризиком од кардиометаболичких компликација (8). У том смислу дијагностика гојазности укључује и процену величине масног ткива абдомена, односно процену дистрибуције масног ткива. Светска здравствена организација препоручује мерење обима струка као показатеља величине абдоминалног масног ткива чије вредности изнад 80 *cm* код жена, односно изнад 94 *cm* код мушкараца указују на повишен кардиометаболички ризик (9). Сем обима струка, у процени величине абдоминалног масноткивног депоа у употреби су и други антропометријски показатељи, попут сагиталног абдоминалног дијаметра, као и неколицина индекса који указују на специфичну дистрибуцију масног ткива: однос обима струка и обима кукова, однос обима струка и телесне висине, однос обима струка и обима бутина итд. (10).

За настанак гојазности одговорни су различити фактори међу којима се наводе генетски, метаболички, бихејвиорални (дијететске навике, физичка активност), социјални, психолошки, и културолошки. До данас је сваки од ових

фактора детаљно истражен, међутим сматра се да је седентарни начин живота, заједно са прекомерним енергетским уносом, најзаслужнији за развој гојазности и пораст њене инциденције у претходне две деценије (11).

Проблем гојазности огледа се у развоју компликација као што су поремећај гликорегулације, инсулинска резистенција и дијабетес мелитус тип 2, поремећај метаболизма липида, кардиоваскуларна обољења, али и поједини типови карцинома (12-15).

Бројни су докази о повезаности гојазности и поремећаја гликорегулације. Студија под називом *Nurses' Health Study* показала је да жене чији је ВМІ изнад 31 kg/m^2 имају чак 40 пута већи ризик од развоја дијабетеса у односу на жене са ВМІ испод 22 kg/m^2 , исте старосне доби (16). На сличне налазе указала је и *Health Professional Follow-up Study* где је уочено да је ризик од дијабетеса код мушкараца чији је ВМІ изнад 35 kg/m^2 60,9 пута већи у односу на оне са вредностима ВМІ испод 23 kg/m^2 , исте старосне доби (17).

Гојазност се доводи у везу и са непожељним липидним профилем који подразумева повећање серумских концентрација укупног холестерола, LDL-холестерола, VLDL-холестерола, триглицерида и аполипопротеина В, док је концентрација “протективног” HDL-холестерола у серуму снижена (18). Централна гојазност представља једну од компонената метаболичког синдрома који обухвата и хипертриглицеридемију, смањење концентрације HDL-холестерола, хипертензију и хипергликемију.

Показано је да је ризик од развоја срчане слабости два пута већи код гојазних особа у односу на нормално ухрањене (19). Гојазне особе чешће пате од кардиомиопатије, болести коронарних крвних судова и атријалне фибрилације (20-22). Процењује се да је прекомерна телесна маса одговорна за 26% случајева хипертензије код мушкараца и 28% случајева хипертензије код жена (21) као и да доприноси смањењу ефикасности антихипертезивних лекова (23). Сем кардиоваскуларних обољења, гојазност се доводи у везу и са цереброваскуларним обољењима па је тако показано да свако повећање ВМІ од 1 kg/m^2 повећава ризик од можданог удара за 6% (24,25).

Од респираторних обољења код гојазних је уочена повећана учесталост астме, хроничне опструктивне болести плућа и апнеје у сну (*sleep apnea*). Чак 75% пацијаната са апнејом у сну је гојазно, а сматра се да 30% гојазних пати од овог ентитета (26-29).

Гојазност је удружена и са појавом гастроезофагеалног рефлукса, холелитијазе и неалкохолне стеатозе јетре. Међу компликацијама гојазности наводи се и појава остеоартитиса који најчешће захвата колено и скочни зглоб, а може бити и последица трауме везане за повећану телесну масу. Такође, доводи се у везу и са репродуктивним поремећајима као што су поремећаји сперматогенезе код мушкараца, синдром полицистичних јајника, поремећаји менструалног циклуса, аменореја и већа учесталост ановулаторних циклуса код жена, а наводи се и податак да је 6% примарног инфертилитета узроковано гојазношћу (30).

Сем поменутих метаболичких и кардиоваскуларних компликација, у новије време гојазност се доводи у везу и са одређеним малигним обољењима као што су карцином дојке, ендометријума, колоректални карцином, аденокарцином једњака, карцином бубрега, панкреаса и јајника (31-33). Према подацима Међународне агенције за истраживање карцинома (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) гојазност се наводи као узрок за развој 11% случајева карцинома дебелог црева, 9% случајева карцинома дојке код постменопаузалних жена, 39% случајева карцинома ендометријума, 25% случајева карцинома бубрега и 37% случајева карцинома једњака (34). Поред утицаја на повећања учесталости оболевања од малигних болести, гојазност се доводи у везу и са повећањем морталитета од карцинома. Наиме, у шеснаестогодишњој проспективној студији спроведеној у САД на преко 900.000 мушкараца и жена показано је да је ризик од смрти услед карцинома био 1,5, односно 1,6 пута већи код мушкараца, односно жена чији је ВМІ био изнад 40 kg/m^2 у односу на нормално ухрањене особе (35). Сем тога, гојазност отежава и постављање дијагнозе малигног обољења, а неповољно утиче и на сам одговор на терапију (36).

За развој компликација гојазности одговорним се сматрају промене у масном ткиву, и то превасходно у његовом висцералном депоу (37). Са друге стране, није занемарљива ни улога поткожног масног ткива с обзиром на његов

велики капацитет депоновања слободних масних киселина што има протективну улогу у развоју компликација гојазности.

1.3. Дисфункција масног ткива у гојазности

Масно ткиво заузима кључно место у развоју кардиометаболичких и других компликација у гојазности. Удео масне масе у укупној телесној маси може да варира у зависности од пола, степена ухрањености као и нивоа физичке активности. Код нормално ухрањених мушкараца масна маса чини 9 до 18%, а код нормално ухрањених жена 14 до 28% укупне телесне масе; код гојазних особа удео масне масе може да се креће и до 60% па и 70% (38,39).

Масно ткиво распоређено је у више масноткивних депоа који се међусобно разликују у морфологији и функцији (40). Основна подела масних депоа обухвата поткожно (супкутано), и висцерално масно ткиво. Поткожно масно ткиво чини 80% укупне масне масе и обухвата депое у пределу трупа и екстремитета. Поткожно масно ткиво абдомена представља засебан ентитет и обухвата два слоја: површински и дубоки. Висцерално масно ткиво распрострањено је око унутрашњих органа, крвних, лимфних судова и нервних структура, а најзначајнији депои су: интраабдоминално (оментално, мезентерично и ретроперитонеално), перикардијално и периваскуларно масно ткиво. Развоју компликација гојазности у највећој мери доприноси увећање висцералног, нарочито интраабдоминалног, периваскуларног и перикардијалног масног ткива.

Сматра се да је различита улога масноткивних депоа у развоју компликација гојазности последица њихових разлика у капацитету депоновања масти, тј. у степену липолизе и синтезе триглицерида, као и у густини васкуларизације и инервације и секрецији различитих адипоцитокина (41). Тако адипоцити висцералног масног ткива садрже већи број β -адренергичких рецептора у односу на поткожно масно ткиво, што утиче на повећање липолитичке активности ових адипоцита (42-44). Истовремено, преузимање глукозе стимулисано инсулином веће је у адипоцитима висцералног масног ткива. Обрнуто, поткожно масно ткиво је мање метаболички активно. Његова улога се огледа у депоновању вишка енергије у виду триглицерида и њиховом ослобађању у случају повећаних потреба организма. Међутим, показано је да се и поједини депои поткожног масног ткива разликују у

потенцијалу за развој компликација гојазности. Тако, увећање поткожног масноткивног депоа глутеофеморалне регије (тзв. *lower body adiposity*) чак показује негативну корелацију са развојем компликација гојазности (45), док се улога поткожног масног ткива у горњем делу тела (тзв. *upper body adiposity*), посебно дубоког слоја поткожног масног ткива абдомена, изједначава са улогом висцералног масног ткива (46). Поткожном масном ткиву припада и масно ткиво дојке. С обзиром на његову анатомску локализацију промене у овом масноткивном депоу кореспондирају са променама у висцералном масном ткиву (47,48).

Полно специфичне разлике у дистрибуцији масног ткива условљавају и различит ниво ризика код мушкараца и жена. Мушкарци показују већи ризик од развоја кардиометаболичких компликација гојазности у односу на жене у репродуктивном периоду што је последица њихове склоности ка централној дистрибуцији масног ткива. За жене у репродуктивном периоду карактеристична је периферна дистрибуција масног ткива, претежно у глутеофеморалној регији, која има протективну улогу. Међутим, након менопаузе, код жена долази до редистрибуције масног ткива, те увећања висцералног масноткивног депоа што кореспондира са порастом кардиометаболичког ризика (46). У том смислу, наводи се податак да жене у постменопаузалном периоду имају чак 49% више интраабдоминалног масног ткива у односу на пременопаузалне жене (49).

Познато је да у гојазности услед повећаног енергетског прилива долази до ремоделовања и дисфункционалних промена у масном ткиву које започињу његовим увећањем. До увећања масног ткива долази услед потребе депоновања повећане количине слободних масних киселина. Ово подразумева да адипоцити на повећан енергетски унос реагују хипертрофијом и/или хиперплазијом што је праћено развојем поља хипоксије, затим инфилтрацијом макрофага, развојем инфламације ниског степена, фиброзом и изменом обрасца секреције адипоцитокина. Поред морфолошких и функционалних промена у масном ткиву, развоју кардиометаболичких компликација доприноси и појава оксидативног стреса.

Масно ткиво је готово једино ткиво у нашем организму које поседује неограничени потенцијал за раст током целог живота (50). У условима претераног

енергетског уноса оно има способност експанзије и ремоделовања у смислу хипертрофије и хиперплазије адипоцита. Првобитно се сматрало да хипертрофија има приоритет у односу на хиперплазију, а да се тек након достизања критичне величине адипоцита стимулише диференцијација преадипоцита (51). Међутим, иако фактори који детерминишу обрасце увећања адипоцита по принципу хипертрофије и/или хиперплазије још увек нису довољно испитани, новија истраживања су показала да адипоцити различитих масноткивних депоа реагују различито на повећан енергетски прилив. Тако је установљено да повећан енергетски унос током осам недеља доводи до хипертрофије адипоцита абдоминалног поткожног масног ткива, док адипоцити поткожног масног ткива феморалне регије реагују хиперплазијом (52). Сходно томе, поједини аутори наводе потребу разликовања висцералне, хипертрофичне гојазности у горњим партијама тела (труп и абдомен) и хиперпластичне гојазности у доњим партијама тела, претежно глутеофеморалне регије, која обезбеђује дуготрајније очување капацитета депоновања масти и превенира развој компликација (53-55).

Претпоставља се да је редослед складиштења масти у различитим масноткивним депоима кључни фактор који детерминише развој компликација гојазности. Наиме, очувана способност експанзије поткожног масног ткива представља основу за одржање повољног кардиометаболичког профила и сматра се одговорном за тзв. “метаболички здраву гојазност”. Међутим, уколико се превазиђе капацитет поткожног масноткивног депоа долази до повећања нивоа слободних масних киселина у крви и њиховог “преливања” у висцерални масни депо, а потом и у неадипозна ткива, као што су јетра^љ -ћелије панкреаса, скелетни и срчани мишић, где настају ектопични масни депои, што је праћено развојем инсулинске резистенције и метаболичким компликацијама (56-58). Још седамдесетих година прошлог века показано је да гојазне особе са увећаним адипоцитима поткожног абдоминалног масноткивног депоа чешће пате од хиперинсулинемије и глукозне интолеранције у односу на особе истог степена ухрањености чији су адипоцити нормалне величине (51,53,59-63). Ове резултате потврђују и каснији налази хипертрофичних адипоцита поткожног масноткивног депоа абдомена код особа са дијабетесом, односно поремећајем глукозне толеранције у поређењу са особама

исте старости, пола и процента масне масе, без поремећаја глукозне толеранције (64). Налаз хипертрофичних адипоцита поткожног масног ткива абдомена корелира са степеном гојазности и вредностима триглицерида, холестерола, гликемијом и вредностима НОМА индекса (65-67).

1.3.1. Хипоксија и инфламација у масном ткиву гојазних особа

Доказано је да хипертрофија адипоцита доводи до њиховог удаљавања од крвних судова и развоја хипоксије (68). Показано је да је вредност парцијалног притиска кисеоника у масном ткиву гојазних испод 15 *mmHg*, док код нормално ухрањених особа износи 45-50 *mmHg* (69). С обзиром да величина увећаних адипоцита износи 150 до 200 μm , допремање кисеоника до њих је често онемогућено јер је раздаљина до које се врши дифузија кисеоника око 100 μm . У прилог постојања хипоксије говори и чињеница да је густина капилара у висцералном и поткожном масном ткиву мања код гојазних у односу на нормално ухрањене особе (70-73).

У условима хипоксије долази до развоја инфламаторних промена у масном ткиву које се манифестују повећаном инфилтрацијом макрофагима и повећаном продукцијом проинфламаторних адипоцитокина (интерлеукин-6, лептин, инхибитор активације плазминогена-1, васкуларни ендотелни фактор раста, фактор инхибиције миграције макрофага), док се секреција антиинфламаторног адипонектина смањује (74-77).

Зна се да масно ткиво у физиолошким условима садржи свега 5 до 10% макрофага, али код гојазних особа овај проценат расте и до 60% (47). Значај привлачења макрофага у увећано масно ткиво уочен је 2003. године након чега је уследио велики број истраживања који је указао на улогу макрофага у инфламаторном одговору масног ткива гојазних особа и развоју инсулинске резистенције (47,78). Наиме, услед експанзије масног ткива долази до поремећаја протока масних киселина, развоја поља хипоксије, ћелијске смрти адипоцита и повећане секреције хемокина, као што је моноцитни хемоатрактантни протеин-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1) који врше мобилизацију макрофага из коштане сржи у масно ткиво (79). Макрофаги окружују апоптоичне адипоците стварајући “веначне структуре” (*crown-like structures*, CLS) (80) које се сматрају

маркерима инфламације у масном ткиву. У масном ткиву се налазе две форме макрофага (81,82): проинфламаторни *M1* и антиинфламаторни *M2* макрофаги који имају способност трансформације и преласка из једног облика у други (82). Код нормално ухрањених особа доминира *M2* форма макрофага који продукују CD-301, интерлеукин-10 (*interleukin-10*, IL-10) и аргиназу-1 (81,82), чија улога се састоји у инхибицији активности индуцибилне азот-оксид синтазе (*inducible nitric oxide synthase*, iNOS) (83) и стварању услова за репарацију масног ткива и ангиогенезу. За разлику од њих, *M1* макрофаги продукују проинфламаторне факторе тумор некротишући фактор α (*tumor necrosis factor α* , TNF α), интерлеукин-6 (*interleukin-6*, IL-6), интерлеукин-12 (*interleukin-12*, IL-12) (82). На њихово привлачење у већ измењено хипоксично масно ткиво делује повећана продукција лептина и TNF α који стимулише продукцију MCP-1 од стране преадипоцита и ендотелијалних ћелија (78,84).

Сматра се да су инфламаторне промене у масном ткиву гојазних особа одговорне и за повећање нивоа маркера системске инфламације, те развоја атеросклерозе и болести срца. Иако се у почетку веровало да је повећање маркера системске инфламације це-реактивног протеина (*C-reactive protein*, CRP), IL-6, инхибитора активације плазминогена-1 (*plasminogen inhibitor-1*, PAI-1), ангиотензиногена и фибриногена последица атеросклеротског процеса, данас је актуелно становиште о заједничком инфламаторном одговору адипоцита и макрофага у масном ткиву гојазних особа.

У условима хипоксије долази до смањене деградације, те стабилизације хипоксијом индукованог фактора-1 α (*hypoxia-inducible factor-1 α* , HIF-1 α) који представља молекуларни сензор парцијалног притиска кисеоника. Он утиче на синтезу лептина и васкуларног ендотелног фактора раста (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) и стимулише ангиогенезу, апоптозу, ремоделовање екстрацелуларног матрикса, инфламацију, утилизацију глукозе и инсулинску резистенцију (85-88).

У новије време сматра се да и фиброза доприноси свеукупној дисфункцији масног ткива с обзиром да онемогућава експанзију масног ткива те смањује његов капацитет депоновања слободних масних киселина. Изгледа да хипоксијом

индукована продукција HIF-1 има кључну улогу у лимитирању раста масног ткива (89). Хипоксија стимулише и миграцију и активацију имуних ћелија, мастоцита и продукцију цитокина од стране макрофага што се доводи у везу са формирањем CLS, активацијом миофибробласта, повећаном експресијом профибротичких гена те погоршањем фиброзе у масном ткиву (90). У овако фибротично измењеном и ригидном масном ткиву депоновање масних киселина је ограничено што условљава њихово преливање, стварање ектопичних масних депоа те развој кардиометаболичких компликација гојазности.

Током адаптације адипоцита на хипоксију кључну улогу имају митохондрије, у којима се врши оксидативна фосфорилација (91). С обзиром да процес оксидативне фосфорилације захтева велике количине кисеоника, у условима хипоксије овај процес се замењује гликолизом. Сличне промене дешавају се и у малигно трансформисаним ћелијама (92-94). На прелазак на гликолизу у условима хипоксије указује повишена експресија ензима укључених у процес гликолизе: хексокиназе-2, фосфофруктокиназе, глукозо-6-фосфат изомеразе (95-97). Да би се компензовала смањена ефикасност продукције АТФ, повећава се захтев за глукозом те долази до повећане експресије транспортера глукозе-1 (*glucose transporter-1*, GLUT-1) због чега се он може сматрати молекуларним индикатором ћелијске хипоксије (69,74,75,77,85,98,99). Услед повећања гликолизе долази и до повећане продукције млечне киселине и повећаног ослобађања лактата из адипоцита (85,100) што утиче на повећање експресије гена за синтезу транспортера монокарбоксилата-1 (*monocarboxylate transporter-1*, МСТ-1) и транспортера монокарбоксилата-4 (*monocarboxylate transporter-4*, МСТ-4) (100-102). Поменути транспортери монокарбоксилата представљају значајне показатеље коришћења глукозе за време адаптације адипоцита на хипоксију. Повећано ослобађање лактата из масног ткива гојазних (69,77,103) стимулише развој инфламације и инсулинске резистенције и инхибира липолизу у адипоцитима (104-107). Показано је да величина адипоцита корелира са количином глукозе која се претвара у лактат, као и да се чак 70% глукозе која се метаболише у адипоцитима гојазних особа претвара у лактат (103,108), што је директна последица хипоксије у масном ткиву.

Хипоксија се доводи у везу и са сниженом експресијом гена за синтезу каталазе и глутатион пероксидазе-1 (97) чија је улога разлагање водоник-пероксида и заштита организма од оксидативног стреса.

1.4. Гојазност и оксидативни стрес

Поред инфламаторних промена сматра се да појава оксидативног стреса у масном ткиву гојазних особа у значајној мери доприноси развоју компликација гојазности.

Реактивне врсте кисеоника (*reactive oxygen species*, ROS) се јављају као резултат ћелијског метаболизма и у већим концентрацијама могу да изазову оштећења липидних ћелијских компоненти, протеина и ДНК што се доводи у везу са процесима старења, карциногенезе, неуродегенеративних, кардиоваскуларних и аутоимуних обољења.

У току аеробног метаболизма највећи део кисеоника се везује за водоник и формира се вода, међутим, 4 до 5% кисеоника се не редукује до воде, већ се непотпуно редукује до ROS од којих су неки слободни радикали са неспареним електронима захваљујући којима представљају врло реактивне молекуле (109). И фагоцити, као прва линија одбране против патогена, продукују велику количину различитих ROS који могу оштетити околно ткиво, стимулишући процес карциногенезе и атеросклерозе (110,111).

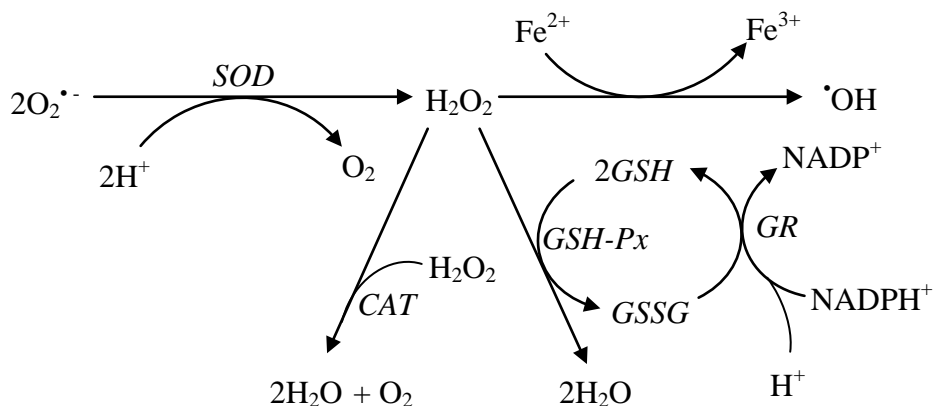
Познато је да ROS доводе до фрагментације пептидних ланаца, оксидације специфичних аминокиселина (посебно цистеинских и метионинских резидуа) условљавајући повећану осетљивост на протеолизу. Реактивне врсте кисеоника су значајне у процесу липидне пероксидације при чему настаје липидни радикал који потом реагује са кисеоником стварајући пероксил-радикал, а он започиње ланчану реакцију и претвара полинезасићене масне киселине у липидне хидропероксиде, веома нестабилна једињења која се лако распадају у секундарне продукте - алдехиде и малондиалдехиде. Делујући на полинезасићене киселине у саставу ћелијске мембране липидна пероксидација доводи до поремећаја интегритета мембране повећањем њене пропустљивости инактивацијом мембранских рецептора, а малондиалдехид који настаје у овој реакцији сматра се индикатором оштећења ћелија изазваног дејством ROS (112-114). Такође, ROS доводе до

активације HIF-1 α и нуклеусног фактор к β (NF κ B) који регулише експресију гена за IL-6 и TNF α учествујући у инфламаторном одговору, а утичу и на ангиогенезу, пролиферацију и диференцијацију ћелија. Акумулирани у ћелијама стимулишу апоптозу, али и абнормалну пролиферацију и трансформацију ћелија (115).

Извори ROS могу бити ендогени и егзогени. Ендогено настале ROS подразумевају оне које се стварају у току ћелијског метаболизма из молекулског кисеоника, при чему највећи значај имају супероксид-анјон радикал ($O_2^{\cdot-}$), хидроксил-радикал ($\cdot OH$) и водоник-пероксид (H_2O_2). Егзогени извори ROS подразумевају дувански дим, изложеност озону, хипероксији, јонизујућем зрачењу и тешким металима (гвожђе, кадмијум, жива, никл, олово, арсен).

Супероксид-анјон настаје додавањем једног електрона на молекулски кисеоник у реакцији у којој учествују оксидаза никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*, NADPH-оксидазе) и ксантин-оксидаза, или током транспорта електрона у систему електронтранспортног ланца митохондрија (116). Под дејством супероксид дисмутазе (SOD) супероксид-анјон се претвара у водоник-пероксид који се разлаже деловањем каталазе (*catalase*, CAT) на воду и молекулски кисеоник (Слика 1). На конверзију супероксид-анјона у водоник-пероксид утиче и низак *pH* (115). Уклањање водоник-пероксида, сем CAT, може да врши и глутатион пероксидаза (*glutathione peroxidase*, GSH-Px) која катализује реакцију између водоник-пероксида и редукованог глутатиона при чему настаје вода, а глутатион (GSH) се оксидује до глутатион-дисулфида (GSSG). Редукцију глутатион-дисулфида катализује потом глутатион редуктаза (*glutathione reductase*, GR). Такође, водоник-пероксид се у присуству јона гвожђа или бакра претвара у хидроксил-радикал. Хидроксил-радикал може да настане и у реакцији супероксид-анјона и водоник-пероксида и представља најдеструктивнији ROS који доводи до оштећења протеина, липида, ДНК, започиње процес липидне пероксидације, а значајан је и за функцију гранулоцитних ензима као што су еозинофил-пероксидаза и мијелопероксидаза. У редокс регулацији битну улогу има и тиоредоксин (*thioredoxin*, TRX). Он реагује са многим протеинима при чему се оксидује, а његову редукцију катализује тиоредоксин редуктаза (*thioredoxin reductase*, TR).

Аеробни организми су снабдевени одбрамбеним механизмима у виду ензимских и неензимских компоненти антиоксидативне одбране. Међу ензимским компонентама наводе се: бакар-цинк и манган супероксид дисмутаза (CuZnSOD и MnSOD), каталаза (CAT), глутатион пероксидаза (GSH-Px), глутатион *S*-трансфераза (GST), глутатион редуктаза (GR), тиоредоксин редуктаза (TR), док неензимске обухватају глутатион (GSH), тиоредоксин (TRX), витамин *E*, витамин *C*, бета каротен, коензим *Q*, флавоноиде, мокраћну киселину, трансферин, лактоферин, церулоплазмин, билирубин.



Слика 1. Ензимски антиоксидативни систем ($O_2^{\cdot-}$: супероксид-ањон; H^+ : јон водоника; O_2 : молекулски кисеоник; H_2O_2 : водоник-пероксид; H_2O : молекул воде; $\cdot OH$: хидроксил-радикал; SOD: супероксид дисмутаза; CAT: каталаза; GSH-Px: глутатион пероксидаза; GSH: редуковани глутатион; GSSG: оксидовани глутатион; GR: глутатион редуктаза; NADPH: редуковани никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат; $NADP^+$: никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат; Fe^{2+} : фери-јон; Fe^{3+} : феро-јон)

У односу на локализацију, компоненте антиоксидативне одбране се могу поделити на ћелијске и ванћелијске. Ћелијске компоненте обухватају CuZnSOD, MnSOD, CAT, GSH-Px, GSH, GST, GR, TR и TRX, укључујући и оне локализоване у ћелијској мембрани: витамин *E*, бета каротен и коензим *Q*. При томе SOD и GSH-Px се налазе у цитоплазми и митохондријама - MnSOD је лоцирана претежно у матриксу митохондрија, CuZnSOD се налази претежно у цитоплазми, CAT у

ткивним пероксизомима, а TRX у цитоплазми и митохондријама (117,118). Ванћелијске компоненте између осталог обухватају једињења која везују метале као што су гвожђе и бакар, онемогућавајући им да убрзавају процесе липидне пероксидације и формирање ROS. Такви су трасферин, лактоферин, витамин C, церулоплазмин и билирубин (117-119).

Као доказ корелације гојазности и оксидативног стреса говори налаз повишених маркера оксидативног стреса у плазми, серуму и урину (малонилалдехид, F-2 изопростани, 8-изопростагландин F2 α) код гојазних особа (120,121). Гојазност подстиче стварање ROS путем више механизма. Повећана акумулација масти у масном ткиву стимулише процес липидне пероксидације и повећава активност NADPH-оксидазе, смањује експресију иРНК и активност антиоксидантних ензима SOD, CAT и GSH-Px у масном ткиву (122). Повећање концентрације слободних масних киселина у плазми и њихово складиштење у масном ткиву доводи до продукције O₂^{•-} у систему електронтранспортног ланца митохондрија (123). Претпоставља се да и механички притисак увећаног масног ткива на околне ћелије има за последицу настанак целуларних оштећења, повећану производњу инфламаторних цитокина, као и поремећај функције митохондрија (124-126). Сем продукције ROS на везу гојазности и оксидативног стреса утиче и активност антиоксидативних ензима. Доказано је да је активност CuZnSOD и GSH-Px нижа у еритроцитима гојазних у односу на нормално ухрањене особе (127,128).

Појави оксидативног стреса код гојазних особа доприносе дефицит витамина и минерала (129,130) и смањен унос намирница богатих антиоксидантима (131), а повећан унос масти и угљених хидрата. На везу оксидативног стреса и дефицит витамина и минерала у гојазности указује негативна корелација између BMI и нивоа каротеноида, витамина E и C (132-134), магнезијума, селена, гвожђа и цинка (135).

Хронична инфламација у гојазности доводи се у везу са оксидативним стресом с обзиром на повећану продукцију проинфламаторних цитокина као што су TNF α , IL-6 и IL-1, који стимулишу макрофаге и моноците на производњу ROS (126,136). Повећање концентрације лептина код гојазних особа се такође наводи

као један од механизма развоја оксидативног стреса јер стимулише производњу водоник-пероксида и хидроксил-радикала (84,137,138).

Метаболички поремећаји који често прате гојазност, као што су инсулинска резистенција, хипергликемија и хиперлипидемија доводе се у везу са оксидативним стресом. Наиме, у условима хипергликемије долази до повећане продукције супероксид-анјона. Као могући механизми оксидативног стреса у условима хипергликемије наводе се аутооксидација глукозе, смањена концентрација редукованог глутатиона услед поремећаја функције глутатион редуктазе, смањење количине тиоредоксина, гликозилација супероксид дисмутазе и смањење њене активности, повећана продукција слободних радикала услед хипоксије у периферним ткивима изазване лаким отпуштањем кисеоника од стране гликозилираног хемоглобина и отпуштања метала из металопотеина трансферина и церулоплазмина (139-142). У студији *Meigs*-а и сар. показана је позитивна корелација између инсулинске резистенције и концентрације 8-епи-простагландин-*F2α* (*8-epi-prostaglandin-F2α*, 8-епи-PGF2α) у урину (143), док је неколико студија указало на повећан ниво 8-епи-PGF2α код особа са поремећајем глукозне толеранције (144,145). Повећан ниво оксидативног стреса изражен повећањем нивоа маркера оксидативног стреса или пак смањењем активности SOD и концентрације бета-каротена у плазми примећен је и код особа са хиперлипидемијом (146,147).

Ендотелијална дисфункција која се често виђа у гојазности може бити узрок повећане продукције NADPH-оксидазе, ксантин-оксидазе и NO-синтазе, а они доводе до производње супероксид-анјона и водоник-пероксида (148-150). Сем овога, и хипертензија може промовисати развој оксидативног стреса у крвним судовима с обзиром да ангиотензин II, чије су концентрације повишене код гојазних особа, стимулише активност NADPH-оксидазе и генерисање супероксид-анјона и водоник-пероксида (151-153).

Поремећај функције митохондрија сматра се кључним за развој оксидативног стреса у гојазности, дијабетесу и неуродегенеративним болестима које прате старост. Познато је да митохондрије имају значајну улогу у производњи енергије за многе ћелијске процесе као и у регулацији ћелијске смрти активацијом

механизма апоптозе. Оне су у адипоцитима задужене за оксидацију чак 98% масних киселина чиме се ствара енергија у виду АТФ (154). Од великог су значаја како за процесе липолизе и ослобађање слободних масних киселина које се користе као извор енергије у многим ткивима, тако и за процесе липогенезе и синтезе триглицерида (155). Сматра се да густина митохондрија утиче на разлике у метаболичкој активности различитих масноткивних депоа. Тако је већи број митохондрија по милиграму масног ткива у висцералном у односу на поткожно масно ткиво, што објашњава већу метаболичку активност висцералног депоа (156). У митохондријама се врше процеси оксидативне фосфорилације који, иако врло ефикасни, некад могу да доведу до прекомерног формирања ROS. Познато је да прекомерни енергетски унос у гојазности доприноси митохондријалној дисфункцији кроз смањење оксидативног капацитета митохондрија изазваног смањеном експресијом митохондријалне ДНК и смањеним нивоом протеина укључених у процесе оксидативне фосфорилације у мишићима, јетри и масном ткиву (157). Осим тога, сматра се да хронична инфламација у гојазности такође доприноси митохондријалној дисфункцији (158).

Са друге стране, иако је оксидативни стрес последица гојазности, понекад је и окидач за развој гојазности и њених кардиометаболичких компликација. Прооксидативно редокс стање стимулише депозицију масти у белом масном ткиву, подстиче процесе хиперплазије и хипертофије кроз повећану пролиферацију преадипоцита, диференцијацију адипоцита и повећање величине зрелих адипоцита (122,159,160) и ремети секрецију адипоцитокина у смислу инхибиције секреције адипонектина (161).

1.5. Гојазност и карцином дојке

Карцином дојке је учестало обољење у чијој етиопатогенези учествују бројни фактори међу којима се издваја и гојазност, нарочито у постменопаузалном периоду. Познато је да масно ткиво дојке, као место периферне конверзије естрогена и седиште метаболичких поремећаја у гојазности, игра важну улогу у настанку и прогресији тумора, стварајући погодну микросредину. Међутим, претпоставља се да је у етиопатогенези овог малигног обољења од великог значаја и појава инфламаторних промена у масном ткиву дојке, као и оксидативног стреса.

1.5.1. Карцином дојке – епидемиолошки подаци

Карцином дојке представља најчешће малигно обољење жена у развијеним земљама и један од најчешћих узрока смрти жена. Последњих година запажа се пораст броја оболелих од карцинома дојке па је број жена са дијагностикованим карциномом дојке у свету у 2012. години увећан за чак 20% у односу на 2008. годину и износи 1,67 милиона (162). Подаци говоре да се у САД годишње открије око 100.000 нових случајева, док око 30.000 жена годишње умре од ове малигне болести.

Подручја са највећом учесталошћу карцинома дојке су западна Европа, Северна Америка, Аустралија, Нови Зеланд. На европском континету инциденција карцинома дојке највећа је у земљама западне и северне Европе, а најмања на југу, па се тако стандардизована стопа инциденције креће од 145/100.000 жена у Белгији до 57/100.000 жена у Грчкој (163).

У Србији учешће карцинома дојке у структури малигнутих обољења износи 25,8%. Према подацима Регистра за рак централне Србије просечна стандардизована стопа инциденције карцинома дојке у периоду од 1999-2009. године износи 60,8/100.000 жена, док је стопа морталитета 20,2/100.000 жена. Према подацима Регистра за рак Војводине из 2006. године инциденција карцинома дојке износи 25,7%, а морталитет 22,2% (164,165).

Карцином дојке се знатно чешће јавља код жена након менопаузе, док приближно једна трећина новооткривених случајева карцинома дојке обухвата жене старости до педесет година. Интересантно је да је карцином дојке код жена млађих од педесет година учесталији на афричком континенту где тај проценат иде и до 70% на просторима Западне Африке; у Азији тај број је око 45%, а Европи и Америци 20%, односно 23% (166).

Постоје бројни фактори ризика за развој карцинома дојке, међу којима се истиче гојазност, нарочито код жена након менопаузе. Са друге стране, поједине студије наводе и протективан утицај гојазности на развој карцинома дојке код жена у репродуктивном периоду (167-171).

1.5.2. Фактори ризика за развој карцинома дојке

Карцином дојке представља мултифакторијално обољење у чијем настанку велику улогу има дуготрајна стимулација естрогеном као и генетска предиспозиција у смислу постојања генетских промена и полиморфизама појединачних нуклеотида за које се зна да могу да провоцирају малигну трансформацију ћелија.

Као фактори ризика за настанак карцинома дојке наводе се:

- Женски пол.
- Животна доб – карцином дојке је знатно чешћи код жена старијих од 55 година.
- Позитивна породична анамнеза – особе чије су блиске рођаке боловале од карцинома дојке имају два до три пута већи ризик од развоја ове болести који се увећава уколико су рођаке имале карцином дојке у млађој животној доби као и уколико је болест била билатерална. Познато је да су мутације гена BRCA1 на хромозому 17q и BRCA2 на 13q12-13 одговорне за око две трећине наследних карцинома дојке или око 5% свих случајева карцинома дојке (172-174). Анализом карцинома дојке повезаних са мутацијом BRCA1 и BRCA2 гена се утврдило да се претежно ради о естроген негативним карциномима вишег градуса који показују већи степен митотске активности и жаришта конфлуентне некрозе (175,176). Поред BRCA1 и BRCA2 гена наводи се значај и HER-2/neu и p53 гена (177).
- Првортке старије животне доби, појава ране менархе као и касне менопаузе – познато је да жене које су родиле прво дете пре 18. године имају за трећину мањи ризик од карцинома дојке у односу на жене које су родиле прво дете са 30 година (178); највећи ризик носе жене које добију прво дете након 35. године; код њих је чак већи ризик у односу на жене које нису рађале (179). Такође дуг генеративни период са појавом прве менструације пре 13. године и менопаузе након 50. године носе повишен ризик од карцинома дојке због дуготрајне изложености естрогену. Менопауза након 55. године носи два пута већи ризик од карцинома дојке у односу на жене код којих је менопауза била пре 45. године (180,181).

- Постојање бенигнух промена у дојци – жене са атипичном епителијалном хиперплазијом имају четири до пет пута повишен ризик од развоја карцинома дојке у односу на жене које немају никакве пролиферативне промене у дојци, док бенигне промене као што су палпабилне цисте, фиброаденоми, дуктални папиломи, склерозирајућа аденоза незнатно повећавају ризик од карцинома дојке (179).
- Претходно дијагностикован карцином дојке повећава ризик за развој малигног процеса у другој дојци за мање од 7% у току десет година.
- Већа густина жлезданог ткива.
- Употреба хормонске терапије повећава ризик за развој карцинома дојке доводећи до повећања густине жлезданог ткива, нарочито уколико се користи комбинација естрогена и прогестерона (179).
- Изложеност јонизујућем зрачењу, нарочито у току рапидног развоја млечне жлезде (179).
- Гојазност повећава ризик за развој карцинома дојке код постменопаузалних жена, а сматра се да је увећање телесне масе за више од 10 до 20 *kg* у односу на телесну масу са 18 година у вези са повећаним ризиком од карцинома дојке (179).

1.5.2.1. Гојазност као фактор ризика за развој карцинома дојке

Резултати многих студија су указали на везу гојазности и карцинома дојке, нарочито код постменопаузалних жена, док поједине студије показују да код пременопаузалних жена гојазност има чак и протективну улогу (167-169,179,171). Повећана телесна маса повећава ризик за развој естроген-позитивног карцинома дојке код постменопаузалних жена за 82%, док исти ризик код пременопаузалних гојазних жена износи свега 20% (182). При повећању ВМІ за 5 *kg/m²* код жена у постменопаузалном периоду долази до пораста ризика од карцинома дојке за 12% (183).

Доказано је да се утицај гојазност на појаву карцинома дојке разликује у односу на менопаузални статус (167-171).

1.5.2.1.1. Гојазност и карцином дојке у постменопаузалном периоду

Подаци доступни из литературе говоре о снажној позитивној корелацији између ВМИ и ризика за развоја карцинома дојке код постменопаузалних жена (184-186). Као могући фактори који доприносе овој вези наводе се периферна конверзија прекурсора андрогена у естрадиол у масном ткиву, повећана активност ароматазе, али и повећана концентрација слободног и за албумине везаног естрадиола у серуму.

Сматра се да објашњење за повећан ризик од карцинома дојке након менопаузе лежи у чињеници да је масно ткиво у овом периоду главно место периферне конверзије прекурсора андрогена у естрадиол под дејством ароматазе. Наиме, у пременопаузалном периоду ароматаза показује највећу активност у јајницима, међутим након менопаузе главно место синтезе естрогена је управо масно ткиво где се естроген ствара ароматизацијом андростендиона продукованог од стране надбубрежне жлезде и јајника. Такође, у масном ткиву су присутна и два ензима, $\beta 17$ -хидроксистероид дехидрогеназа и $\beta 12,17$ -хидроксистероид дехидрогеназа који врше конверзију естрогена у биолошки активнији облик – естрадиол у зрелим адипоцитима (187).

У развоју естроген-зависних тумора код гојазних жена након менопаузе важну улогу има и инфламација масног ткива дојке праћена повећаном продукцијом андростендиона и повећаном активношћу ензима ароматазе (188,189) што доводи до повећане продукције естрадиола и ремећења равнотеже између концентрације естрадиола и прогестерона у серуму (190-192). Доказано је да је концентрација естрогена у ткиву карцинома дојке до десет пута већа у односу на концентрацију у плазми или у здравом ткиву дојке (193,194). Сматра се да на експресију ароматазе делује простагландин E_2 кога производе саме ћелије карцинома дојке (195,196), док естроген делује тако што стимулише експресију гена укључених у синтезу простагландина E_2 па на тај начин индиректно стимулише експресију ароматазе и сопствену продукцију (197). Повећана активност ароматазе код гојазних особа условљена је и деловањем инфламаторних цитокина TNF α и IL-6 које производе ћелије карцинома дојке, али и инфламаторне ћелије у масном ткиву (198,199).

На ризик од карцинома дојке код постменопаузалних гојазних жена знатно утиче и форма естрадиола. Наиме, 1-2% естрадиола у серуму се налази у виду слободног естрадиола, 30-50% естрадиола је везано за глобулин који везује полне хормоне (*sex hormone binding globuline*, SHBG), а остатак је везан за албумин. Слободан естрадиол и естрадиол везан за албумин представљају биолошки активне форме естрадиола, за разлику од естрадиола везаног за SHBG. Доказано је да ниво SHBG негативно корелира са ВМІ, што доводи до пораста концентрације биолошки активних форма естрадиола (190).

1.5.2.1.2. Гојазност и карцином дојке у пременопаузалном периоду

Утицај гојазности на појаву карцинома дојке код пременопаузалних жена чини се да показује извесне разлике у односу на тип дистрибуције масног ткива. Тако је установљено да код пременопаузалних жена пореклом из Азије, које показују већу склоност ка централној дистрибуцији масног ткива, постоји позитивна корелација између ВМІ и ризика од карцинома дојке, док је код особа беле расе као и становника афричког континента ова корелација негативна (200). Иста студија је показала да повећање ВМІ за 5 kg/m^2 доводи до смањења ризика од развоја карцинома дојке код пременопаузалних жена беле расе за 7%, односно 5% код жена афричког порекла, док се код жена азијског порекла ризик повећава за 5% (200). Везу централне гојазности и карцинома дојке у репродуктивном периоду потврдили су и резултати других студија (201-206). У том смислу, уочено је да код пременопаузалних жена повећање обима струка за 1 *cm* увећава ризик за развој карцинома дојке за 2% (207), као и да однос обима струка и кукова (*waist-to-hip ratio*, WHR) показује позитивну корелацију са ризиком од појаве карцинома дојке у пременопаузалном периоду (200).

Показано је да је појава естроген-, прогестерон- и HER2-негативног тумора (“*triple*-негативни тумори”) чешћа код гојазних пременопаузалних жена (208-210). Наиме, ниво естрогенских рецептора нижи је код пременопаузалних гојазних жена оболелих од карцинома дојке у односу на постменопаузалне жене и у вези је са ниским нуклеарним и високим хистолошким градусом, присуством некрозе и одсуством еластоze (211-213). Прекомерна експресија HER2/neu онкогена, задуженог за кодирање трансмембранског протеина рецептора епидермалног

фактора раста *p185*, која прогнозира лош одговор тумора на хемиотерапију и повезана је са ниским преживљавањем, виђа се чешће код гојазних пременопаузалних жена. Сем тога, *Harris* и сарадници су уочили снажнију повезаност између индикатора централне гојазности (обим струка и WHR) са естроген-негативним карциномом дојке у поређењу са естроген-позитивним (214). Ово би могло указати да на развој карцинома дојке код пременопаузалних гојазних жена велики значај имају и промене које се налазе у склопу абдоминалне гојазности у смислу хиперинсулинемије и инсулинске резистенције, а не искључиво естроген-зависни механизми (215). Наиме, у склопу абдоминалне гојазности виђа се снижен ниво SHBG па је биорасположивост естрогена већа (216-218), а прате је и хиперинсулинемија и инсулинска резистенција (203,216). Морфолошке, хистолошке, етиопатогенетске и имунохистохемијске карактеристике карцинома дојке код пре- и постменопаузалних жена приказане су у Табели 1.

Табела 1. Преглед карактеристика карцинома дојке код пременопаузалних и постменопаузалних жена (модификовано према: *Rose, D. P., & Vona-Davis, L. (2010) Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. Maturitas, 66(1): 33-8 (167)*)

Пре менопаузе	После менопаузе
Тумори већих димензија и присутне метастазе у лимфним чворовима аксиле код гојазних жена	Тумори мањих димензија и ређе присутне метастазе у лимфним чворовима
Гојазност у вези са туморима високог степена пролиферације	Гојазност у вези са туморима ниског степена пролиферације
Тумори високог хистолошког градуса	Релативно низак хистолошки градус
Гојазност повезана са естроген и прогестерон негативним туморима	Гојазност повезана са естроген и прогестерон позитивним туморима
Већа учесталост <i>triple</i> негативних тумора код гојазних особа и особа са повишеним WHR	Ретки <i>triple</i> негативни тумори
Не постоји веза између BMI и експресије mRNK IGF-1 рецептора	Позитивна корелација између BMI и експресије mRNK IGF-1 рецептора
Чешћа повезаност са инсулином него са естрогенима	Главни механизам настанка је екстрагландуларна продукција естрогена

Са друге стране, гојазности се приписује протективна улога у односу на развој карцинома дојке код пременопаузалних жена, што се објашњава нижим

нивоом естрогена услед његовог складиштења у масном ткиву, сниженим нивоом прогестерона (219), смањеном активношћу јајника и чешћом појавом аноовулаторних циклуса (202,203), као и дужим менструалним циклусима код гојазних жена (220). Осим тога, естроген који се ослобађа из поткожног масног ткива гојазних пременопаузалних жена може да делује негативном повратном спрегом на хипоталамо-хипофизну осовину и јајнике у правцу његовог смањеног лучења при чему долази и до смањеног ослобађања прогестерона, који иначе подстиче пролиферацију ткива дојке (219,221). Такође, поједини аутори истичу и протективни значај масног ткива глутеофеморалне регије код пременопаузалних жена. За разлику од њих, код жена након менопаузе долази до редистрибуције масног ткива у смислу повећања централне депозиције која је праћена инфламаторним променама, поремећајем секреције адипоцитокина, развојем кардиометаболичких компликација, али и карцинома дојке (222-224).

1.5.3. Грађа дојке

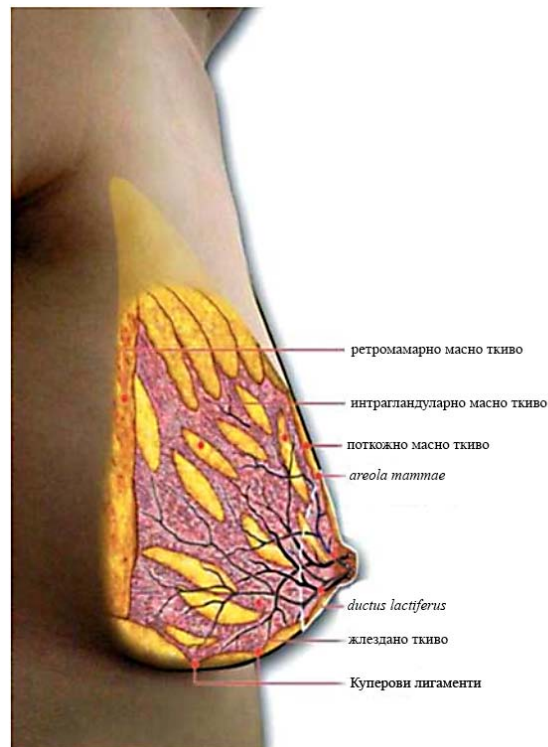
У саставу дојке описује се жлездано ткиво које је окружено везивоткивном стромом и масним ткивом (Слика 2).

Жлездано ткиво чине млечна жлезда (*gl. mammaria*) и изводни канали млечне жлезде (*ductus lactiferus*). Млечна жлезда је модификована апокрина знојна жлезда организована у 15 до 20 гроздастих режњева (*lobi gl. mammariae*); од сваког режња полази по један изводни млечни канал који се отвара на врху брадавице (*papilla mammaria*). Млечни канали изграђени су од епителијалних и миоепителијалних ћелија које су у контакту са базалном мембраном. У саставу режњева налазе се режњићи - лобулуси чији се изводни канали отварају у интерлобуларне канале, а преко њих у изводни канал лобуса. У изводне канале лобулуса изливају се терминални дуктулуси чији број показује варијације у односу на старост и хормонски статус. Лобулус и његов изводни канал чине тзв. терминалну дукталну лобуларну јединицу (*terminal ductal lobular unit, TDLU*), значајну због свог секреторног потенцијала. Степен диферентованости лобулуса одређен је бројем терминалних дуктулуса који се мења у зависности од периода живота жене. Лобулуси су најмање диферентовани у периоду пре менархе са 6-11 терминалних дуктулуса (тип 1 лобулуса), након чега долази до пораста броја

дуктулуса у току пубетета (тип 2 лобулуса). У току првог и другог триместра трудноће долази до развоја типа 3 лобулуса који у просеку има 80 дуктулуса, а неки од њих на својим крајевима садрже и терминалне алвеоле. У трећем триместру трудноће и током лактације лобулуси достижу максималну диференцираност (тип 4 лобулуса) са потпуно развијеним терминалним алвеолама које су изграђене од секреторних епителних ћелија. Након лактације долази до регресивних промена у жлезданом ткиву дојке (у тип 3 лобулуса), те смањења броја дуктулуса чији је број након менопаузе најмањи када долази до регресије у тип 2 и тип 1 лобулуса (225). Код жена које нису рађале лобулуси типа 1 достижу максималну диференцираност преласком у тип 2 током полног сазревања, да би током старења поново попримили карактеристике лобулуса типа 1.

Везивно ткиво, које пружа механичку кохерентност дојци, организовано је у виду преграда које раздвајају режњеве (*septa interlobularia*), док је у унутар режњева оно растресито. У горњем делу дојке везивно ткиво је кондензовано у *ligamenta suspensoria mammaria Cooperi (retinaculum cutis mammae)*.

Масно ткиво дојке (*corpus adiposum mammae*) представља форму белог масног ткива и припада депоу поткожног масног ткива трупа. Распоређено је испред млечне жлезде (поткожно масно ткиво), између режњева (интрагландуларно масно ткиво) и иза млечне жлезде допирући до предње границе ретромамарног простора (ретромарно масно ткиво). Може да чини од 7 до 56% укупне масне масе дојке (226). Удео масног ткива у укупној маси дојке показује индивидуалне разлике и зависи од репродуктивног статуса жене. Тако у лактацији долази до увећања ткива дојке, при чему је увећање жлезданог ткива знатно више изражено па је оно присутно у два пута већој мери у односу на масно. Врло је интересантан налаз и скоро откривених тзв. розе адипоцита ("*pink adipocytes*") описаних у масном ткиву присутних искључиво током трудноће и лактације. Ови адипоцити настају диференцијацијом епителијалних ћелија након чега добијају особине епителијалних ћелија, као и способност секреције (227).



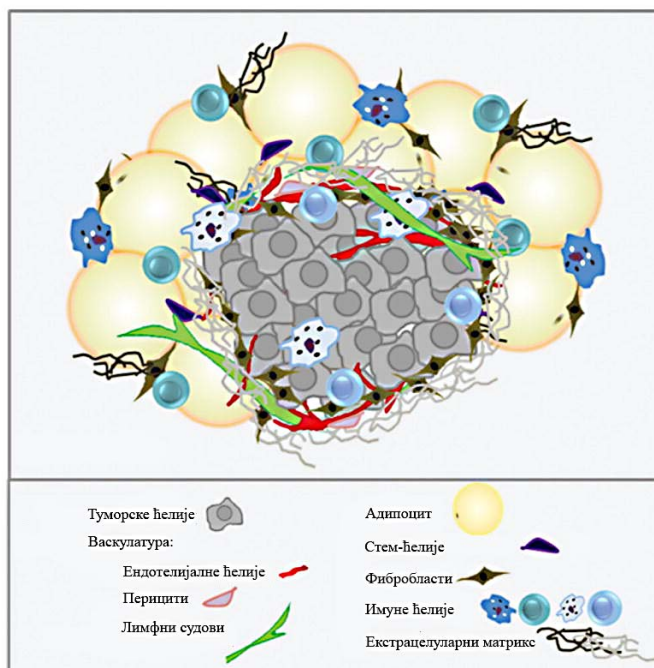
Слика 2. Грађа дојке на сагиталном пресеку

(модификовано према: *Ramsay, D. T., Kent, J. C., Hartmann, R. A., & Hartmann, P. E. (2005) Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. Journal of anatomy, 206(6): 525-34*) (228)

1.5.4. Масно ткиво дојке и карциногенеза

Поред напред наведених и добро познатих фактора ризика за развој карцинома дојке у новије време сматра се да значајну и активну улогу у процесу туморогенезе могу имати и фактори микросредине – ендотелијалне и лимфендотелијалне ћелије, перицити, адипоцити, фибробласти, различите стем- и прогениторне ћелије и екстрацелуларни матрикс (229,230). Још 1889. године *Stephen Paget* је изнео тзв. *seed and soul* теорију по којој малигно трансформисане ћелије захтевају адекватно “земљиште”, тј. микросредину (231). Ова теорија се данас све више реafirмише, те се већа пажња поклања интеракцији између туморског и околног ткива. Тако су и *Hanahan* и *Weinberg* 2000. године предложили модел по коме ћелије које окружују туморско ткиво подлежу променама под дејством малигно трансформисаних ћелија, а потом додатно поспешују напредовање тумора (232).

Када се говори о микросредини карцинома дојке, најпре се мисли на масно ткиво око миоепителијалних и епителијалних ћелија млечне жлезде (233). Иако се његов значај, слично осталим масноткивним депоима, у највећој мери огледа у обезбеђивању масних киселина као извора енергије, овај масноткивни депо има и своју улогу у развоју епитела дојке утичући на дукталну морфогенезу (234). Као могући механизми регулације карциногенезе од стране адипоцита наводе се и контрола метаболизма путем оксидације и синтезе масних киселина, секреција анти- и проинфламаторних цитокина, контрола развоја локалне фиброзе путем продукције колагена VI и металопроотеиназа, обезбеђивање мултипотентних стем-ћелија и утицај на ангиогенезу (Слика 3).



Слика 3. Приказ компонената туморске микросредине

(модификовано према: *Cozzo, A.J., Fuller, A.M., & Makowski, L. (2017) Contribution of adipose tissue to development of cancer. Comprehensive Physiology, 8(1): 237-82) (226)*

Кључну улогу у регулацији метаболизма глукозе и липида у адипоцитима, али и другим ткивима имају активисани рецетор- γ пероксизомног пролифератора (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ* , PPAR γ) и 5'-аденозин-монофосфатом активирана протеин-киназа (*5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK). Поред контроле адипогенезе, PPAR γ има и протективно дејство у процесу

карциногенезе јер смањује ектопичну акумулацију глукозе и липида, инхибира секрецију инфламаторних цитокина и превенира инсулинску резистенцију (171). У једној студији на мишевима показано је да управо повећањем експресије PPAR γ од стране ω -3 полинезасићених масних киселина долази до инхибиције раста тумора и ћелијске покретљивости и стимулације процеса апоптозе карциномских ћелија (235). Са друге стране, количина масти која се складишти у адипоцитима зависи и од могућности оксидације масних киселина у периферном ткиву, а која зависи од AMPK (236). Овај ензим доводи до повећања експресије ензима који учествују у оксидацији масних киселина и смањења експресије ацетил-*CoA*-карбоксилазе и синтазе масних киселина, чиме се повећава преузимање масних киселина од стране митохондрија и њихова оксидација (237-239). Такође, AMPK подстиче преузимање глукозе од стране ћелија индукцијом транслокације транспортера глукозе (GLUT4) у ћелијској мембрани (238,239). Значај AMPK у инхибицији раста тумора огледа се у смањењу синтезе липида неопходних за синтезу ћелијске мембране карциномских ћелија (240), инхибицији ћелијског циклуса (активацијом *p53*) (240) и смањењу експресије ароматазе у масном ткиву, чиме превенира настанак естроген-зависних тумора. У том смислу постигнути су позитивни резултати у терапији карцинома употребом метформина који представља активатор AMPK (240).

Познато је да извесни адипоцитокени утичу на контролу раста тумора. У том смислу врло значајним се сматрају лептин и адипонектин који испољавају антагонистичко дејство на раст тумора - лептин промовише раст туморских ћелија, док адипонектин инхибира пролиферацију туморских ћелија и подстиче механизме апоптозе (241). Осим тога, адипонектин доводи до активације AMPK и последичног повећања степена гликолизе и оксидације масних киселина, инхибиције глуконеогенезе и синтезе холестерола (238,239). *Eliot* и сарадници су у својој студији 1992. године доказали да мишје карциномске *SP1* ћелије показују најбољи раст када се уроне у мезентерично или масно ткиво јајника или дојке, док у поткожном масном ткиву или перитонеалној дупљи показују врло спор раст (242). Сматра се да је за овај утицај масног ткива дојке на раст туморског ткива одговорна продукција проинфламаторних фактора IL-6, TNF α као и ROS (243).

Повећана експресија гена задужених за синтезу IL-6 виђа се и у хуманим адипоцитима који окружују туморско ткиво дојке већих димензија уз налаз позитивних лимфних чворова (244) и сматра се да је везана за повећање инвазије тумора (245) као и развој тумора резистентних на радиотерапију (246).

У прогресији тумора значајну улогу има и ремоделовање екстрацелуларног матрикса у смислу развоја локалне фиброзе која је подстакнута повећаном продукцијом колагена VI и металопротеиназа у околном масном ткиву (247).

У масном ткиву дојке налазе се и мултипотентне стем-ћелије које имају способност диференцијације у коштане ћелије, ћелије хрскавице, мишићне и масне ћелије (*adipose derived stem cells* - ASCs) (248). Њихов допринос карциногенези састоји се у стимулацији ангиогенезе (249,250), секрецији VEGF и колагена, хепатоцитног фактора раста (*hepatocyte growth factor*, HGF) и TNF α (251-254).

Познато је да је ангиогенеза неопходна у циљу допремања кисеоника и других нутритијената потребних за раст, али и уклањања штетних продуката метаболизма (255). На њен значај у процесу карциногенезе указао је *Folkam* још 1971. године који је сматрао да без ангиогенезе величина тумора не би могла бити већа од 1-2 *mm* што би омогућило да он остане у тзв. “успаваном” стању (256). Ангиогенеза игра битну улогу и у прогресији туморског процеса и настанку удаљених метастаза, с обзиром да новоформиран крвни судови показују структурне абнормалности и повећан број фенестрација као и недостатак адекватне базалне мембране чиме се повећава могућност за продирање туморских ћелија у циркулацију и настанак удаљених микрометастаза (257,258). Околно масно ткиво подстиче ангиогенезу у туморском ткиву продукцијом PAI-1 који се сматра одговорним за промоцију раста и миграције туморских ћелија, као и миграције глатких мишићних ћелија крвних судова и стварање нових крвних судова; PAI-1 се сматра маркером лошије прогнозе код жена оболелих од карцинома дојке (235,259).

1.5.4.1. Дисфункционално масно ткиво у гојазности и карцином дојке

Већ је истакнуто да је гојазност праћена одређеним дисфункционалним променама у масном ткиву које, поред кардиометаболичких компликација, у великој мери доприносе и развоју и прогресији карцинома. Стиче се утисак да промене у масном ткиву гојазних особа у великој мери подсећају на промене у

туморском ткиву, што и није изненађујуће с обзиром да масно ткиво и само представља микросредину многих тумора. Тако се масно ткиво код гојазних особа карактерише инфламацијом ниског степена, а познато је и да је туморско ткиво инфилтрирано инфламаторним ћелијама, на првом месту макрофагима - тзв. “макрофаги удружени са тумором” (*tumor associated macrophages*, TAMs). При томе, *M1* макрофаги сматрају се проинфламаторним па показују експресију великог броја проинфламаторних цитокина као што су IL-12 и TNF α , док *M2* макрофаги показују имunosупресивне и тумор-промовишуће особине и задужени су за секрецију антиинфламаторних цитокина, IL-10, трансформишућег фактора раста- β (*transforming growth factor- β* , TGF- β) (260), али и ангиогених фактора и фактора раста, као што су MCP-1, VEGF, фактор раста изолован из тромбоцита и матрикс металопроотеиназе који омогућавају миграцију и пролиферацију туморских ћелија, деградацију матрикса и ангиогенезу (259,261-266). У самом процесу малигне трансформације ћелија *M1* макрофаги играју битну улогу с обзиром да продукују слободне радикале за које је познато да могу изазвати ДНК оштећења и мутацију ћелија. Даље, малигно трансформисане ћелије сматрају се окидачем за трансформацију макрофага у тумор-промовишуће *M2* TAMs који значајно доприносе расту и напредовању туморског процеса. Макрофагна инфилтрација туморског ткива налази се у 80% тумора, а доводи се у везу са туморима лошије прогнозе у којима је већа густина крвних судова (263,264,267-269). Макрофаги чине чак око 50% ћелијске масе карцинома дојке (270). Они бивају привучени у туморско ткиво из периферне крви под дејством хемокина и фактора раста које продукује туморске ћелије – MCP-1, фактор стимулације раста колонија макрофага (*macrophage colony-stimulating factor*, CSF-1), VEGF, али и хипоксије (271). Наиме, у једном истраживању показано је да парцијални притисак кисеоника у ткиву карцинома дојке износи 30 mmHg, али може бити и између 0 и 2,5 mmHg, док је у нормалном ткиву дојке 65 mmHg при чему ти хипоксични услови праћени повишеним концентрацијама лактата утичу на привлачење макрофага (272-274) и њихову трансформацију у TAMs (275). Сем тога, хипоксија доводи и до повећане експресије HIF-1 α (85,276) значајне за развој, раст и настанак метастаза карцинома дојке (277,278). Под дејством HIF-1 α у условима туморске хипоксије подстиче се

прелазак са оксидативне фосфорилације на гликолизу која обезбеђује бржу, иако мање ефикасну, продукцију АТФ, при чему долази до повећане транскрипције транспортера глукозе GLUT-1 и повећане експресије гликолитичких ензима као што је лактат-дехидрогеназа, а инхибира се стварање ацетил-*CoA*.

Макрофаги који се налазе у околини тумора имају улогу у формирању крвних судова и синтези и депозицији колагена у њиховој непосредној близини, чиме подстичу миграцију туморских ћелија према крвним судовима у циркулацију (263,269,279-281). Тако је показано да смањено присуство макрофага делује на смањење ангиогенезе за чак 40% и у узнапредовалим туморима, што указује на њихову улогу у формирању крвних судова и ремоделовању постојећих секрецијом VEGF (264, 269, 282). Даље, VEGF делује тако што стимулише привлачење нових макрофага чиме се утиче на даљи раст тумора (264,269).

С обзиром на значај макрофага у настанку и прогресији туморског процеса данас се повећана вредност макрофагног индекса, који се мери као степен присуства *CD68*⁺ макрофага, везује се за постојање гушће мреже крвних судова у тумору, метастаза у лимфним чворовима, затим за краће време до појаве рецидива као и нижу стопу преживљавања оболелих од карцинома дојке (283-285). Стога се макрофагни индекс може сматрати добрим прогностичким предиктором код пацијенткиња оболелих од карцинома дојке чије високе вредности се везују за лошију прогнозу и краће време до појаве рецидива (286). Такође, већа густина макрофагне инфилтрације и већи број митоза уочени су код хормон-негативних карцинома дојке (287). Сем *CD68*⁺ значајан маркер представља и *CD163*⁺ који је првенствено изражен код *M2* макрофага и представља снажан показатељ неповољних клиничкопатолошких карактеристика тумора (288).

Значајно обележје инфламираног масног ткива гојазних особа је и присуство CLS. Показано је да се ове структуре налазе у висцералном масном ткиву, али и у масном ткиву дојке гојазних мишева (289), као и да се њихово присуство везује за активацију NFκB и повишен налаз проинфламаторних адипоцитокина у масном ткиву дојке гојазних у односу на нормално ухрањене мишеве (289). Једна студија је показала присуство CLS у масном ткиву код 75% гојазних, 70% прекомерно ухрањених жена, наспрам свега 8% нормално ухрањених жена подвргнутих

мастектомији (191,290). Иста студија нашла је позитивну корелацију између величине адипоцита масног ткива дојке и ВМІ, као и са бројем CLS (80,191). Такође, показана је и корелација степена експресије и активности ароматазе са бројем CLS и ВМІ (191). Присуство CLS доказано је и у масном ткиву прекомерно ухрањених и гојазних жена са туморским променама нижег градуса (290). Да су адипоцити масног ткива дојке склонији апоптози у поређењу са осталим масноткивним депоима говори податак да се у другим поткожним и висцералним депоима CLS јављају након двоструког увећања адипоцита, док се у масном ткиву дојке појављују након увећања адипоцита за свега 1,08 пута (290).

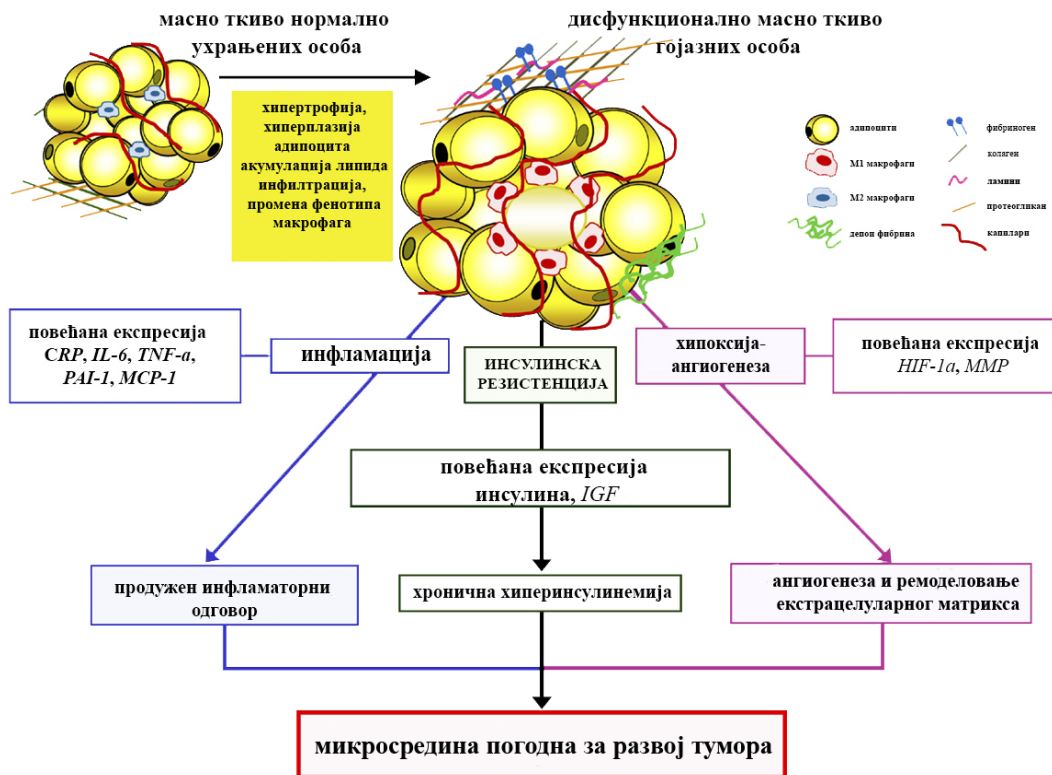
Процесу карциногенезе гојазних особа доприноси и поремећај ендокрине функције масног ткива, односно поремећај равнотеже у синтези адипоцитокина. Од великог броја адипоцитокина, утицај адипонектина и лептина се највише доводи у везу са карциномом дојке. Клиничке студије су указале да су вредности адипонектина у серуму снижене код особа оболелих од карцинома дојке (291-295), док су вредности лептина повишене (296,297). Генерално, адипоцитокини учествују у процесу настанка и прогресије карцинома путем различитих механизма. Лептин подстиче митогенезу, раст и мотилитет карциномских ћелија, (241,298,299), инхибира апоптозу и стимулише ћелијску пролиферацију (241,298). Ефекти инхибиције апоптозе и стимулације ћелијске пролиферације приписују се и висфатину (300). Резистин, висфатин и PAI-1 доприносе стимулацији ангиогенезе путем подстицаја секреције VEGF (300-303). На подстицање пролиферације моноцита као и привлачење макрофага у циљу стварања средине погодне за раст тумора утичу лептин (304), резистин (305) и MCP-1 (306). Лептин и резистин подстичу и секрецију металопроотеиназа које врше деградацију колагена и екстрацелуларног матрикса омогућавајући инвазију туморске строме и одвајање карциномских ћелија од примарне туморске масе (301,302,307). У развоју карцинома дојке и ендометријума важан је и утицај лептина и TNF α на повећање експресије ароматазе у масном ткиву (236,241,308,309). На процес карциногенезе утиче и инсулинска резистенција коју промовише лептин (236,241,308,309). Са друге стране, адипонектин свој антиканцерогени ефекат испољава захваљујући тиме што побољшава инсулинску сензитивност, смањује ћелијску пролиферацију, а

учествује и у регулацији апоптозе (310,311). Поред тога, адипонектин испољава и инхибиторни ефекат на процес ангиогенезе у туморском ткиву (312). Верује се да има утицај и на прогресију карцинома дојке јер су поједине студије показале да се код жена са сниженим вредностима адипонектина развијају карциноми дојке који су агресивнији, већих димензија, вишег хистолошког градуса и са чешћом појавом метастаза у регионалним лимфним чворовима (313,314).

Сматра се да хиперинсулинемија у склопу гојазности доприноси развоју карцинома дојке путем неколико механизма као што су повећање активности ароматазе и редукција синтезе SHBG, захваљујући чему се повећава концентрација слободног и биолошки активног естрадиола, потом стимулација продукције инсулину-сличног фактора раста-1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1), инхибиција апоптозе, стимулација пролиферације и миграције ћелија, стимулација ангиогенезе путем повећања експресије VEGF (204,315), повећање секреције лептина и других проинфламаторних цитокина (TNF α , IL-6 и CRP), а смањење секреције адипонектина (190,316-318). Доприноси и бољем преживљавању малигно трансформисаних ћелија, а доводи се и у везу са развојем резистенције тумора на хемиотерапију (319-321).

Са друге стране, доказано је да и туморске ћелије утичу на адипоците стимулишући губитак липидног садржаја, доводећи до смањене експресије гена за лептин и адипонектин и повећавајући експресију гена задужених за синтезу инфламаторних цитокина IL-6, IL-1 β , PAI-1. Такви адипоцити су названи “адипоцити удружени са карциномом” (*carcinoma associated adipocytes*, CAAs). У прилог овоме говоре и резултати студије *Nieman* и сарадника који су ћелије карцинома јајника ставили у средину богату адипоцитима након чега је дошло је до значајних промена у околним адипоцитима који су почели у великој мери да ослобађају масне киселине како би их туморске ћелије могле користити као енергетско гориво потребно за даљи раст (322). *Wang* и сарадници су такође показали присуство оваквих адипоцита у ткиву хуманог карцинома дојке (323). Слично њима, *Dirat* и сарадници су указали на промену фенотипа адипоцита који окружују туморско ткиво у смислу њихове делипидације и повишене експресије протеиназа, укључујући матрикс-металопротеиназу-11 (*matrix metalloproteinase-11*,

MMP-11), као и проинфламаторних цитокина, IL-6, IL-1 β и PAI-1 (244). Такође, ови адипоцити су били мањих димензија што је вероватно последица повећаног ослобађања слободних масних киселина које би се искористиле за раст околних малигно трансформисаних ћелија (244). Промене које су описане на хуманим адипоцитима распоређеним око туморских промена снажно подржавају теорију о значају микросредине у напредовању малигног процеса као и о способности малигнућних ћелија да мењају фенотип околних адипоцита у циљу поспешивања сопственог раста. Поред стимулације делипидације у околним адипоцитима, неколико студија је чак и појаву туморске кахексије довело у везу са променама адипоцита у смислу појачане липолизе у адипоцитима удаљених масноткивних депоа. Ова појачана липолиза дешава се као последица повећане активности хормон-сензитивне липазе и адипоцитна триацилглицерол-липазе и указује на ефекат ћелија тумора на удаљене адипоците (324).



Слика 4. Гојазност и карциногенеза

(модификовано према: Pérez-Hernández, A. I., Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., & Frühbeck, G. (2014) *Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. Frontiers in endocrinology*, 5:65) (325)

1.5.5. Карцином дојке и оксидативни стрес

Познато је да оксидативни стрес има важну улогу у иницијацији, промоцији и прогресији малигнух тумора. При томе, извор ROS нису само туморске ћелије већ и околна микросредина.

Повећана продукција ROS у туморским ћелијама јавља се услед поремећаја метаболизма ових ћелија удруженим са дисфункцијом митохондрија, хипоксичних услова, прекомерне експресије NOX ензима (посебно NOX1 и NOX4), дисфункције циклооксигеназа и липооксигеназа, тимидин-фосфорилазе, стварања полупропустљивих крвних судова, смањене ефикасности механизма антиоксидативне одбране у смислу смањене активности и/или експресије антиоксидативних ензима (115).

Као главни узрок оксидативног стреса у туморским ћелијама наводи се дисфункција митохондрија као и преусмеравање метаболизма малигнух ћелија према гликолизи, независно од степена оксигенације. Ово је познато као *Warburg* ефекат и представља обележје малигнух ћелија при чему је компромитован транспорт електрона, али су комплекс *I* и комплекс *III* респираторног ланца и даље активни. То доводи до повећања мембранског потенцијала, повећаног цурења електрона као и поремећаја односа NADH/NAD⁺ и значајне продукције супероксид-аниона (326).

Поремећају метаболизма туморских ћелија доприноси и појава хипоксије која се доводи у везу са продукцијом ROS у митохондријама (327). Наиме, у иницијалној фази туморског раста, туморске ћелије пате од хипоксије, што доводи до стабилизације HIF-1 чиме се омогућава преживљавање и даља пролиферација ћелија (86). HIF-1 регулише експресију великог броја гена укључених у метаболизам. Стимулише транскрипцију гена за киназу пируват-дехидрогеназе-1 (*pyruvate dehydrogenase kinase-1*, PDK-1) чиме спречава улазак пирувата у Кребсов циклус. Затим регулише експресију гена за синтезу глукозних транспортера GLUT-1 и GLUT-3, те повећава преузимање глукозе обезбеђујући извор за синтезу ATP (115). Промене у експресији гена за наведене протеине иницирају појаву већ поменутог *Warburg* ефекта. Иако у току прогресије тумора долази до формирања нових крвних судова они су често нефункционални, односно пропустљиви, што

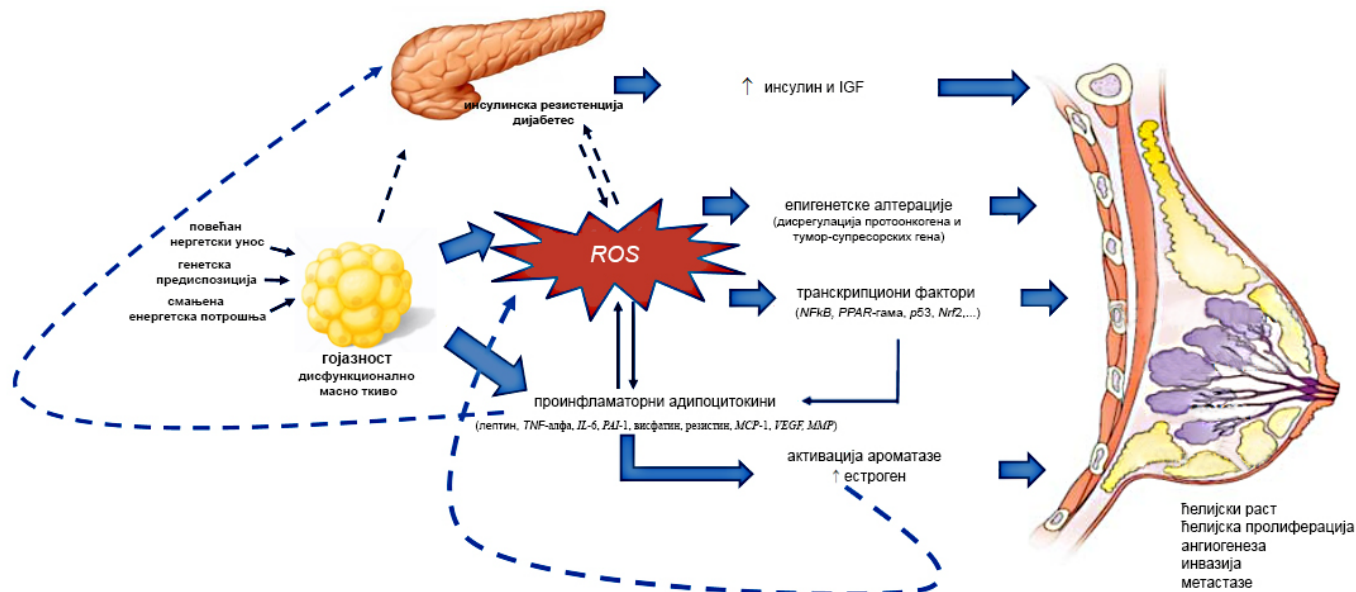
доводи до напредовања хипоксије праћене реперфузијом и додатног ослобађања ROS (115).

Поред повећане продукције ROS, за развој оксидативног стреса у туморском ткиву од значаја је и слабљење антиоксидативне одбране узроковане смањењем ензимске активности CAT, MnSOD и инактивацијом екстрацелуларне SOD (328,329,330,331).

Доказано је да је и процес карциногенезе у дојци праћен повећаном продукцијом слободних радикала. Стимулацијом продукције HIF-1 α и NF κ B ћелије карцинома дојке утичу на повећано стварање ROS (332), али доприносе и смањењу количине стромалног кавеолина-1 (333) што се повезује са већом агресивношћу тумора, чешћом појавом метастаза у регионалним лимфним чворовима, раном појавом рецидива, резистенцијом на терапију тамоксифеном и лошијом прогнозом (334). Лошија прогноза естроген-негативних карцинома дојке управо се везује за повећање продукције ROS и смањење количине кавеолина-1 (335). Оксидација 17 β -естрадиола под дејством лактопероксидазе окривљује се за повећану производњу једног од слободних радикала - феноксил-радикала у ћелијама карцинома дојке (336). Уз ћелије карцинома дојке значајан извор ROS су и макрофаги који инфилтрују подручје захваћено тумором (337,338). Такође, доказано је да и радиотерапија и цитостатици као што су доксорубицин, цисплатин и тамоксифен могу стимулисати настанак слободних радикала (339,340).

Механизми дејства ROS у процесу карциногенезе су вишеструки. Они утичу на пролиферацију, генетску нестабилност, развој инфламације и појаву резистенције туморских ћелија на апоптозу (115). Добро је познато мутагено дејство ROS које се састоји у подстицању промена у молелулу ДНК, претежно прекида ДНК ланаца, као и поремећаја гуанинских и тиминских база. Оксидативни стрес сматра се одговорним и за повећану активност нуклеусног респираторног фактора-1 (*nuclear respiratory factor-1*, NRF-1), транскрипционог фактора који регулише ћелијски раст, респирацију, транскрипцију и транслацију митохондријалне ДНК која је због недостатка хистона и *repair* механизма смештених у једру изразито осетљива на оштећења настала дејством оксидативног стреса (335). Поред тога, ROS утичу и на инактивацију тумор-супресорских гена, а

стимулацију протоонкогена (341). Битна је и улога водоник-пероксида у подстицању диференцијације фибробласта у тзв. миофибробласте чији се значај огледа у метаболичком репрограмирању малигнух ћелија у смислу стимулације гликолизе и обезбеђивања нутријената за њихов раст и дељење (115,342-346). Оксидативни стрес у миофибробластима доводи до повећане регулације МСТ-4 чиме се промовише улазак лактата у туморске ћелије карцинома дојке (347) па је тако примећено да код *triple*-негативних карцинома дојке повишена експресија МСТ-4 корелира са лошом прогнозом ових тумора (348). Поред тога, ROS доводе и до хиперплазије епитела дојке и дисплазије ћелија што утиче на појаву карцинома дојке (349). Развој оксидативног стреса детерминише и прогресију тумора јер подстиче активацију матриксних металопроотеиназа, те инхибицију антипротеиназа, па утиче на појаву метастаза. Ово се првенствено односи на матрикс-металопроотеиназу-2 (*matrix metalloproteinase-2*, MMP-2) чији је висок ниво показан код малигнух у односу на бенигне промене у дојци, а повезан је и са лошијом прогнозом тумора код ових пацијенткиња (350).



Слика 5. Потенцијални механизми укључени у процес карциногенезе - интеракција промена у гојазности и оксидативног стреса

(модификовано према: *Crujeiras AB, Díaz-Lagares A, Carreira MC, Amil M, Casanueva FF. Oxidative stress associated to dysfunctional adipose tissue: a potential link between obesity, type 2 diabetes mellitus and breast cancer. Free radical research. 2013;47(4):243-56*) (351)

Познато је да је гојазност сама по себи у вези са оксидативним стресом чему преваходно доприносе хронична инфламација у масном ткиву, поремећаји у секрецији адипоцитокина, дисфункција митохондрија, дефект антиоксидативне одбране, као и консекутивни метаболички поремећаји и ендотелна дисфункција. Са друге стране, масно ткиво као микросредина знатно доприноси карциногенези као енергетска подршка, извор стем-ћелија, адипоцитокина који промовишу пролиферацију туморских ћелија и ангиогенезу, али и кроз повећану продукцију ROS и промовисање и одржавање оксидативног стреса.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

Циљеви истраживања:

1. Анализа антропометријских карактеристика жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке.
2. Анализа присуства маркера инфламације и оксидативног стреса у масном ткиву дојке код жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке у односу на контролну групу жена у репродуктивном периоду са бенигним промена у дојци.
3. Анализа присуства маркера инфламације и оксидативног стреса у масном ткиву код жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке у односу на контролну групу жена у репродуктивном периоду са бенигним променама у дојци истог степена ухрањености (нормално ухрањене/гојазне).
4. Анализа присуства маркера инфламације и оксидативног стреса у туморском ткиву у односу на околно масно ткиво.

На основу података из литературе, постављене су следеће хипотезе:

1. У поређењу са здравим женама у репродуктивном периоду као и женама са бенигним променама у дојци, жене оболеле од карцинома дојке показују веће вредности индикатора величине абдоминалног масног ткива, тј. претежно централну дистрибуцију масног ткива.
2. У поређењу са женама у репродуктивном периоду са бенигним променама у дојци, масно ткиво дојке код жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке показује већу инфилтрацију макрофагима, већи степен апоптозе и већу експресију маркера инфламације, и оксидативног стреса;
3. У поређењу са нормално ухрањеним женама у репродуктивном периоду, масно ткиво дојке код гојазних жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке показује већу инфилтрацију макрофагима, већи степен апоптозе и већу експресију маркера инфламације, и оксидативног стреса;
4. Не постоје статистички значајне разлике у експресији маркера инфламације и оксидативног стреса између масног и туморског ткива жена оболелих од карцинома дојке.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У истраживање је укључено 50 жена оболелих од карцинома дојке (31 нормално ухрањена и 19 прекомерно ухрањених или гојазних) и 97 жена са бенигним променама у дојци (67 нормално ухрањених и 30 прекомерно ухрањених или гојазних) хоспитализованих на Институту за онкологију Војводине у Сремској Каменици ради оперативног захвата. За потребе анализе антропометријских карактеристика укључено је и 209 здравих испитаница (149 нормално ухрањених и 60 прекомерно ухрањених или гојазних) регрутованих међу здравственим радницама и студенткињама Медицинског факултета у Новом Саду, као и женама које су се рекреативно бавиле спортом на Факултету за спорт и физичко васпитање у Новом Саду (Табела 2). У даљем тексту прекомерно ухрањене и гојазне жене биће означене као гојазне.

Све испитанице су биле у репродуктивном периоду (критеријум за процену менопаузалног статуса био је анамнестички податак о одсуству менструације у периоду дужем од годину дана). Критеријум за укључење у истраживање био је да претходно нису биле подвргнуте хормонској, хемио- или радиотерапији, као и да не носе *race-maker* како би се могло спровести мерење масне масе биоелектричном импеданцијом. Учешће испитаница у студији било је добровољно, што су испитанице потврдиле потписивањем сагласности након информисања о сврси и начину испитивања.

Дан пре оперативног захвата од пацијенткиња су узети анамнестички подаци и извршена су антропометријска мерења.

Од анамнестичких података од значаја су били подаци о времену појаве менархе, броју трудноћа и порођаја, дужини дојења, абортусима и употреби оралних контрацептива. Такође, узимани су и подаци о учесталости карцинома дојке и других малигних обољења у породици.

Хистопатолошким прегледом хируршки одстрањеног ткива малигно оболелих пацијенткиња испитиване групе установљено је присуство инвазивног дукталног карцинома код 86% жена, док су код осталих пацијенткиња били дијагностиковани инвазивни лобуларни карцином (8%), инвазивни метапластични карцином (2%), инвазивни крибриформи и инвазивни тубуларни карцином дојке

(2%). Одређивање стероидног статуса показало је да је 88% пацијенткиња боловало од хормон-позитивног карцинома дојке (естроген- и прогестерон- позитивног), а повишена експресија HER2 је показана у 14% пацијенткиња. Код 38% пацијенткиња пронађене су метастазе у регионалним лимфним чворовима аксиле (за једну пацијенткињу нису били доступни подаци о присуству метастаза у лимфним чворовима аксиле).

Најучесталија дијагностикована патохистолошка промена у групи жена са бенигним променама у дојци био је фиброаденом (67,01%), док су остале промене укључивале интрадуктални папилом (13,40%), епителну хиперплазију (5,12%), тубуларну аденозу (4,12%), фиброцистичну болест (4,12%), маститис (2,06%), склерозирајући папилом (1,03%), атипични интрадуктални папилом (1,03%), филодес тумор (1,03%) и солитарну цисту (1,03%).

Табела 2. Приказ структуре групе у односу на патохистолошки тип промене у дојци и степен ухрањености

	Нормално ухрањене	Гојазне	Укупно
Карцином дојке	31	19	50
<i>хистолошки тип</i>			
инвазивни дуктални	28 (90,32%)	15 (78,95%)	43 (86%)
лобуларни	2 (6,45%)	2 (10,53%)	4 (8%)
метапластични	-	1 (5,26%)	1 (2%)
крибриформни	-	1 (5,26%)	1 (2%)
тубуларни	1 (3,23%)	-	1 (2%)
<i>стероидни статус</i>			
хормонска позитивност	27 (87,10%)	17 (89,47%)	44 (88%)
<i>HER2 статус</i>			
HER2 позитивност	5 (16,13%)	2 (10,53%)	7 (14%)
<i>лимфни чворови</i>			
позитивност	9 (29,03%)	10 (52,63%)	19 (38%)
Бенигне промене у дојци	67	30	97
фиброаденом	51 (76,12%)	14 (46,67%)	65 (67,01%)
тубуларна аденоза	2 (2,99%)	2 (6,67%)	4 (4,12%)
интрадуктални папилом	7 (10,45%)	6 (20%)	13 (13,40%)
склерозирајући папилом	1 (1,49%)	-	1 (1,03%)
атипични интрадуктални папилом	1 (1,49%)	-	1 (1,03%)
филодес тумор	-	1 (3,33%)	1 (1,03%)
солитарна циста	-	1 (3,33%)	1 (1,03%)
епителна хиперплазија	3 (4,48%)	2 (6,67%)	5 (5,15%)
фиброцистична болест	1 (1,49%)	3 (10%)	4 (4,12%)
маститис	1 (1,49%)	1 (3,33%)	2 (2,06%)
Здраве жене	149	60	209
Укупно	247	109	356

За потребе биохемијских, имунохистохемијских анализа, и *Western blot* анализа коришћени су узорци масног и туморског ткива жена оболелих од карцинома дојке као и жена са бенигним променама у дојци. С обзиром на недоступност узорака масног и туморског ткива свих жена укључених у студију (разлози су били недовољна величина хируршки одстрањеног ткива и неадекватна конзервација узорака) анализирани су узорци масног и туморског ткива код 34 жене оболеле од карцинома дојке (22 нормално ухрањених и 12 гојазних) и 41 жене са бенигним променама у дојци (29 нормално ухрањених и 12 гојазних, Табела 3). Код највећег броја пацијенткиња оболелих од карцинома дојке дијагностикован је инвазивни дуктални карцином (88,23%), док су код осталих пацијенткиња дијагностиковани инвазивни лобуларни карцином (5,88%), инвазивни метапластични карцином (2,94%) и инвазивни крибриформни карцином дојке (2,94%). Одређивање стероидног статуса показало је да је 82,35% пацијенткиња боловало од хормон-позитивног карцинома дојке (естроген- и прогестерон-позитивног), а повишена експресија HER2 је показана у 11,76% пацијенткиња. Код 38,23% пацијенткиња пронађене су метастазе у регионалним лимфним чворовима аксиле (овој групи припадала је пацијенткиња за коју нису били доступни подаци о присуству метастаза у лимфним чворовима аксиле). Најучесталија дијагностикована бенигна промена у дојци био је фиброаденом (75,61%), док су остале промене обухватале интрадуктални папилом (12,91%), тубуларну аденозу (2,44%), склерозирајући папилом (2,44%), атипични интрадуктални папилом (2,44%), филодес тумор (2,44%) и солитарну цисту (2,44%).

Табела 3. Приказ структуре групе испитаница са туморским променама у дојци (бенигне/малигне) од којих су сакупљени узорци ткива у односу на патохистолошки тип промене и степен ухрањености

	Нормално ухрањене	Гојазне	Укупно
Карцином дојке	22	12	34
<i>хистолошки тип</i>			
инвазивни дуктални	21 (95,45%)	9 (75%)	30 (88,23%)
лобуларни	1 (4,54%)	1 (8,33%)	2 (5,88%)
метапластични	-	1 (8,33%)	1 (2,94%)
крибриформни	-	1 (8,33%)	1 (2,94%)
<i>стероидни статус</i>			
хормонска позитивност	18 (81,82%)	10 (83,33%)	28 (82,35%)
<i>HER2 статус</i>			
HER2 позитивност	4 (18,18%)	-	4 (11,76%)
<i>лимфни чворови</i>			
позитивност	8 (36,36%)	5 (41,67%)	13 (38,23%)
Бенигне промене у дојци	29	12	41*
фиброаденом	23 (79,31%)	8 (66,67%)	31 (75,61%)
тубуларна аденоза	1 (3,45%)	-	1 (2,44%)
интрадуктални папилом	3 (10,34%)	2 (16,67%)	5 (12,19%)
склерозирајући папилом	1 (3,45%)	-	1 (2,44%)
атипични интрадуктални папилом	1 (3,45%)	-	1 (2,44%)
филодес тумор	-	1 (8,33%)	1 (2,44%)
солитарна циста	-	1 (8,33%)	1 (2,44%)
Укупно	51	24	75

*од 22 испитанице (14 нормално ухрањених и 8 прекомерно ухрањених) уз узорке масног ткива сакупљени су и узорци туморског ткива

3.1. Антропометријска мерења

Антропометријска мерења обухватала су мерење телесне висине, телесне масе, телесних обима (обим надлактице, подлактице, грудног коша, струка, кукова, натколенице и потколенице), дебљине кожних набора (предњи и задњи кожни набор надлактице, спољашњи и предњи кожни набор подлактице, подлопатични кожни набор, абдоминални кожни набор, кожни набор натколенице и медијални кожни набор потколенице), као и сагиталног абдоминалног дијаметра.

Телесна висина измерена је помоћу антропометра *GPM (Sieber&Hegner, Zürich, Switzerland)* са прецизношћу мерења од 0,1 cm. Мерење је вршено у стојећем ставу са састављеним петама и размакнутих прстима. Телесна висина је изражена као растојање између темена (*vertex*) и подлоге при чему је глава постављена тако да је Франкфуртска равна, која повезује трагус ушне шкољке и доњу ивицу орбите са исте стране, хоризонтална.

Мерење телесне масе извршено је помоћу ваге са прецизношћу мерења од 0,1 kg.

За мерење телесних обима коришћена је *Holtain* флексибилна антропометријска трака (*Holtain Ltd, Croswell, UK*) са прецизношћу мерења од 0,1 cm. Мерени су следећи обими:

- Обим надлактице измерен је на средини растојања између антропометријских тачака *acromiale* (тачка на споју спољашње и задње ивице натплећка лопатице) и *radiale* (најлатералнија тачка на горњој ивице главе жбике). Приликом мерења испитивана особа је била у стојећем ставу када је двоглави мишић надлактице (*m. biceps brachii*) био релаксиран.
- Обим подлактице мерен је у положају супинације уз релаксацију мишића подлактице, као максимални обим, најчешће 5 cm дистално од превоја лакта.
- Обим грудног коша мерен је у нивоу антропометријске тачке *mesosternale* (четврти стернокостални спој). Приликом мерења испитивана особа била је у стојећем ставу са рукама у положају абдукције. Мерење је извршено током мирног дисања, а читавање је извршено на крају нормалног експиријума.
- Обим струка измерен је на средини растојања између најниже тачке ребарног лука (*arcus costalis*) и највише тачке на бедреном гребену карличне кости (*crista iliaca*). Мерење је вршено у стојећем ставу са благо абдукованим рукама, током мирног дисања, а читавање се врши на крају нормалног експиријума.
- Обим кукова измерен је у висини најиспупченије тачке великог трохантера бутне кости (*trochanter major femoris*). Приликом мерења испитивана особа је у усправном ставу, са рукама положеним преко грудног коша, спојеним стопалима и релаксираним глутеалним мишићима.
- Обим натколенице је мерен на два нивоа - као горњи и средњи обим натколенице. Горњи обим натколенице измерен је на споју горње и средње трећине натколенице, непосредно испод глутеалног набора, при чему је особа била у стојећем ставу са лако размакнути стопалима. Средњи обим натколенице измерен је на средини растојања између антрополошких тачака *trochanter anterior* (највиша тачка на великом трохантеру фемура) и *tibiale laterale*

(најлатералнија тачка на ободној ивици горњег краја голењаче). Приликом мерења средњег обима натколенице испитивана особа је такође била у усправном ставу са благо размакнутим стопалима.

- Обим потколенице измерен је као њен максимални обим измерен мерном траком при чему је испитивана особа била у усправном ставу са стопалима размакнутим око 10 *cm*.

Дебљина кожних набора мерена је помоћу *Harpender* калипера са прецизноћу мерења од 0,2 *mm* (*Holtain Ltd, Crowell, UK*). Мерење је вршено тако што се ухвати кожа заједно са поткожним масним ткивом између палца и кажипста леве руке и одигне од мишића, затим се постави калипер и након пар секунди се прочита дебљина испитиваног кожног набора. Мерење сваког кожног набора поновљено је три пута да би се након тога израчунала аритметичка средина измерене дебљине кожног набора. Дебљине кожних набора мерене су на следећим местима:

- Задњи кожни набор надлактице (кожни набор над трицепсом) измерен је као вертикални кожни набор на задњој страни надлактице на средини растојања између антрополошких тачака *acromiale* и *radiale*.
- Предњи кожни набор надлактице (кожни набор над бицепсом) измерен је као вертикални набор на предњој страни надлактице у истој висини као кожног набора над трицепсом.
- Спољашњи кожни набор подлактице измерен је на горњој трећини спољашње стране подлактице при чему је подлактица била у положају супинације.
- Предњи кожни набор подлактице измерен је на горњој трећини предње стране подлактице при чему је подлактица била у положају супинације.
- Подлопатични кожни набор је измерен као коси кожни набор на 1 *cm* испод доњег угла лопатице, пратећи правац пружања коже.
- Абдоминални кожни набор је мерен као вертикални кожни набор, на 3 *cm* латерално и 1 *cm* испод умбиликуса.
- Кожни набор натколенице је мерен као вертикални кожни набор на средњој трећини предње стране натколенице.

- Медијални кожни набор потколенице представља вертикални кожни набор измерен на медијалној страни потколенице у нивоу њеног максималног обима, при савијеној потколеници под углом од 90°.

За мерење сагиталног абдоминалног дијаметра коришћен је *Holtain Kahn* абдоминални калипер (*Holtain Ltd, Crowell, UK*) са прецизношћу мерења од 0,1 cm. Мерење је вршено у лежећем положају, постављањем непокретног крака калипера испод леђа испитаника и спуштањем покретног крака на предњи трбушни зид у нивоу линије која повезује бедрене гребене, након чега је вршено читавање величине сагиталног абдоминалног дијаметра.

У циљу процене дистрибуције масног ткива израчунате су и вредности следећих антропометријских индекса:

- однос обима струка и обима кукова (*waist-to-hip ratio, WHR*)
- однос обима струка и телесне висине (*waist-to-height ratio, WHtR*)
- однос обима струка и горњег обима натколенице или *Aschwell*-ов индекс (*waist-to-thigh ratio, WTR*)
- однос сагиталног абдоминалног дијаметра и телесне висине (*SAD-to-height, SADH*)
- однос сагиталног абдоминалног дијаметра и средњег обима натколенице (*SAD-to-thigh ratio, abdominal diameter index, ADI*)

У циљу процене степена ухрањености користили смо индекс телесне масе (*body mass index, BMI*). Индекс телесне масе дефинише се као количник телесне масе изражене у килограмима и квадрата телесне висине изражене у метрима ($BMI = TM_{kg} / TB_m^2$). Препоруке Светске здравствене организације су коришћене при одређивању степена телесне ухрањености при чему су вредности BMI између 18,5 и 24,9 kg/m^2 одговарале нормалној телесној ухрањености, а вредности изнад 25 прекомерној телесној маси и гојазности (15). На основу вредности индекса телесне масе испитанице су подељене на нормално ухрањене ($BMI < 25 kg/m^2$) и оне са прекомерном телесном масом и гојазношћу ($BMI \geq 25 kg/m^2$).

У циљу процене укупне масне масе користили смо и индекс телесног адипозитета (*body adiposity index, BAI*) који је изведен из телесне висине изражене у метрима и обима кукова такође израженог у метрима на основу следеће формуле

(352): $[100 \times \text{обим струка}_m / (\text{телесна висина}_m \times \sqrt{\text{телесна висина}_m})]$ - 18

3.2. Анализа телесне композиције

У циљу анализе телесне композиције одређивали смо проценат масне масе у организму методом мерења биоелектричне импеданције помоћу апарата *Omron BF-511 (Omron Matsusaka Co, Ltd, Matsusaka, Japan)*. Масна маса је изражена у килограмима (BFkg) и процентуално (BF%).

3.3. Узимање узорка масног и туморског ткива и њихова обрада

Прикупљање узорака масног и туморског ткива вршено је у склопу рутинске процедуре узорковања ткива за патохистолошки преглед током оперативног захвата. Из добијеног узорка на Одељењу за патологију издвојена су два узорка масног ткива дојке величине $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}$ у непосредној близини бенигне или малигне туморске промене, као и два узорка туморског ткива исте величине. Један узорак масног и туморског ткива фиксиран је у раствору 10% пуферисаног формалина током десет дана. Након фиксације, узорци су дехидрирани кроз серију алкохола растућих концентрација и рутински укалупљени у парафин. Пресеци дебљине $5 \mu\text{m}$ коришћени су за имунохистохемијско показивање макрофага *M1* и *M2* класе. Након депарафинисања пресека и довођења до воде демаскирана су антигена места кувањем у цитратном пуферу, а затим су блокиране ендогена пероксидаза и неспецифична места везивања. Инкубација примарним антителима на маркере макрофага *M1 (MAC387, sc-66204, Santa Cruz, CA, USA)* и *M2 (CD163, ab87099, Abcam, UK)* ишла је преко ноћи на $+4 \text{ }^\circ\text{C}$, а сутрадан је након испирања ткиво било инкубирано са секундарним антителом обележеним пероксидазом рена. Позитивна реакција развијана је у присуству водоник-пероксида диаминобензидином, по препоруци произвођача *ABC* кита (*Dako*). Пресеци су контрастирани кратко у *Mayer* хематоксилину, дехидратисани и монтирани у *DPX*. Анализа присуства и дистрибуције макрофага вршена је на светлосном микроскопу (*Leica Microsystem, Austria*) опремљеном дигиталном камером. Са истих узорака процењиван је и степен апоптозе. Други узорак масног и туморског ткива стављен је у контејнер са течним азотом и транспортован до замрзивача где су чувани на -80°C до даље

обrade. Узорци су коришћени за одређивање активности ензима оксидативног стреса и количине глутатиона, као и за *Western blot* анализу.

3.3.1. Припрема ткива за одређивање активности ензима

Након мерења и мацерације масног и туморског ткива приступило се процесу његове хомогенизације. За хомогенизацију ткива коришћен је сахарозни пуфер (0,25 M сахароза, 0,05 M TRIS, 1 mM EDTA, pH 7,4). Ткиво је хомогенизовано по методи *Rossi-a* и сар. (1983) и *De Wazuersa* и *Albrechta* (1987) у *Heidolph DIAH* 600 хомогенизеру три пута у трајању по десет секунди са по десет секунди паузе. Након хомогенизације вршена је сонификација узорака методом по *Takada*-и и сар. (*Takada* и сар. 1982). Узорци су сонификовани три пута по десет секунди са по десет секунди паузе, при јачини од 10 kHz. Након тога, протеини из једног дела сонификата су изталожени 10% сулфосалицилном киселином и центрифугирањем током 10 минута на 3000 g, након чега је у супернатанту одређиван глутатион. Преостали део сонификата је центрифугиран у *Beckam* центрифуги 90 минута на 85000 g. У овим супернатантима је одређивана активност ензима антиоксидативне одбране.

3.3.2. Одређивање количине протеина

За одређивање количине протеина коришћена је метода *Lowry*-а и сар. (353). Ова метода заснива се на реакцији пептидних веза и Cu^{++} јона у алкалној средини и реакцији фосфолибденско-фосфволфрамовог реагенса са ароматичним аминокиселинама триптофаном и тирозином у полипептидним ланцима при чему настаје једињење плаве боје које има максимум апсорпције на 500 nm. Интензитет боје пропорционалан је концентрацији протеина и читава се са стандарне криве конструисане мерењем апсорбанце раствора албумина на 500 nm. Концентрација протина се изражава у mg/ml.

3.3.3. Одређивање активности антиоксидативних ензима и нивоа глутатиона

Међу параметрима редокс регулације одређиване су активности манган супероксид дисмутазе (MnSOD), бакар-цинк супероксид дисмутазе (CuZnSOD), каталазе (CAT), глутатион пероксидазе (GSH-Px), глутатион редуктазе (GR), као и количине тиоредоксина (TR) и укупног глутатиона (GSH).

3.3.3.1. Активност супероксид дисмутазе

За одређивање активности супероксид дисмутазе (SOD) коришћена је модификована метода *Misra-e* и *Fridovich-a* (354). Као извор супероксид-анјон радикала коришћен је адреналин чијом аутооксидацијом у базној средини настаје $O_2^{\cdot -}$ који убрзава реакцију. Брзина аутооксидације адреналина прати се спектрофотометријски на 480 *nm*. Међутим, супероксид дисмутаза спречава аутооксидацију адреналина, а мера активности ензима се одређује кроз степен инхибиције реакције. Јединица активности SOD представља запремину узорка, тј. количину протеина која доводи до 50% инхибиције брзине аутооксидације адреналина у линеарном делу промена апсорбанце. Активност SOD је изражена у јединицама по *mg* протеина.

Активност MnSOD је одређивана након инхибиције CuZnSOD цијанидом на који је MnSOD резистентна. MnSOD је одређивана тако што је у реакциону смешу за одређивање активности укупне SOD убачено 8 *mM* KCN у односу 1:1. С обзиром да је CuZnSOD инхибирана, детектована активност потиче искључиво од MnSOD. Активност CuZnSOD је одређена тако што је од вредности за укупну SOD активност одузета вредност активности MnSOD.

3.3.3.2. Активност каталазе

За одређивање активности CAT коришћена је метода *Beutler-a* (355) где је спектрофотометријски праћена промена апсорбанце на 230 *nm*. Наиме, каталаза из узорка доводи до разградње стандардне концентрације H_2O_2 (10 *mM*) при чему долази до промене максимума апсорпције H_2O_2 који је иначе на таласној дужини од 230 *nm*. Активност каталазе је израчуната преко моларног екстинкционог коефицијента за водоник-пероксид (0,071), а вредности су изражене у јединицама по *mg* протеина.

3.3.3.3. Активност глутатион пероксидазе

За одређивање активности GSH-Px коришћена је метода *Pagli-a* и *Valentin-a* (356). Јединица активности GSH-Px представља количину ензима која је потребна за оксидацију 1 *nM* NADPH у минути. Вредности су изражене у јединицама по *mg* протеина.

3.3.3.4. Активност глутатион редуктазе

За одређивање активности GR коришћена је метода *Glatzle*-а и сар. (357). Ова метода се заснива на примени GR као катализатора редукције оксидованог GSH при чему се као кофактор користи NADPH, а оксидација NADPH се прати спектрофотометријски на 340 nm. Активност GR се изражава у јединицама по mg ткива. Јединица активности GR представља nM NADPH који се оксидује у минути.

3.3.3.5. Активност тиоредоксин редуктазе

За одређивање активности TR коришћена је метода *Luthman*-а и *Holmgren*-а (358). Метода се заснива на употреби TR као катализатора NADPH зависне редукције дисулфидне везе у 5,5' дитио-бис-нитрозобензоичној киселини (DTNB) при чему долази до повећања апсорбанце на 412 nm током прва два минута. Активност ензима је одређена преко количине NADPH која се оксидује у минути с обзиром да 1 мол NADPH производи 2 мола тионитробензоата и изражава се као специфична активност у nM NADPH мин⁻¹ mg⁻¹ протеина.

3.3.3.6. Ниво укупног глутатиона

За одређивање GSH коришћена је метода *Griffit*-а (359) која се одвија по рециклирајућем принципу што значи да се наизменично врши оксидација GSH са 5,5' дитио-бис-(2-нитробензоичном киселином, DTNB) и редукција са NADPH у присуству глутатион редуктазе. Брзина формирања 2-нитро-5-тиобензоеве киселине прати се мерењем апсорбанце на 412 nm. Количина GSH у узорцима се израчунава на основу претходно направљене стандардне криве различитих количина GSH и изражава се у nM GSH мин⁻¹ g⁻¹ ткива.

3.3.4. Припрема ткива за *Western blot*

100 mg ткива је мацерирано у 1 ml TRIzol[®] Reagent (Thermo Fisher Scientific Inc) и инкубирано на собној температури 3 мин. Након тога је додато још 100 μ l хлороформа и инкубирано 3 мин на собној температури. Узорак је потом центрифугиран 15 мин на 12 000 g, на 4 °C. Након преципитације ДНК са 100% етанолом и центрифугирањем 5 мин на 2000 g, на 4 °C, добијен је супернатант из кога су протеини преципитирани додатком ацетона. Након 10 минута инкубације на собној температури, узорци су центрифугирани на 12 000 g, 10 мин, на 4 °C.

Добијени талог са протеинима је ресуспендован у раствору 0.3 M гуанидинијум-НСl у 95% етанолу, инкубиран 20 мин на собној температури и центрифугиран на 7 500 g, 5 мин, на 4 °C. Поступак пречишћавања је поновљен још 2 пута. Добијени талог је осушен 5 мин на собној температури, потом растворен у 1% SDS-у и сонификован 2x10 секунди. Из добијеног хомогената одређена је концентрација протеина.

3.3.5. Електрофореза протеина

Раздвајање протеина по молекулским масама вршено је SDS-полиакриламидном електрофорезом (SDS-PAGE) у BioRad Mini-PROTEAN III систему уз употребу гелова за раздвајање различите процентности у зависности од молекулске масе траженог протеина и гелова за концентровање 5% (5% акриламид/бисакриламид; 0,1% SDS; 0,125 M Tris, pH 6,8). У циљу полимеризације гелова додаван је 0,05% амонијум персулфат (APS) и 0,033% N,N,N',N'-тетраметил-етилендиамин (TEMED). Састав пуфера за резервоаре је био следећи: 0,192 M глицина, 0,1% SDS и 0,025 M Tris, pH 8,3. У одређену запремину протеинског раствора додата је једнака запремина пуфера за узорке (4% SDS; 20% глицерол; 10% β-меркаптоетанол; 0,125 M Tris, pH 6,8; 0,025% бром фенол плаво). Пре наливања у циљу денатурације узорци су кувани 5 минута на 95 °C. За све испитиване протеине наношено је 10 μg протеина из узорка. Да бисмо одредили молекулске масе (Fermentas) на гелове је наношен и протеински маркер. Електрофореза је трајала 60-90 минута при константном напону од 120 V, а након ње гелови су коришћени за Western blot.

3.3.6. Трансфер протеина са SDS-полиакриламидног гела на PVDF мембрану и имунолошка детекција имобилизованих протеина (Western blot)

Протеини су са гелова пренесени на PDVF (polyvinylidene fluoride) мембране које су активирани у метанолу (10 секунди). За паковање и смештање мембрана и гелова коришћени су трансфер пуфери (0,192 M глицин, 20% метанол и 0,025 M Tris, pH 8,3). Напон током преноса протеина са гелова на мембране износио је 100 V, а пренос 60 минута. У циљу провере успешности трансфера коришћена је 5% Ponseau S боја растворена у глацијалној сирћетној киселини. Потом се испирањем

у дестилованој води вршило одбојавање мембрана које су након тога инкубирани током 1 сата на собној температури у серуму за блокирање слободних места на мембрани - 5% BSA (*bovine serum albumine*) у Tris-боратном пуферу са додатком Tween детерџента (TBS-T: 0,2 M Tris, 1,5 M NaCl, 0,05% Tween20, pH 7,4) или алтернативно 5% раствором обраног млека у TBS-T. Након блокирања мембране приступило се њиховој инкубирању са примарним антителима.

3.3.7. Детекција протеина након Western blot-a

Western blot рађен је на квантитативан начин (Tienrundroj и сар, 1987). У Табели 4 приказани су подаци о антителима као и њиховим коришћеним концентрацијама. Након блокирања мембране су инкубирани примарним антителима која су растворена у 5% BSA, преко ноћи, на 4°C након чега се приступило испирању вишка примарног антитела и инкубирању мембрана уз употребу секундарних антитела добијених имунизацијом козе на IgG зеца или миша (*goat-anti rabbit HRP, Santa Cruz Biotechnology, Inc.* и *goat-anti mouse HRP, BD Bioscience Pharmingen*) у разблажењу 1:2000 (антитело: 5% BSA). Инкубирање мембрана секундарним антителима трајало је 2 сата, а вршено је на собној температури. Након тога, мембране су испране TBS раствором током 30 минута, такође на собној температури. У циљу визуализације протеина извршено је инкубирање мембрана у хемилуминисцентном супстрату, луминолу, уз додатак H₂O₂ током 3 минуте, а потом су рендген филмови (*Hyperfilm, Amersham Pharmacia Biotech*) излагани ексцитованом луминолу са мембрана током 0,5-2 минута. Филмови су развијани, скенирани и након тога коришћени за квантификацију протеинских трака.

Алтернативно, инкубирање мембрана вршено у раствору 4-хлоро- α -нафтола уз додатак H₂O₂ током 2 до 10 минута, односно до појаве трака, затим су мембране испране у дестилованој води па скениране за компјутерску квантификацију.

3.3.8. Квантификација резултата добијених Western blot

За квантификацију протеинских трака коришћен је софтверски пакет за обраду слика *ImageJ*.

Табела 4. Примарна антители коришћена за *Western blot*

Антитело	Произођач и кат. број	Порекло	разблажење или концентрација	<i>Mr (kD)</i>
CuZnSOD	<i>Abcam, ab 13498</i>	зечје поликлонско	1:1000	~18
MnSOD	<i>Abcam, ab 13533</i>	зечје поликлонско	1:1000	25
CAT	<i>Abcam, ab 18771</i>	зечје поликлонско	1:5000	59
GSH-Px	<i>Abcam, ab 16798</i>	зечје поликлонско	1:2000	27
Trx	<i>Abcam, ab26320</i>	зечје поликлонско	1µg/ml	12

3.3.9. Статистичка обрада података

За статистичку обраду података користили смо статистички софтвер *SPSS (version 23.0 for Windows, SPSS, Chicago, IL, USA)*. Како бисмо приказали антропометријске и репродуктивне карактеристике испитиваних група користили смо дескриптивне параметре: средњу вредност (*X*), стандардну девијацију (*SD*), минимум (*Min*), максимум (*Max*), мере асиметрије (*Skewness, Sk*) и мере спљоштености (*Kurtosis, Ku*) података. С обзиром да је велики број варијабли показао одступање од нормалне расподеле расподеле (*skewness* и *kurtosis* су излазили из оквира $\pm 1,5$), као и због нарушавања претпоставке о једнаким варијансама група (за велики број зависних варијабли значајан је био *Levene* тест једнакости варијансе група, $p < 0,05$) у циљу процене разлике међу групама, применили непараметријске замене за *ANOVA* тест са прикладним *post/hoc* поређењима.

За обраду података који су се односили на активност и експресију параметара редокс регулације и инфламаторних маркера коришћен је статистички пакет *GraphPad Prism 6* верзија *6.01*, при чему је коришћена *ordinary one-way ANOVA* за анализу варијансе и утврђивање постојања разлика између група која је праћена *Tukey multiple comparisons* тестом.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Анализа масе и дистрибуције масног ткива испитаница

Антропометријске и репродуктивне карактеристике жена оболелих од карцинома дојке поређене су са групама жена са бенигним променама и здравих жена (табеле 5, 6 и 7).

Табела 5. Приказ антропометријских и репродуктивних карактеристика групе здравих жена

	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
Старост	37,50	9,06	19,00	56,00	-0,152	-0,968
Менарха	13,20	1,52	9,50	18,00	0,199	0,372
Број трудноћа	1,52	1,22	0,00	5,00	0,327	0,001
Број порођаја	1,06	0,972	0,00	4,00	0,266	-1,080
Телесна висина _{cm}	165,00	6,03	150,00	182,00	0,270	0,150
Телесна маса _{kg}	65,00	11,30	45,00	105,00	1,020	0,965
ВМI _{kg/m²}	23,90	4,04	17,60	38,60	1,160	1,450
Телесни обими						
Надлактица _{cm}	26,80	3,32	19,00	40,00	0,584	0,887
Подлактица _{cm}	22,50	2,13	17,50	32,00	0,691	1,470
Грудни кош _{cm}	87,90	6,99	75,00	115,00	0,715	0,547
Струк _{cm}	76,00	10,90	58,00	112,00	1,240	1,480
Кукови _{cm}	99,10	9,03	74,50	129,00	0,708	0,909
Натколеница – проксимални _{cm}	54,30	6,60	38,00	93,00	2,230	11,500
Натколеница – средњи _{cm}	47,60	4,28	36,00	58,00	0,207	0,469
Потколеница _{cm}	35,40	2,81	28,50	46,50	0,711	1,590
SAD _{cm}	18,90	2,26	14,60	27,00	0,706	0,438
Индекси адипозитета						
WHR	0,765	0,060	0,640	0,940	0,674	0,257
WHtR	0,461	0,068	0,360	0,690	1,260	1,520
BAI	28,800	4,580	18,100	43,400	0,716	0,569
WTR	1,410	0,205	0,770	2,330	1,190	3,960
SADH	0,115	0,015	0,080	0,160	0,561	0,051
ADI	0,412	0,0431	0,330	0,480	-0,124	-0,931
Дебљина кожних набора						
Подлопатични _{mm}	18,40	7,10	7,00	42,90	0,687	0,511
Надлактица – задњи _{mm}	20,70	5,32	7,20	36,30	0,070	0,152
Надлактица - предњи _{mm}	18,90	5,48	7,27	27,70	-0,617	-0,451
Подлактица – спољашњи _{mm}	11,20	3,61	3,20	22,70	0,581	-0,084
Подлактица – предњи _{mm}	9,98	3,70	2,80	26,00	1,040	1,900
Натколеница _{mm}	32,90	7,14	13,90	47,10	-0,219	-0,621
Потколеница _{mm}	21,40	5,51	8,80	36,10	0,0415	-0,307
Абдоминални _{mm}	24,40	8,61	6,40	43,50	-0,030	-0,886
Телесна композиција						
Масна маса _%	27,80	7,31	9,10	45,80	0,140	-0,331
Масна маса _{kg}	18,70	7,86	5,40	47,60	0,972	0,719

Табела 6. Приказ антропометријских и репродуктивних карактеристика жена са бенигним променама у дојци

	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
Старост	34,80	9,38	16,00	52,00	-0,244	-1,040
Менарха	13,10	1,36	9,00	17,00	0,122	0,551
Број трудноћа	1,84	1,80	0,00	9,00	1,300	2,610
Број порођаја	1,22	1,05	0,00	4,00	0,154	-1,090
Телесна висина _{cm}	166,00	7,10	150,00	183,00	-0,104	-0,434
Телесна маса _{kg}	64,90	11,20	46,00	105,00	1,080	1,650
ВМ _{kg/m²}	23,50	3,88	16,70	40,40	1,170	2,840
Телесни обими						
Надлактица _{cm}	28,00	3,00	20,00	41,00	0,606	2,900
Подлактица _{cm}	24,20	2,09	20,50	33,00	1,020	2,120
Грудни кош _{cm}	91,60	8,87	75,00	126,00	1,080	1,850
Струк _{cm}	78,20	8,83	63,00	112,00	1,160	1,920
Кукови _{cm}	98,90	8,38	62,00	123,00	-0,398	3,560
Натколеница – проксимални _{cm}	54,80	5,25	45,00	73,00	0,915	1,520
Натколеница – средњи _{cm}	50,10	4,57	41,50	69,00	0,797	2,160
Потколеница _{cm}	36,90	3,11	30,00	45,00	0,256	-0,179
SAD _{cm}	19,10	3,17	15,00	34,00	1,880	5,170
Индекси адипозитета						
WHR	0,792	0,072	0,670	1,080	1,520	3,560
WHtR	0,473	0,059	0,370	0,690	1,090	1,660
BAI	28,300	4,150	15,800	42,100	0,103	0,717
WTR	1,430	0,122	1,230	1,860	0,690	0,560
SADH	0,115	0,022	0,080	0,230	2,190	8,260
ADI	0,382	0,052	0,310	0,690	2,650	12,800
Дебљина кожних набора						
Подлопатични _{mm}	20,50	9,19	6,60	48,70	0,977	0,264
Надлактица – задњи _{mm}	21,20	7,06	5,87	39,90	0,596	0,187
Надлактица - предњи _{mm}	12,10	4,79	3,73	29,50	0,931	1,010
Подлактица – спољашњи _{mm}	11,50	4,42	3,80	28,50	1,160	1,860
Подлактица – предњи _{mm}	10,70	3,69	3,00	22,10	0,945	1,040
Натколеница _{mm}	37,30	12,50	9,13	69,80	0,411	-0,150
Потколеница _{mm}	23,30	7,93	6,07	49,50	0,608	1,150
Абдоминални _{mm}	26,80	10,80	3,67	54,10	0,515	-0,073
Телесна композиција						
Масна маса _%	27,20	6,74	13,10	45,90	0,118	-0,479
Масна маса _{kg}	18,20	7,39	6,10	48,20	1,070	1,820

Табела 7. Приказ антропометријских и репродуктивних карактеристике групе жена са карциномом дојке

	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
Старост	42,40	6,92	22,00	55,00	-0,671	0,525
Менарха	12,30	1,56	10,00	17,00	0,486	0,384
Број трудноћа	2,24	1,84	0,00	9,00	1,380	3,190
Број порођаја	1,42	0,928	0,00	3,00	-0,315	-0,929
Телесна висина _{cm}	164,83	6,13	147,00	179,20	-0,044	0,839
Телесна маса _{kg}	66,15	11,18	47,00	101,00	1,030	1,850
ВМI _{kg/m²}	24,37	4,06	18,36	36,10	1,020	0,913
Телесни обими						
Надлактица _{cm}	28,59	3,27	21,50	38,00	0,423	0,689
Подлактица _{cm}	24,42	2,17	19,50	31,00	0,718	2,320
Грудни кош _{cm}	92,03	9,23	72,00	118,00	0,732	0,681
Струк _{cm}	79,86	9,35	65,00	103,00	0,783	0,229
Кукови _{cm}	100,01	7,86	84,00	122,00	0,669	0,895
Натколеница – проксимални _{cm}	55,59	4,93	45,00	70,00	0,651	1,65
Натколеница – средњи _{cm}	51,17	4,59	41,00	64,00	0,401	0,808
Потколеница _{cm}	37,49	3,85	31,00	49,00	0,666	0,444
SAD _{cm}	19,72	2,71	16,00	28,00	1,180	1,130
Индекси адипозитета						
WHR	0,797	0,051	0,680	0,920	0,390	0,156
WHtR	0,485	0,061	0,400	0,670	1,090	1,120
BAI	29,400	4,260	20,700	42,600	0,642	0,720
WTR	1,440	0,107	1,260	1,680	0,480	-0,369
SADH	0,120	0,018	0,100	0,180	1,370	2,350
ADI	0,385	0,036	0,310	0,480	0,543	0,867
Дебљина кожних набора						
Подлопатични _{mm}	22,01	10,48	8,00	54,07	1,120	0,917
Надлактица – задњи _{mm}	22,18	8,10	7,20	42,67	0,521	-0,116
Надлактица - предњи _{mm}	13,66	6,44	4,67	35,33	1,250	1,840
Подлактица – спољашњи _{mm}	12,11	4,59	4,40	27,47	0,980	1,500
Подлактица – предњи _{mm}	11,28	4,24	5,13	24,07	1,140	1,240
Натколеница _{mm}	39,34	11,55	12,73	67,13	0,290	-0,242
Потколеница _{mm}	24,50	7,85	12,93	48,40	1,140	1,440
Абдоминални _{mm}	27,80	11,50	9,13	56,93	0,727	-0,0336
Телесна композиција						
Масна маса _%	29,79	6,27	16,50	44,40	0,253	-0,108
Масна маса _{kg}	19,70	6,64	8,90	39,20	0,789	0,564

Табела 8. Резултати непараметријске анализе разлике у антропометријским и репродуктивним карактеристикама између три групе (*Kruskal-Wallis test*)

Варијабла	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>
Старост	21,668	2	0,001
Менарха	15,834	2	<0,001
Број трудноћа	3,781	2	0,151
Број порођаја	5,750	2	0,056
Телесна висина	2,162	2	0,339
Телесна маса	0,889	2	0,641
<i>BMI</i>	1,368	2	0,505
Телесни обими			
Надлактица	20,34	2	0,001
Подлактица	59,365	2	0,001
Грудни кош	17,267	2	0,001
Струк	14,609	2	<0,001
Кукови	1,011	2	0,603
Натколеница - проксимални	4,652	2	0,098
Натколеница - средњи	15,549	2	0,001
Потколеница	24,081	2	0,001
SAD	3,686	2	0,158
Индекси адипозитета			
WHR	21,130	2	0,001
WHtR	11,748	2	0,003
BAI	1,506	2	0,471
WTR	8,494	2	0,014
SADH	4,245	2	0,120
ADI	18,995	2	0,001
Дебљина кожних набора			
Подлопатични	4,121	2	0,127
Надлактица - задњи	0,706	2	0,703
Надлактица - предњи	38,215	2	0,001
Подлактица - спољашњи	1,452	2	0,484
Подлактица - предњи	5,664	2	0,059
Натколеница	16,151	2	0,001
Потколеница	6,566	2	0,038
Абдоминални	3,370	2	0,185
Телесна композиција			
Масна маса _%	4,831	2	0,089
Масна маса _{kg}	2,486	2	0,289

χ^2 - вредности теста разлика; *df* – степени слободе; *p* – ниво статистичке значајности

У Табели 8 уочава се да се здраве жене, жене са бенигним променама у дојци и жене са карциномом дојке статистички значајно разликују по следећим варијаблама: старост, време појаве менархе, обим надлактице, обим подлаткице, обим грудног коша, обим струка, средњи обим натколенице, обим потколенице, WHR, WHtR, WTR, ADI, дебљина предњег кожног набора надлактице, дебљина кожног набора натколенице и набора потколенице.

У Табели 9 може се уочити да статистички значајна разлика постоји између здравих жена и жена са бенигним променама у дојци као и између здравих жена и жена са карциномом дојке за следеће варијабле: обим надлактице, подлактице, грудног коша и струка, средњи обим натколенице, обим потколенице, WHR, WHtR, WTR, дебљина кожног набора натколенице и потколенице, дебљина предњег кожног набора надлактице и ADI. Поменуте варијабле нису се разликовале између групе жена са малигним и бенигним променама у дојци. Разлике у варијаблама обим надлактице, подлактице, грудног коша и струка, средњи обим натколенице, обим потколенице, WHR, WHtR, WTR, дебљина кожног набора натколенице и потколенице кретале су се у истом смеру: здраве жене су имале најмање вредности рангова за те карактеристике, затим следе жене са бенигним променама, а највише вредности рангова имале су жене са малигним променама (Табела 10). Највише вредности дебљине предњег кожног набора надлактице и ADI биле су код здравих жена, затим следе жене са малигним променама, а најмање вредности имале су жене са бенигним променама (Табела 10).

Испитиване групе значајно су се разликовале у старости: најмлађе су биле жене са бенигним променама, а најстарије жене са малигним променама.

У односу на време појаве менархе значајно су се разликовале жене са малигним променама у односу на здраве жене и жене са бенигним променама у дојци; менарха се најраније јављала код жена са малигним променама у дојци. Поменуте групе нису се статистички значајно разликовале у броју трудноћа и порођаја.

Табела 9. Резултати *post-hoc Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF)* поређења међу групама

Варијабла	Група	Група	W	p	Варијабла	Група	Група	W	p
Старост	здраве	бенигне	-3,05	0,031	Индекси адипозитета				
	здраве	малигне	4,94	0,001	WHR	здраве	бенигне	4,60	0,001
	бенигне	малигне	6,51	0,001		здраве	малигне	5,61	0,001
Менарха	здраве	бенигне	-1,50	0,288	WHtR	бенигне	малигне	1,70	0,230
	здраве	малигне	-5,50	<0,001		здраве	бенигне	3,25	0,022
	бенигне	малигне	-4,30	0,002	здраве	малигне	4,25	0,003	
Телесни обими									
Надлактица	здраве	бенигне	5,01	0,001	WTR	бенигне	малигне	1,74	0,218
	здраве	малигне	5,01	0,001		здраве	бенигне	3,247	0,022
Подлактица	бенигне	малигне	1,43	0,312	ADI	здраве	малигне	3,269	0,021
	здраве	бенигне	9,16	0,001		бенигне	малигне	0,579	0,682
	здраве	малигне	7,95	0,001	здраве	бенигне	-5,86	0,001	
Грудни кош	бенигне	малигне	1,28	0,365	Дебљине кожных набора	здраве	малигне	-4,56	0,001
	здраве	бенигне	4,88	0,001		бенигне	малигне	1,76	0,214
	здраве	малигне	4,378	0,002	Надлактица - предњи	здраве	бенигне	-8,59	0,001
бенигне	малигне	0,48	0,734	здраве		малигне	-6,23	0,001	
Струк	здраве	бенигне	4,05	0,004	Натколеница	бенигне	малигне	1,71	0,226
	здраве	малигне	4,39	0,002		здраве	бенигне	3,83	0,007
Натколеница - средњи	бенигне	малигне	1,63	0,249	Потколеница	здраве	малигне	5,09	0,001
	здраве	бенигне	4,31	0,002		бенигне	малигне	1,45	0,307
	здраве	малигне	5,4	0,001	здраве	бенигне	2,779	0,049	
Потколеница	бенигне	малигне	1,91	0,176	Потколеница	здраве	малигне	2,936	0,038
	здраве	бенигне	5,75	0,001		бенигне	малигне	0,714	0,614
	здраве	малигне	5,15	0,001					
	бенигне	малигне	1,04	0,460					

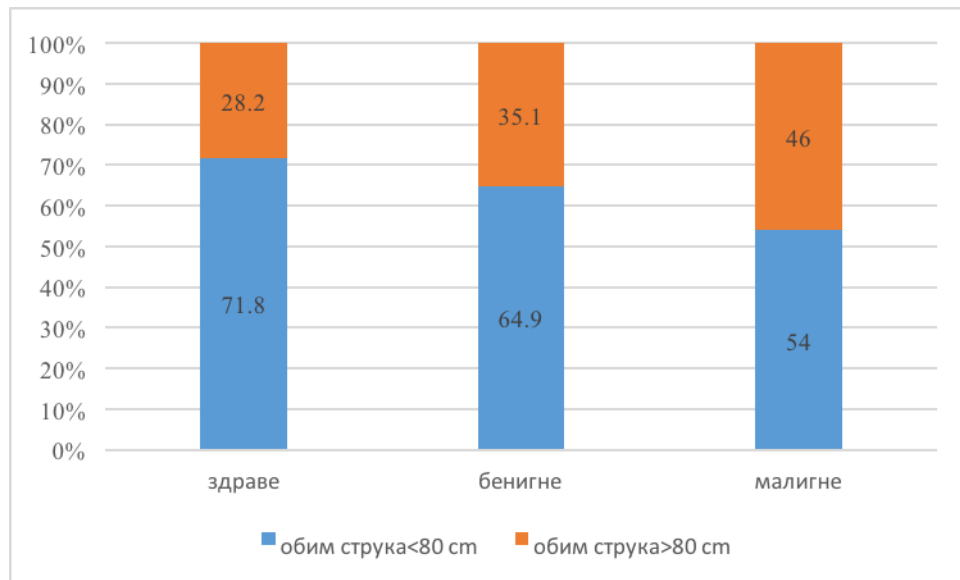
W test - post-hoc Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF) тест контрастирања; *p* - ниво статистичке значајности

Табела 10. Рангови на антропометријским и репродуктивним карактеристикама у испитиваним групама

Варијабла	Група испитаница	Број испитаница у групи	AS рангова	Варијабла	Група испитаница	Број испитаница у групи	AS рангова
Старост	здраве	209	177,97	SAD	здраве	125	134,44
	бенигне	97	150,91		бенигне	97	129,51
	малигне	50	234,23		малигне	50	155,21
Менарха	здраве	205	188,78	Индекси адипозитета			
	бенигне	97	176,42	WHR	здраве	209	158,31
	малигне	50	126,32		бенигне	97	199,57
Број трудноћа	здраве	46	88,13	WHtR	здраве	209	163,77
	бенигне	97	95,05		бенигне	97	192,41
	малигне	50	108,94		малигне	50	213,10
Број порођаја	здраве	200	165,14	BAI	здраве	209	177,43
	бенигне	97	178,96		бенигне	97	172,68
	малигне	50	199,84		малигне	50	194,26
Телесна висина	здраве	209	173,86	WTR	здраве	209	165,33
	бенигне	97	191,58		бенигне	97	194,51
	малигне	50	172,53		малигне	50	202,49
Телесна маса	здраве	209	176,08	SADH	здраве	125	135,43
	бенигне	97	177,20		бенигне	97	128,08
	малигне	50	191,16		малигне	50	155,50
BMI	здраве	209	177,70	ADI	здраве	46	127,30
	бенигне	97	172,59		бенигне	97	84,03
	малигне	50	193,31		малигне	50	94,28
Телесни обими				Дебљина кожных набора			
Надлактица	здраве	209	158,24	Подлопатични	здраве	209	169,90
	бенигне	97	202,24		бенигне	97	186,06
	малигне	50	217,12		малигне	50	199,78
Подлактица	здраве	208	142,96	Надлактица - задњи	здраве	209	176,55
	бенигне	97	223,51		бенигне	97	176,86
	малигне	50	235,50		малигне	50	189,83
Грудни кош	здраве	209	159,57	Надлактица - предњи	здраве	46	140,62
	бенигне	97	203,25		бенигне	97	79,46
	малигне	50	209,61		малигне	50	90,90
Струк	здраве	209	161,56	Подлактица - спољашњи	здраве	209	174,96
	бенигне	97	196,87		бенигне	97	177,91
	малигне	50	213,69		малигне	50	194,45
Кукови	здраве	209	174,72	Подлактица - предњи	здраве	209	167,86
	бенигне	97	180,40		бенигне	97	190,57
	малигне	50	190,63		малигне	50	199,56
Натколеница - проксимални	здраве	209	170,29	Натколеница	здраве	209	160,98
	бенигне	97	182,90		бенигне	97	196,02
	малигне	50	204,28		малигне	50	217,77
Натколеница - средњи	здраве	46	70,43	Потколеница	здраве	209	167,00
	бенигне	97	100,85		бенигне	97	191,81
	малигне	50	113,98		малигне	50	200,73
Потколеница	здраве	209	156,24	Абдоминални	здраве	209	170,20
	бенигне	97	206,78		бенигне	97	188,60
	малигне	50	216,68		малигне	50	193,60
				Телесна композиција			
				Масна маса _%	здраве	209	176,95
					бенигне	97	167,47
					малигне	50	206,38
				Масна маса _{kg}	здраве	209	175,89
					бенигне	97	171,93
					малигне	49	199,03

Испитиване групе здравих жена, жена са бенигним променама у дојци и жена са карциномом дојке приказане су у односу на вредности обим струка на Графикону 1 на којем се може уочити да је проценат жена са обимом струка ≥ 80 cm био највећи у групи жена са карциномом дојке (46%), а најмањи у групи здравих жена (28,2%).

Графикон 1. Приказ жена испитиваних група у односу вредности обима струка (обим струка < 80 cm/обим струка ≥ 80 cm)



4.1.1. Анализа масе и дистрибуције масног ткива испитаница у односу на степен ухрањености

Антропометријске и репродуктивне карактеристике нормално ухрањених жена оболелих од карцинома дојке поређене су са групама нормално ухрањених жена са бенигним променама и нормално ухрањених здравих жена (табеле 11, 12 и 13).

Табела 11. Приказ антропометријских и репродуктивних карактеристика групе
здравих нормално ухрањених жена

	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
Старост	35,71	8,93	19,00	53,00	-0,035	-1,172
Менарха	13,21	1,52	9,50	18,00	0,120	0,210
Број трудноћа	1,22	1,31	0,00	5,00	1,013	1,374
Број порођаја	0,92	0,97	0,00	4,00	0,501	-0,906
Телесна висина _{cm}	165,39	5,84	149,50	179,50	0,133	-0,110
Телесна маса _{kg}	59,58	5,98	45,00	73,00	0,024	-0,341
ВМИ _{kg/m²}	21,78	1,87	17,63	24,99	-0,354	-0,723
Телесни обими						
Надлактица _{cm}	25,91	2,68	19,00	33,00	-0,057	-0,244
Подлактица _{cm}	22,01	1,82	17,50	26,00	0,084	-0,427
Грудни кош _{cm}	85,19	4,86	75,00	102,20	0,276	-0,039
Струк _{cm}	70,75	5,46	58,00	85,60	0,250	-0,024
Кукови _{cm}	95,17	5,68	74,50	108,00	-0,451	0,650
Натколеница – проксимални _{cm}	51,95	5,98	38,00	93,00	2,579	16,268
Натколеница – средњи _{cm}	45,48	3,55	36,00	52,00	-0,320	1,080
Потколеница _{cm}	34,68	2,51	28,50	46,00	0,592	2,037
SAD _{cm}	17,97	1,55	14,60	21,90	0,351	-0,105
Индекси адипозитета						
WHR	0,744	0,043	84,000	107,000	0,108	0,195
WHtR	0,429	0,034	0,360	0,530	0,374	-0,037
BAI	26,802	2,995	18,130	35,610	0,038	0,296
WTR	1,348	0,139	0,770	1,970	0,027	5,225
SADH	0,108	0,011	0,080	0,130	0,210	0,112
ADI	0,401	0,040	0,330	0,470	-0,224	-0,794
Дебљина кожних набора						
Подлопатични _{mm}	15,65	5,31	7,00	28,40	0,348	-0,703
Надлактица – задњи _{mm}	18,78	4,40	7,20	29,87	-0,264	0,030
Надлактица - предњи _{mm}	16,30	5,34	7,27	24,53	-0,380	-1,246
Подлактица – спољашњи _{mm}	9,98	2,93	3,20	18,73	0,704	0,343
Подлактица – предњи _{mm}	9,95	2,95	2,80	16,53	0,529	-0,273
Натколеница _{mm}	31,30	6,89	13,87	44,93	-0,224	-0,812
Потколеница _{mm}	20,11	4,77	8,80	29,80	-0,120	-0,591
Абдоминални _{mm}	21,28	7,34	6,40	38,40	0,049	-0,799
Телесна композиција						
Масна маса _%	24,70	5,19	9,10	40,70	-0,183	0,690
Масна маса _{kg}	14,88	3,99	5,40	25,20	0,034	-0,199

Табела 12. Приказ антропометријских и репродуктивних карактеристика групе нормално ухрањених жена са бенигним променама

	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
Старост	33,03	9,74	16,00	52,00	0,052	-1,118
Менарха	13,07	1,39	9,00	16,00	-0,308	0,187
Број трудноћа	1,43	1,50	0,00	6,00	0,828	0,067
Број порођаја	1,02	0,99	0,00	3,00	0,257	-1,431
Телесна висина _{cm}	166,93	6,72	149,80	180,00	-0,438	-0,249
Телесна маса _{kg}	59,96	6,68	46,00	76,00	0,029	-0,165
ВМИ _{kg/m²}	21,51	1,98	16,69	24,74	-0,336	-0,543
Телесни обими						
Надлактица _{cm}	26,76	2,25	20,00	31,50	-0,394	0,671
Подлактица _{cm}	23,31	1,36	20,50	27,00	0,470	0,606
Грудни кош _{cm}	87,10	4,85	75,00	104,00	0,278	1,495
Струк _{cm}	73,86	4,87	63,00	93,50	0,677	2,887
Кукови _{cm}	95,74	6,91	62,00	107,00	-1,702	7,420
Натколеница – проксимални _{cm}	52,62	3,61	45,00	61,00	0,130	-0,424
Натколеница – средњи _{cm}	48,36	3,48	41,50	55,50	0,002	-0,709
Потколеница _{cm}	35,75	2,51	28,50	46,00	0,592	2,037
SAD _{cm}	17,88	2,48	15,00	34,00	4,305	26,982
Индекси адипозитета						
WHR	0,774	0,059	0,640	0,890	0,340	0,411
WHtR	0,444	0,032	0,370	0,530	0,190	0,011
BAI	26,436	3,191	15,820	32,610	-0,525	0,639
WTR	1,407	0,096	1,230	1,700	0,411	-0,038
SADH	0,107	0,018	0,080	0,230	4,697	31,289
ADI	0,371	0,049	0,310	0,690	4,158	26,563
Дебљина кожних набора						
Подлопатични _{mm}	15,93	5,23	6,60	39,93	1,677	5,711
Надлактица – задњи _{mm}	18,26	5,01	5,87	30,33	0,095	-0,294
Надлактица - предњи _{mm}	10,06	3,20	3,73	19,07	0,632	0,583
Подлактица – спољашњи _{mm}	9,49	2,41	3,80	16,60	0,089	0,192
Подлактица – предњи _{mm}	9,119	2,10	3,00	13,47	-0,316	0,573
Натколеница _{mm}	32,00	8,92	9,13	53,73	-0,049	-0,246
Потколеница _{mm}	21,02	6,13	6,07	37,67	-0,107	0,324
Абдоминални _{mm}	22,03	7,22	3,67	39,93	-0,086	0,097
Телесна композиција						
Масна маса _%	23,93	4,96	13,10	35,30	-0,049	-0,294
Масна маса _{kg}	14,58	4,11	6,10	24,50	0,120	-0,475

Табела 13. Приказ антропометријских и репродуктивних карактеристика групе нормално ухрањених жена са карциномом дојке

	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
Старост	40,39	7,14	22,00	53,00	-0,575	0,354
Менарха	12,36	1,57	10,00	17,00	0,754	1,152
Број трудноћа	2,10	1,60	0,00	7,00	0,982	1,639
Број порођаја	1,42	0,96	0,00	3,00	-0,241	0,961
Телесна висина _{cm}	165,45	5,72	155,50	179,20	0,396	0,495
Телесна маса _{kg}	59,90	6,24	47,00	70,00	-0,064	-0,787
ВМИ _{kg/m²}	21,86	1,76	18,36	24,68	-0,279	-0,645
Телесни обими						
Надлактица _{cm}	26,73	2,13	21,50	30,00	-0,506	0,028
Подлактица _{cm}	23,37	1,50	19,50	25,00	-0,887	0,100
Грудни кош _{cm}	87,03	5,48	72,00	96,00	-0,441	0,237
Струк _{cm}	74,66	5,36	65,00	88,00	-0,202	0,076
Кукови _{cm}	95,71	5,09	84,00	107,00	0,108	0,195
Натколеница – проксимални _{cm}	53,05	3,61	45,00	61,00	-0,130	-0,424
Натколеница – средњи _{cm}	48,86	3,25	41,00	54,00	-0,532	0,564
Потколеница _{cm}	35,323	2,29	31,00	40,00	-0,008	-0,650
SAD _{cm}	18,33	1,48	16,00	22,70	0,819	1,168
Индекси адипозитета						
WHR	0,780	0,042	0,680	0,870	0,258	0,370
WHtR	0,451	0,032	0,400	0,550	0,841	1,557
BAI	27,028	2,694	20,740	32,380	-0,005	-0,177
WTR	1,409	0,096	1,260	1,660	0,695	0,486
SADH	0,111	0,010	0,100	0,140	1,034	1,091
ADI	0,376	0,030	0,320	0,460	0,591	1,162
Дебљина кожних набора						
Подлопатични _{mm}	16,63	5,37	8,00	29,13	0,463	-0,541
Надлактица – задњи _{mm}	18,17	5,62	7,20	29,87	0,142	-0,778
Надлактица - предњи _{mm}	10,71	3,96	4,67	18,33	0,643	-0,625
Подлактица – спољашњи _{mm}	0,90	2,87	4,40	15,20	0,035	-0,603
Подлактица – предњи _{mm}	9,38	2,57	5,13	15,53	0,624	0,160
Натколеница _{mm}	33,23	7,94	12,73	48,73	-0,117	0,510
Потколеница _{mm}	21,13	4,75	12,93	31,27	0,591	-0,397
Абдоминални _{mm}	22,28	8,07	9,13	46,87	1,027	1,971
Телесна композиција						
Масна маса _%	26,27	4,34	16,50	36,30	-0,121	0,452
Масна маса _{kg}	15,85	3,48	8,90	22,50	-0,262	-0,562

Табела 14. Резултати непараметријске анализе разлике у антропометријским и репродуктивним карактеристикама између три групе нормално ухрањених жена -
(*Kruskal-Wallis test*)

Варијабла	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>
Старост	13,292	2	0,001
Менарха	9,121	2	0,010
Број трудноћа	5,682	2	0,058
Број порођаја	6,832	2	0,033
Телесна висина	4,439	2	0,109
Телесна маса	0,177	2	0,915
ВМИ	0,931	2	0,628
Телесни обими			
Надлактица	6,170	2	0,046
Подлактица	33,730	2	0,000
Грудни кош	9,009	2	0,011
Струк	23,814	2	0,000
Кукови	0,848	2	0,654
Натколеница - проксимални	0,499	2	0,779
Натколеница - средњи	12,525	2	0,002
Потколеница	9,232	2	0,010
SAD	3,739	2	0,154
Индекси адипозитета			
WHR	25,073	2	0,000
WHtR	16,650	2	0,000
BAI	0,611	2	0,737
WTR	18,177	2	0,000
SADH	5,168	2	0,075
ADI	13,107	2	0,001
Дебљина кожних набора			
Подлопатични	0,740	2	0,691
Надлактица - задњи	1,146	2	0,564
Надлактица - предњи	21,018	2	0,000
Подлактица - спољашњи	0,643	2	0,725
Подлактица - предњи	1,760	2	0,415
Натколеница	1,378	2	0,502
Потколеница	1,838	2	0,399
Абдоминални	0,671	2	0,715
Телесна композиција			
Масна маса _%	5,207	2	0,074
Масна маса _{kg}	2,526	2	0,283

χ^2 - вредности теста разлика; *df* – степени слободе; *p* – ниво статистичке значајности

У Табели 14 уочава се да се нормално ухрањене здраве жене, жене са бенигним променама у дојци и жене са карциномом дојке статистички значајно разликују по следећим варијаблама: старост, време појаве менархе, број порођаја, обим надлактице, обим подлаткице, обим грудног коша, обим струка, средњи обим натколенице, обим потколенице, WHR, WHtR, WTR, ADI и дебљина предњег кожног набора надлактице.

У Табели 15 може се уочити да статистички значајна разлика постоји између нормално ухрањених здравих жена и жена са бенигним променама у дојци као и између нормално ухрањених здравих жена и жена са карциномом дојке за следеће варијабле: обим подлактице, грудног коша и струка, средњи обим натколенице, WHR, WHtR, WTR, ADI и дебљина предњег кожног набора надлактице. Поменуте варијабле нису се разликовале између група жена са малигним и бенигним променама у дојци. Разлике у варијаблама обим подлактице, грудног коша и струка, средњи обим натколенице, WHR, WHtR, WTR кретале су се у истом смеру: нормално ухрањене здраве жене су имале најмање вредности рангова за те карактеристике, затим следе жене са бенигним променама, а највише вредности рангова имале су жене са малигним променама (Табела 16). Обим надлактице код нормално ухрањених здравих жена био је статистички значајно мањи у односу на жене са бенигним променама. Нормално ухрањене здраве жене имале су и највише вредности дебљине предњег кожног набора надлактице и ADI, затим следе жене са малигним променама, а најмање вредности имале су жене са бенигним променама (Табела 16).

У односу на старост и време појаве менархе значајно су се разликовале нормално ухрањене жене са малигним променама у односу на остале две групе. Нормално ухрањене жене са бенигним променама у дојци су биле најмлађе, а најстарије жене са малигним променама. Код жена са малигним променама у дојци регистрована је најранија појава менархе као и највећи број порођаја.

Табела 15. Резултати *post-hoc Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF)* поређења међу групама нормално ухрањених жена

Варијабла	Група	Група	W	p	Варијабла	Група	Група	W	p
Старост	здраве	бенигне	-1,92	0,055	Натколеница - средњи	здраве	бенигне	-3,10	0,002
	здраве	малигне	-2,62	0,009		здраве	малигне	-3,31	0,001
	бенигне	малигне	-3,56	0,000		бенигне	малигне	-0,72	0,469
Менарха	здраве	бенигне	-0,52	0,602	Потколеница	здраве	бенигне	-2,93	0,003
	здраве	малигне	-2,97	0,003		здраве	малигне	-1,46	0,145
	бенигне	малигне	-2,48	0,013		бенигне	малигне	-0,68	0,499
Број порођаја	здраве	бенигне	-0,67	0,484	Индекси адипозитета				
	здраве	малигне	-2,62	0,009	WHR	здраве	бенигне	-3,80	0,000
	бенигне	малигне	-1,86	0,063		здраве	малигне	-4,08	0,000
Телесни обими		бенигне	малигне	-0,95		0,344			
Надлактица	здраве	бенигне	-2,20	0,028	WHtR	здраве	бенигне	-3,13	0,002
	здраве	малигне	-1,64	0,102		здраве	малигне	-3,27	0,001
	бенигне	малигне	-0,01	0,994		бенигне	малигне	-0,88	0,377
Подлактица	здраве	бенигне	-5,03	0,000	WTR	здраве	бенигне	-3,69	0,000
	здраве	малигне	-3,95	0,000		здраве	малигне	-2,93	0,003
	бенигне	малигне	-0,85	0,395		бенигне	малигне	-0,03	0,979
Грудни кош	здраве	бенигне	-2,62	0,009	ADI	здраве	бенигне	-3,48	0,000
	здраве	малигне	-2,03	0,043		здраве	малигне	-2,57	0,010
	бенигне	малигне	-0,08	0,936		бенигне	малигне	-1,18	0,238
Струк	здраве	бенигне	-4,094	0,000	Дебљине кожных набора				
	здраве	малигне	-3,500	0,000	Надлактица - предњи	здраве	бенигне	-4,44	0,000
	бенигне	малигне	-0,762	0,446		здраве	малигне	-3,72	0,000
						бенигне	малигне	-0,37	0,708

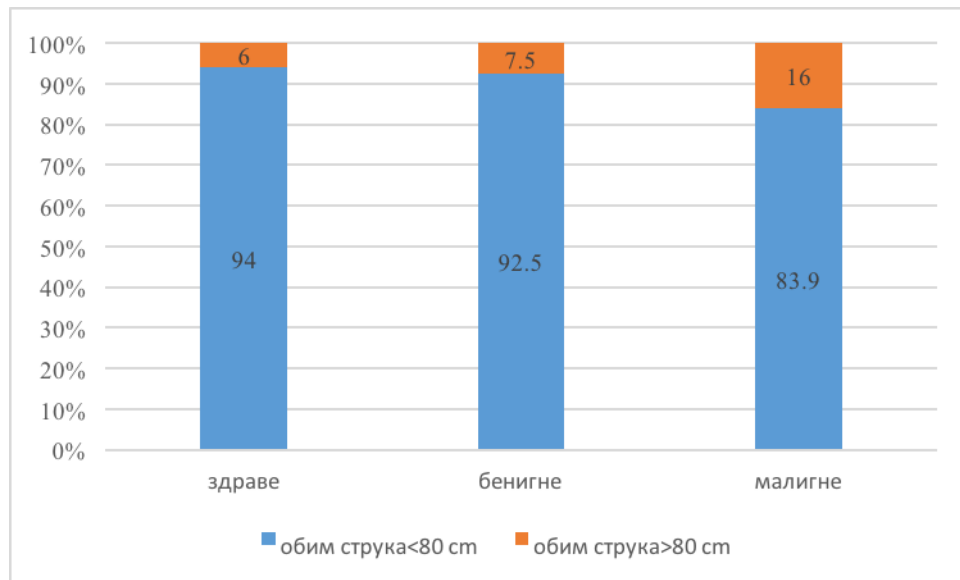
W test - post-hoc Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF) тест контрастирања; *p* - ниво статистичке значајности

Табела 16. Рангови на антропометријским и репродуктивним карактеристикама у испитиваним групама нормално ухрањених жена

Варијабла	Група испитаница	Број испитаница у групи	AS рангова	Варијабла	Група испитаница	Број испитаница у групи	AS рангова
Старост	здраве	149	124,83	SAD	здраве	86	93,91
	бенигне	67	104,89		бенигне	67	84,31
	малигне	31	161,32		малигне	31	106,31
Менарха	здраве	147	129,61	Индекси адипозитета			
	бенигне	67	124,56	WHR	здраве	149	106,01
	малигне	31	88,31		бенигне	67	146,16
Број трудноћа	здраве	23	53,46	WHtR	малигне	31	162,58
	бенигне	67	57,97		здраве	149	109,36
	малигне	31	73,15	бенигне	67	142,01	
Број порођаја	здраве	143	114,78	BAI	малигне	31	155,42
	бенигне	67	121,56		здраве	149	124,77
	малигне	31	148,50	бенигне	67	119,13	
Телесна висина	здраве	149	117,85	WTR	малигне	31	130,82
	бенигне	67	139,66		здраве	149	108,30
	малигне	31	119,73	бенигне	67	147,34	
Телесна маса	здраве	149	122,45	SADH	малигне	31	149,05
	бенигне	67	126,38		здраве	86	95,30
	малигне	31	126,31	бенигне	67	82,51	
BMI	здраве	149	126,14	ADI	малигне	31	106,31
	бенигне	67	116,96		здраве	23	83,67
	малигне	31	128,92	бенигне	67	53,11	
Телесни обими				Дебљина кожних набора			
Надлактица	здраве	149	114,86	Подлопатични	здраве	149	121,84
	бенигне	67	137,88		бенигне	67	124,19
	малигне	31	137,94		малигне	31	133,97
Подлактица	здраве	149	102,73	Надлактица - задњи	здраве	149	127,94
	бенигне	67	154,12		бенигне	67	118,22
	малигне	31	161,13	малигне	31	117,55	
Грудни кош	здраве	149	112,95	Надлактица - предњи	здраве	23	91,09
	бенигне	67	140,45		бенигне	67	53,11
	малигне	31	141,58	малигне	31	55,73	
Струк	здраве	149	106,13	Подлактица - спољашњи	здраве	149	125,70
	бенигне	67	148,46		бенигне	67	118,19
	малигне	31	157,00	малигне	31	128,37	
Кукови	здраве	149	120,90	Подлактица - предњи	здраве	149	119,13
	бенигне	67	130,54		бенигне	67	130,84
	малигне	31	124,77	малигне	31	132,63	
Натколеница - проксимални	здраве	149	123,62	Натколеница	здраве	149	120,44
	бенигне	67	121,15		бенигне	67	126,15
	малигне	31	131,98	малигне	31	136,48	
Натколеница - средњи	здраве	23	38,28	Потколеница	здраве	149	119,15
	бенигне	67	64,57		бенигне	67	133,00
	малигне	31	70,13	малигне	31	127,84	
Потколеница	здраве	149	113,10	Абдоминални	здраве	149	121,16
	бенигне	67	143,84		бенигне	67	129,69
	малигне	31	133,53	малигне	31	125,35	
				Телесна композиција			
				Масна маса _%	здраве	149	124,49
					бенигне	67	112,07
				Масна маса _{kg}	малигне	31	147,42
					здраве	149	123,21
				бенигне	67	117,46	
				малигне	31	141,90	

Испитиване групе нормално ухрањених здравих жена, жена са бенигним променама у дојци и жена са карциномом дојке приказане су у односу на вредности обим струка на Графикону 2 на којем се може уочити да је проценат жена са обимом струка ≥ 80 cm био највећи у групи жена са карциномом дојке (16%), а најмањи у групи здравих жена (6%).

Графикон 2. Приказ нормално ухрањених жена испитиваних група у односу вредности обима струка (обим струка < 80 cm/обим струка ≥ 80 cm)



Антропометријске и репродуктивне карактеристике гојазних жена оболелих од карцинома дојке поређене су са групама гојазних жена са бенигним променама и гојазним здравим женама (табеле 17, 18 и 19).

Табела 17. Приказ антропометријских и репродуктивних карактеристика групе
гојазних здравих жена

	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
Старост	41,80	7,89	20,00	56,00	-0,345	-0,246
Менарха	13,31	1,54	10,00	18,00	0,405	0,885
Број трудноћа	1,83	1,07	0,00	4,00	-0,350	-0,055
Број порођаја	1,44	0,89	0,00	3,00	-0,206	-0,735
Телесна висина _{cm}	164,54	6,50	150,50	182,00	0,587	0,817
Телесна маса _{kg}	78,54	9,97	57,00	105,00	0,486	0,117
ВМИ _{kg/m²}	29,00	3,32	25,17	38,57	1,142	0,685
Телесни обими						
Надлактица _{cm}	28,87	3,80	27,00	41,00	2,260	8,441
Подлактица _{cm}	23,73	2,34	19,50	32,00	0,952	1,337
Грудни кош _{cm}	94,63	6,98	78,00	114,50	0,043	0,478
Струк _{cm}	88,99	10,14	74,00	112,00	0,775	-0,452
Кукови _{cm}	108,86	8,40	90,00	129,00	0,204	0,219
Натколеница – проксимални _{cm}	57,53	6,97	48,00	93,00	2,204	10,310
Натколеница – средњи _{cm}	49,70	3,95	44,00	58,00	0,467	-0,540
Потколеница _{cm}	37,08	2,82	31,60	46,50	0,904	1,100
SAD _{cm}	21,09	2,08	17,00	27,00	0,338	0,363
Индекси адипозитета						
WHR	0,818	0,063	0,66	0,94	-0,018	-0,607
WHtR	0,542	0,064	0,46	0,69	0,781	-0,475
BAI	33,651	4,181	22,25	43,42	0,216	0,037
WTR	1,568	0,254	0,90	2,33	0,715	1,253
SADH	0,129	0,014	0,10	0,16	0,46	-0,392
ADI	0,423	0,051	0,33	0,56	0,833	1,296
Дебљина кожних набора						
Подлопатични _{mm}	25,13	6,45	12,20	42,87	0,763	0,404
Надлактица – задњи _{mm}	25,46	4,35	14,73	36,33	0,130	0,444
Надлактица - предњи _{mm}	21,44	4,36	9,33	27,67	-0,953	1,260
Подлактица – спољашњи _{mm}	14,19	3,42	6,53	22,67	0,044	0,152
Подлактица – предњи _{mm}	12,52	4,13	6,07	26,00	1,065	1,409
Натколеница _{mm}	36,97	6,10	25,20	47,13	-0,105	-1,013
Потколеница _{mm}	24,65	5,93	9,13	36,07	-0,449	0,136
Абдоминални _{mm}	32,08	6,43	14,13	43,53	-0,784	0,217
Телесна композиција						
Масна маса _%	35,64	5,86	13,60	45,80	-1,623	4,884
Масна маса _{kg}	28,28	6,90	9,10	47,60	-0,020	1,262

Табела 18. Приказ антропометријских и репродуктивних карактеристика групе
гојазних жена са бенигним променама у дојци

	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
Старост	38,70	7,22	21,00	50,00	-0,810	0,205
Менарха	13,07	1,31	11,00	17,00	1,344	2,040
Број трудноћа	2,73	2,10	0,00	9,00	1,408	2,492
Број порођаја	1,67	1,06	0,00	4,00	-0,192	-0,343
Телесна висина _{cm}	164,19	7,65	150,00	183,00	0,597	0,217
Телесна маса _{kg}	75,97	11,27	59,00	105,00	0,779	0,145
ВМИ _{kg/m²}	28,10	3,14	25,23	40,41	2,389	7,495
Телесни обими						
Надлактица _{cm}	30,85	2,26	27,00	41,00	2,260	1,798
Подлактица _{cm}	26,33	1,94	22,50	33,00	1,219	3,808
Грудни кош _{cm}	101,65	7,45	92,00	126,00	1,494	3,135
Струк _{cm}	88,00	7,81	77,00	112,00	1,297	2,226
Кукови _{cm}	105,83	7,14	89,00	123,00	0,432	0,730
Натколеница – проксимални _{cm}	59,60	5,17	52,00	73,00	1,003	0,799
Натколеница – средњи _{cm}	53,94	4,38	49,00	69,00	1,527	3,577
Потколеница _{cm}	39,30	2,68	33,00	44,00	-0,356	-0,301
SAD _{cm}	21,09	2,08	17,00	27,00	0,338	0,363
Индекси адипозитета						
WHR	0,834	0,083	0,69	1,05	0,674	0,586
WHtR	0,537	0,053	0,46	0,69	1,043	1,496
BAI	32,356	2,978	27,21	42,10	0,952	2,625
WTR	1,485	0,155	1,24	1,86	0,213	-0,396
SADH	0,133	0,018	0,11	0,18	1,082	1,628
ADI	0,406	0,051	0,33	0,56	0,833	1,296
Дебљина кожних набора						
Подлопатични _{mm}	30,76	7,75	13,47	48,67	0,116	0,172
Надлактица – задњи _{mm}	27,82	6,54	17,20	39,87	0,287	-0,856
Надлактица - предњи _{mm}	16,53	4,76	7,13	29,53	0,469	0,710
Подлактица – спољашњи _{mm}	16,12	4,47	8,67	28,47	0,583	1,053
Подлактица – предњи _{mm}	14,41	3,86	7,07	22,07	0,101	-0,325
Натколеница _{mm}	49,08	11,30	22,40	69,80	-0,283	-0,151
Потколеница _{mm}	28,47	9,12	8,93	49,53	0,326	0,239
Абдоминални _{mm}	37,42	9,83	18,93	54,07	-0,253	-0,616
Телесна композиција						
Масна маса _%	34,39	4,02	24,50	45,90	0,168	1,745
Масна маса _{kg}	26,38	6,55	15,40	48,20	1,149	2,899

Табела 19. Приказ антропометријских и репродуктивних карактеристика групе
гојазних жена са карциномом дојке

	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
Старост	45,63	5,21	37,00	55,00	-0,253	-1,056
Менарха	12,21	1,56	10,00	15,00	0,083	-0,694
Број трудноћа	2,47	2,20	0,00	9,00	1,536	3,544
Број порођаја	1,42	0,90	0,00	3,00	-0,500	-0,781
Телесна висина _{cm}	163,82	6,78	147,00	176,00	-0,370	1,055
Телесна маса _{kg}	76,34	9,93	63,00	101,00	1,453	2,383
ВМИ _{kg/m²}	28,46	3,35	25,14	36,10	1,099	0,158
Телесни обими						
Надлактица _{cm}	31,63	2,43	28,00	38,00	1,243	1,798
Подлактица _{cm}	26,13	2,03	24,00	31,00	1,532	1,936
Грудни кош _{cm}	100,18	8,29	91,00	118,00	0,639	-0,677
Струк _{cm}	88,34	8,24	76,50	103,00	0,485	-1,071
Кукови _{cm}	107,03	6,41	97,00	122,00	1,230	1,783
Натколеница – проксимални _{cm}	59,74	4,28	53,00	70,00	1,356	2,153
Натколеница – средњи _{cm}	54,95	3,95	49,00	64,00	0,735	0,250
Потколеница _{cm}	41,03	3,20	35,50	49,00	0,624	0,926
SAD _{cm}	22,00	2,74	18,50	28,00	0,731	-0,567
Индекси адипозитета						
WHR	0,825	0,051	0,72	0,92	0,155	0,043
WHtR	0,541	0,055	0,47	0,67	0,979	0,305
BAI	33,142	3,595	26,28	42,60	0,761	1,718
WTR	1,481	0,111	1,30	1,68	0,095	-0,752
SADH	0,134	0,018	0,11	0,18	1,252	1,367
ADI	0,399	0,039	0,31	0,48	0,181	1,151
Дебљина кожних набора						
Подлопатични _{mm}	30,79	10,95	15,53	54,07	0,371	-0,470
Надлактица – задњи _{mm}	28,71	7,31	15,80	42,67	0,253	-0,782
Надлактица - предњи _{mm}	18,47	6,87	9,60	35,33	0,971	0,556
Подлактица – спољашњи _{mm}	15,73	4,62	9,73	27,47	0,846	0,678
Подлактица – предњи _{mm}	14,39	4,65	7,07	24,07	0,601	-0,274
Натколеница _{mm}	49,32	9,43	29,20	67,13	-0,171	-0,175
Потколеница _{mm}	30,01	8,88	13,40	48,40	0,494	0,226
Абдоминални _{mm}	36,81	10,63	18,47	56,93	0,283	-0,685
Телесна композиција						
Масна маса _%	35,52	4,46	29,50	44,40	0,561	-0,689
Масна маса _{kg}	26,42	5,32	19,00	39,20	0,874	0,268

Табела 20. Резултати непараметријске анализе разлике у антропометријским и репродуктивним карактеристикама између три групе гојазних жена (*Kruskal-Wallis test*)

Варијабла	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>
Старост	9,211	2	0,010
Менарха	7,109	2	0,029
Број трудноћа	2,607	2	0,272
Број порођаја	1,360	2	0,507
Телесна висина	0,268	2	0,875
Телесна маса	2,451	2	0,294
ВМІ	1,889	2	0,389
Телесни обими			
Надлактица	13,584	2	0,001
Подлактица	30,515	2	0,000
Грудни кош	17,567	2	0,000
Струк	0,003	2	0,998
Кукови	3,824	2	0,148
Натколеница - проксимални	5,735	2	0,057
Натколеница - средњи	16,352	2	0,000
Потколеница	26,026	2	0,000
SAD	1,082	2	0,582
Индекси адипозитета			
WHR	0,574	2	0,751
WHtR	0,053	2	0,974
BAI	2,040	2	0,361
WTR	2,321	2	0,313
SADH	0,853	2	0,653
ADI	3,317	2	0,190
Дебљина кожних набора			
Подлопатични	12,366	2	0,002
Надлактица - задњи	3,820	2	0,148
Надлактица - предњи	12,916	2	0,002
Подлактица - спољашњи	4,618	2	0,099
Подлактица - предњи	6,752	2	0,034
Натколеница	38,034	2	0,000
Потколеница	7,038	2	0,030
Абдоминални	8,377	2	0,015
Телесна композиција			
Масна маса _%	4,115	2	0,128
Масна маса _{kg}	3,441	2	0,179

χ^2 - вредности теста разлика; *df* – степени слободе; *p* – ниво статистичке значајности

У Табели 20 уочава се да се поменуће три групе гојазних жена статистички значајно разликују по следећим варијаблама: старост, време појаве менархе, обим надлактице, обим подлаткице, обим грудног коша, средњи обим натколенице, обим потколенице, дебљина подлопатичног кожног набора, предњег кожног набора надлактице и подлактице, дебљина кожног набора натколенице, набора потколенице и абдоминалног кожног набора.

У Табели 21 може се уочити да статистички значајна разлика постоји између гојазних здравих жена и жена са бенигним променама у дојци као и између здравих жена и жена са карциномом дојке за следеће варијабле: обим надлактице, подлактице, грудног коша, средњи обим натколенице, обим потколенице, дебљина предњег кожног набора надлактице, кожног набора натколенице и потколенице. Поменуће варијабле нису се разликовале између група гојазних жена са малигним и бенигним променама у дојци. Разлике у варијаблама обим надлактице, средњи обим натколенице, обим потколенице, дебљина кожног набора натколенице и потколенице кретале су се у истом смеру: гојазне здраве жене су имале најмање вредности рангова за те карактеристике, затим следе жене са бенигним променама, а највише вредности рангова имале су жене са малигним променама (Табела 22). За варијабле обим грудног коша и обим подлактице најмање вредности рангова су имале гојазне здраве жене, затим следе жене са карциномом дојке, а највише вредности рангова за ове карактеристике су имале жене са бенигним променама у дојци (Табела 22). Гојазне здраве жене су имале највише вредности рангова за дебљину предњег кожног набора надлактице, док су најниже вредности рангова имале жене са бенигним променама у дојци. Дебљина подлопатичног кожног набора, предњег набора подлактице и абдоминалног кожног набора статистички су се значајно разликовале између гојазних здравих жена и жена са бенигним променама, при чему су вредности рангова за обе варијабле биле веће код жена са бенигним променама (Табела 22).

Испитиване групе гојазних жена значајно су разликовале у старости: најмлађе су биле жене са бенигним променама, а најстарије жене са малигним променама.

У односу на време појаве менархе статистички значајно су се разликовале

гојазне жене са малигним променама у односу на здраве жене - менарха се раније јављала код жена са малигним променама у дојци. Поменуте групе нису се статистички значајно разликовале у броју трудноћа и порођаја.

Табела 21. Резултати *post-hoc Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF)* поређења међу групама гојазних жена

Варијабла	Група	Група	W	p	Варијабла	Група	Група	W	p	
Старост	здраве	бенигне	-1,59	0,112	Дебљине кожных набора	здраве	бенигне	-3,46	0,001	
	здраве	малигне	-1,80	0,072		здраве	малигне	-1,90	0,057	
	бенигне	малигне	-3,26	0,001		бенигне	малигне	-0,10	0,918	
Менарха	здраве	бенигне	-1,20	0,231	Подлопатични	здраве	бенигне	-3,59	0,000	
	здраве	малигне	-2,53	0,011		здраве	малигне	-2,25	0,024	
	бенигне	малигне	-1,70	0,090		бенигне	малигне	-0,78	0,436	
Телесни обими					Надлактица - предњи	здраве	бенигне	-2,54	0,011	
Надлактица	здраве	бенигне	-2,71	0,007		Подлактица - предњи	здраве	малигне	-1,42	0,155
	здраве	малигне	-3,03	0,002			здраве	малигне	-0,16	0,870
	бенигне	малигне	-1,52	0,128	бенигне		малигне	-5,05	0,000	
Подлактица	здраве	бенигне	-4,85	0,000	Натколеница	здраве	бенигне	-4,84	0,000	
	здраве	малигне	-3,87	0,000		бенигне	малигне	-0,04	0,967	
	бенигне	малигне	-0,79	0,432		здраве	бенигне	-1,96	0,050	
Грудни кош	здраве	бенигне	-4,08	0,000	Потколеница	здраве	малигне	-2,24	0,025	
	здраве	малигне	-2,17	0,030		бенигне	малигне	-0,68	0,498	
	бенигне	малигне	-0,95	0,344		здраве	бенигне	-2,84	0,005	
Натколеница - средњи	здраве	бенигне	-3,30	0,001	Абдоминални	здраве	малигне	-1,53	0,127	
	здраве	малигне	-3,60	0,000		бенигне	малигне	-0,38	0,704	
	бенигне	малигне	-1,02	0,308						
Потколеница	здраве	бенигне	-3,57	0,000						
	здраве	малигне	-4,42	0,000						
	бенигне	малигне	-1,725	0,085						

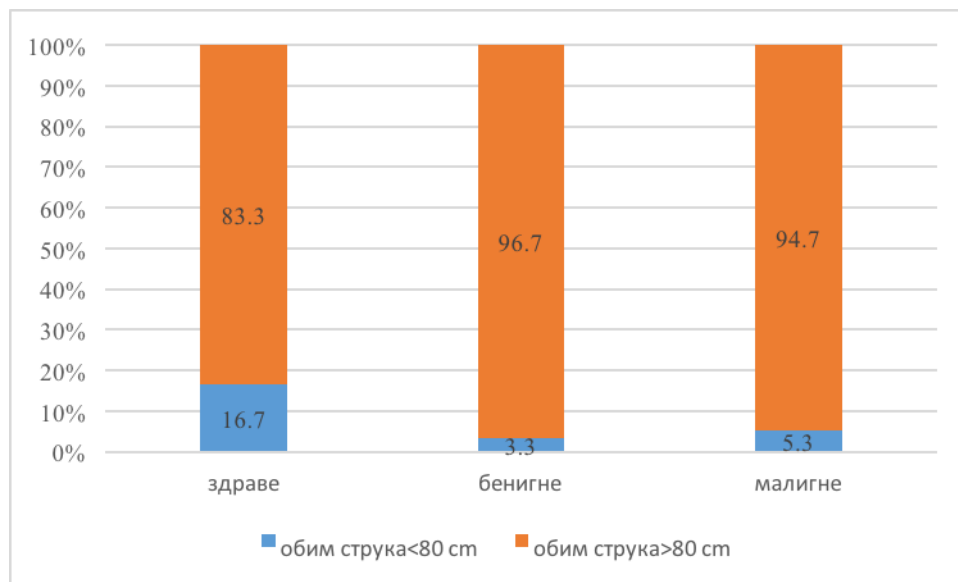
W test - *post-hoc Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF)* тест контрастирања; p - ниво статистичке значајности

Табела 22. Рангови на антропометријским и репродуктивним карактеристикама у испитиваним групама гојазних жена

Варијабла	Група испитаница	Број испитаница у групи	АС рангова	Варијабла	Група испитаница	Број испитаница у групи	АС рангова
Старост	здраве	60	55,48	SAD	здраве	39	41,33
	бенигне	30	43,53		бенигне	30	46,85
	малигне	19	71,58		малигне	19	47,29
Менарха	здраве	58	59,90	Индекси адипозитета			
	бенигне	30	52,23	WHR	здраве	60	52,94
	малигне	19	38,79		бенигне	30	57,80
здраве	23	31,20	малигне		19	57,08	
Број трудноћа	бенигне	30	40,23	WHtR	здраве	60	54,60
	малигне	19	37,03		бенигне	30	54,85
	здраве	57	51,42		малигне	19	56,50
Број порођаја	бенигне	30	58,68	BAI	здраве	60	58,41
	малигне	19	51,55		бенигне	30	48,32
	здраве	60	56,34		малигне	19	54,79
Телесна висина	бенигне	30	52,77	WTR	здраве	60	59,17
	малигне	19	54,29		бенигне	30	49,90
	здраве	60	59,22		малигне	19	49,89
Телесна маса	здраве	60	59,22	SADH	здраве	39	41,76
	бенигне	30	48,87		бенигне	30	46,42
	малигне	19	51,37		малигне	19	47,11
BMI	здраве	60	58,73	ADI	здраве	23	42,98
	бенигне	30	49,83		бенигне	30	34,05
	малигне	19	51,37		малигне	19	32,53
Телесни обими				Дебљина кожных набора			
Надлактица	здраве	60	45,35	Подлопатични	здраве	60	45,50
	бенигне	30	63,08		бенигне	30	68,63
	малигне	19	72,71		малигне	19	63,47
Подлактица	здраве	59	39,46	Надлактица - задњи	здраве	60	49,72
	бенигне	30	74,30		бенигне	30	60,38
	малигне	19	69,95		малигне	19	63,18
Грудни кош	здраве	60	43,92	Надлактица - предњи	здраве	23	49,07
	бенигне	30	72,40		бенигне	30	28,57
	малигне	19	62,53		малигне	19	33,82
Струк	здраве	60	54,92	Подлактица - спољашњи	здраве	60	49,33
	бенигне	30	54,93		бенигне	30	63,97
	малигне	19	55,37		малигне	19	58,76
Кукови	здраве	60	60,18	Подлактица - предњи	здраве	60	47,99
	бенигне	30	46,90		бенигне	30	65,15
	малигне	19	51,45		малигне	19	61,11
Натколеница - проксимални	здраве	60	48,51	Натколеница	здраве	60	38,14
	бенигне	30	61,88		бенигне	30	74,72
	малигне	19	64,63		малигне	19	77,11
Натколеница - средњи	здраве	23	22,37	Потколеница	здраве	60	47,93
	бенигне	30	40,95		бенигне	30	61,53
	малигне	19	46,58		малигне	19	67,03
Потколеница	здраве	60	41,67	Абдоминални	здраве	60	47,26
	бенигне	30	66,07		бенигне	30	66,67
	малигне	19	79,63		малигне	19	61,03
				Телесна композиција			
				Масна маса _%	здраве	60	60,18
					бенигне	30	46,05
					малигне	19	52,76
				Масна маса _{кг}	здраве	60	59,90
					бенигне	30	48,23
					малигне	18	48,28

Испитиване групе гојазних здравих жена, жена са бенигним променама у дојци и жена са карциномом дојке приказане су у односу на вредности обим струка на Графикону 3 на којем се може уочити да је проценат жена са обимом струка ≥ 80 cm био највећи у групи жена са бенигним променама (96,7%), а најмањи у групи здравих жена (83,3%).

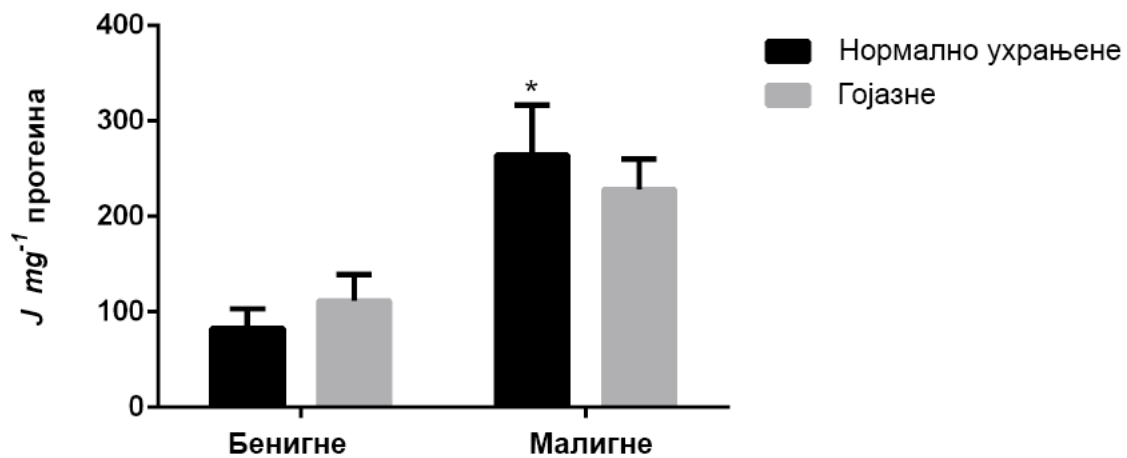
Графикон 3. Приказ жена испитиваних група у односу вредности обима струка (обим струка < 80 cm/обим струка ≥ 80 cm)



4.2. Активност параметара редокс регулације у масном ткиву дојке жена у односу на степен ухрањености и тип промена

Активност ензима САТ у масном ткиву жена са малигним променама била је већа у односу на жене са бенигним променама при чему је статистички значајна разлика констатована само код нормално ухрањених жена (Графикон 4).

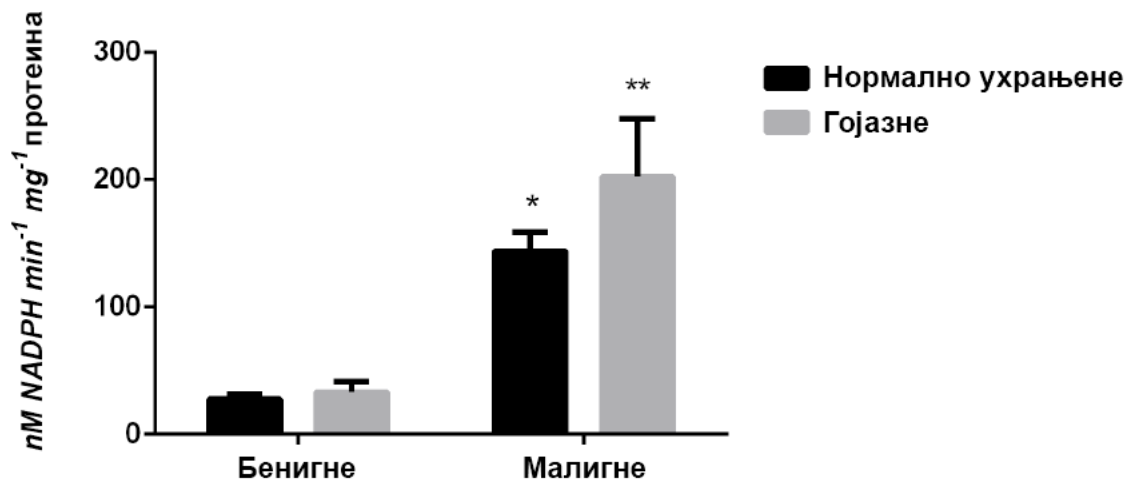
Графикон 4. Активност каталазе у масном ткиву у односу на тип промена у дојци и степен ухрањености



*Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,05$).

Анализом активности ензима GSH-Px у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са бенигним и малигним променама у дојци установљен је највиши ниво активности овог ензима у групи гојазних малигно оболелих жена. И нормално ухрањене и гојазне жене са малигним променама имале су статистички значајно већу активност овог ензима у односу на контролну групу жена истог степена ухрањености, при чеми је ниво статистичке значајности био виши у групи гојазних (Графикон 5).

Графикон 5. Активност глутатион пероксидазе у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са туморским променама у дојци

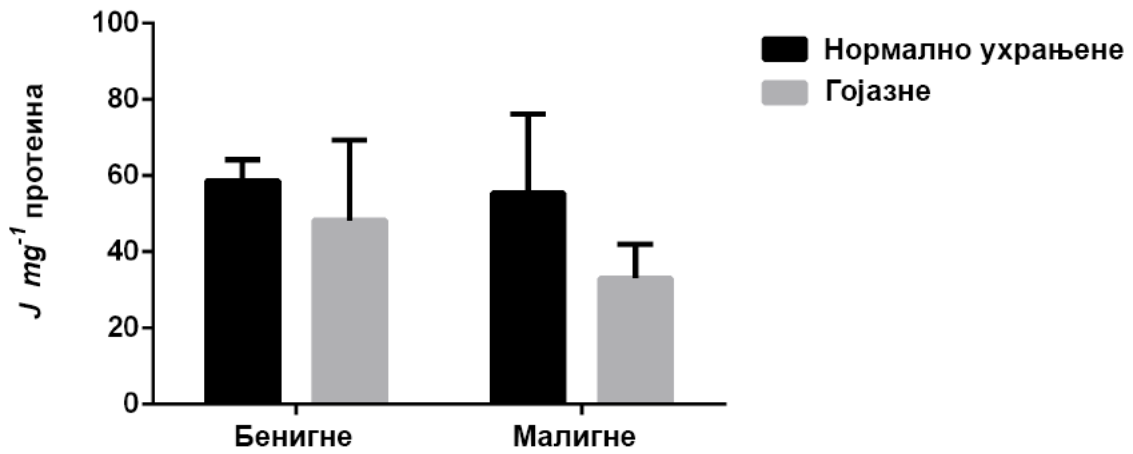


*Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,05$).

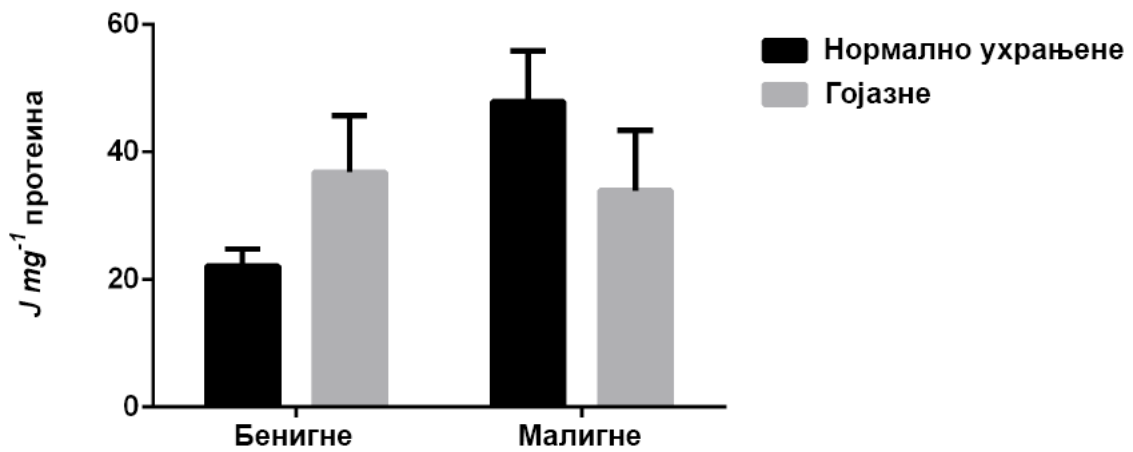
**Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,01$).

Резултати анализе активности ензима CuZnSOD, MnSOD, GR, TR, као и вредности GSH у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са малигним и бенигним променама у дојци приказани су на графиконима 6, 7, 8, 9 и 10. Нису регистроване статистички значајне разлике у нивоу активности испитиваних параметара у односу на степен ухрањености, нити у односу на тип промена у дојци.

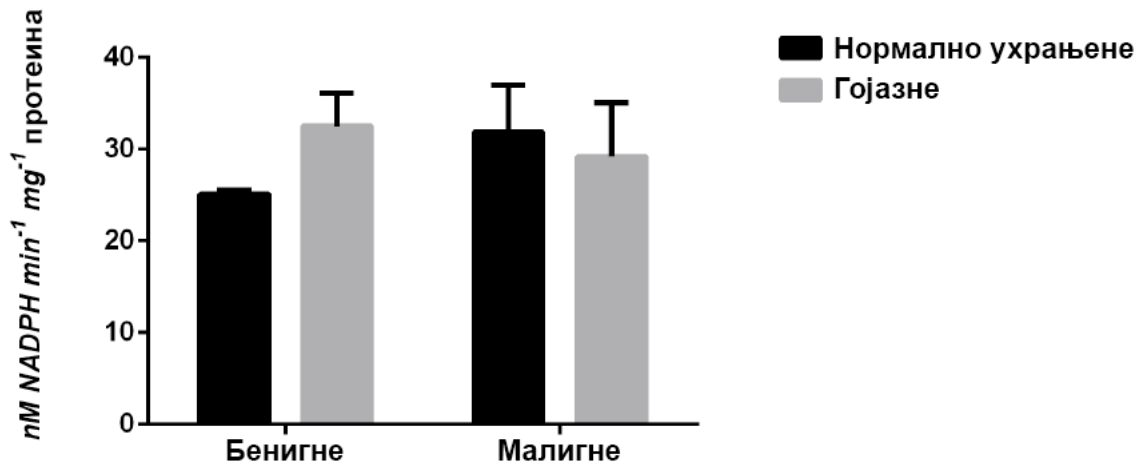
Графикон 6. Активност бакар-цинк супероксид дисмутазе у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са туморским променама у дојци



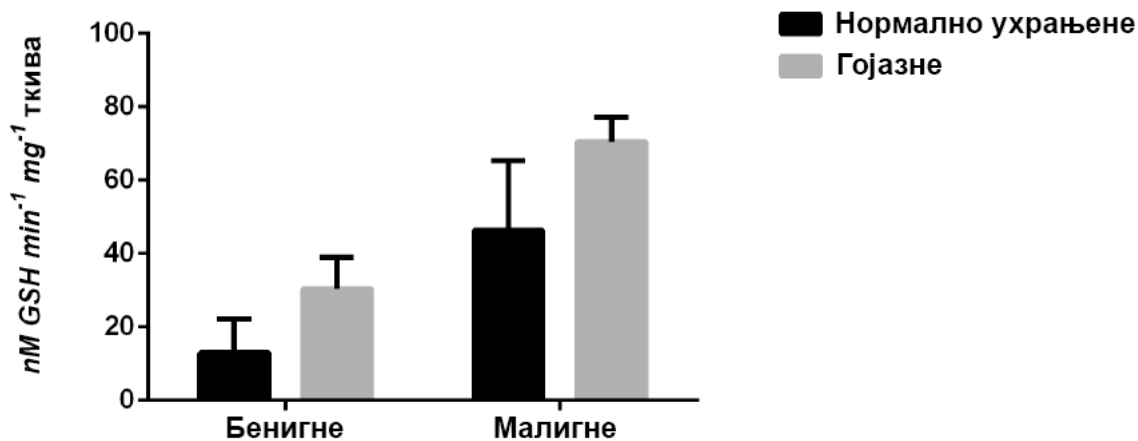
Графикон 7. Активност манган супероксид дисмутазе у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са туморским променама у дојци



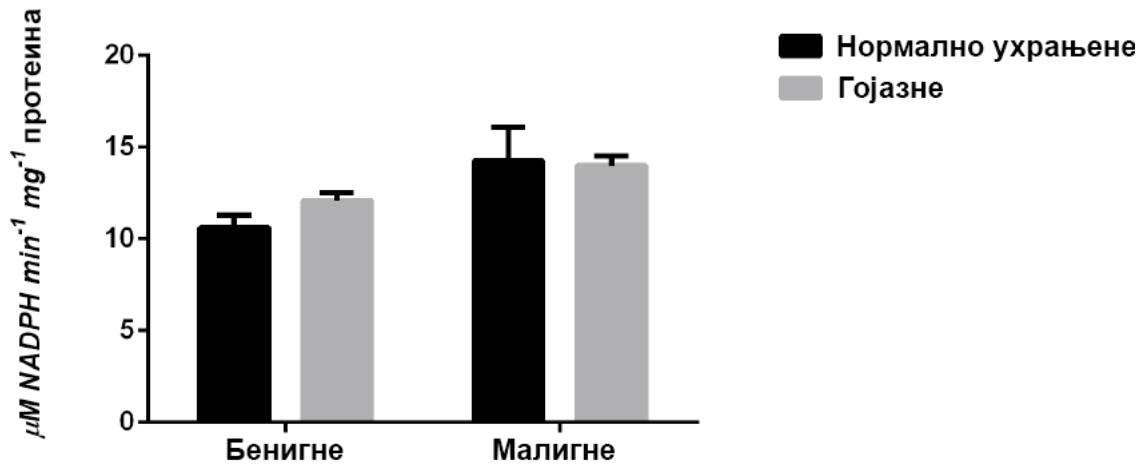
Графикон 8. Активност глутатион редуктазе у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са туморским променама у дојци



Графикон 9. Количина укупног глутатиона у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са туморским променама у дојци



Графикон 10. Активност тиоредоксин редуктазе у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са туморским променама у дојци



4.3. Активност параметара редокс регулације у ткиву млечне жлезде жена у односу на степен ухрањености и тип промена

Резултати анализе активности САТ нису се разликовали у односу на степен ухрањености, нити у односу на тип промене у дојци (Графикон 11).

Анализом активности GSH-Px уочена је статистички значајно виша активност овог ензима код нормално ухрањених и гојазних жена са карциномом дојке у односу на жене са бенигним променама у дојци истог степена ухрањености (Графикон 12).

Анализа активности CuZnSOD у туморском ткиву упућује на највиши ниво активности овог ензима код гојазних малигно оболелих жена при чему је овај ниво статистички значајно виши у односу на ниво истог ензима код гојазних жена са бенигним променама у дојци (Графикон 13). Активност MnSOD није се статистички значајно разликовала у односу на степен ухрањености, нити у односу на тип промене у дојци (Графикон 14).

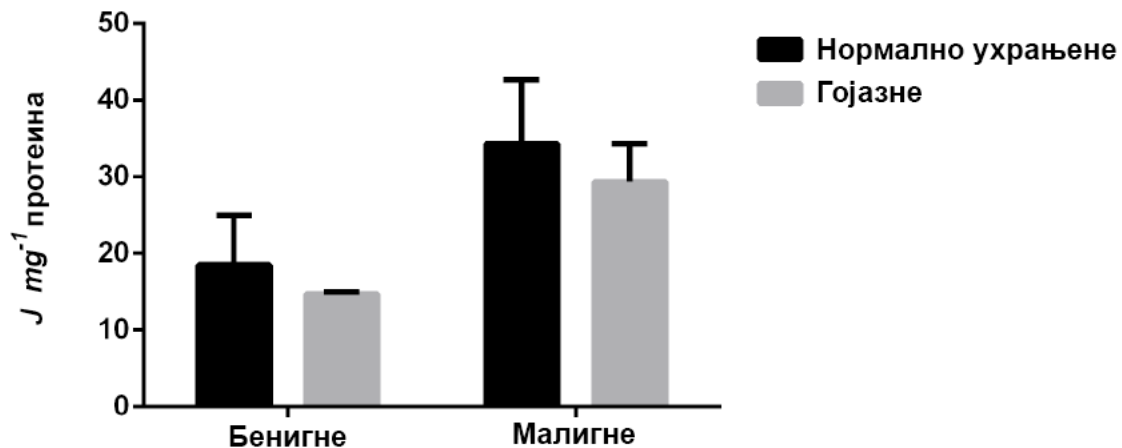
Анализом активности GR у туморском ткиву установљен је највиши ниво активности овог ензима код нормално ухрањених жена оболелих од карцинома дојке који је показивао статистички значајну разлику у односу на ниво активности код нормално ухрањених жена са бенигним променама у дојци (Графикон 15). Активност овог ензима показала је и разлику у односу на степен ухрањености у

групи жена са малигним променама – нормално ухрањене жене су имале значајно већу активност GR у односу на гојазне.

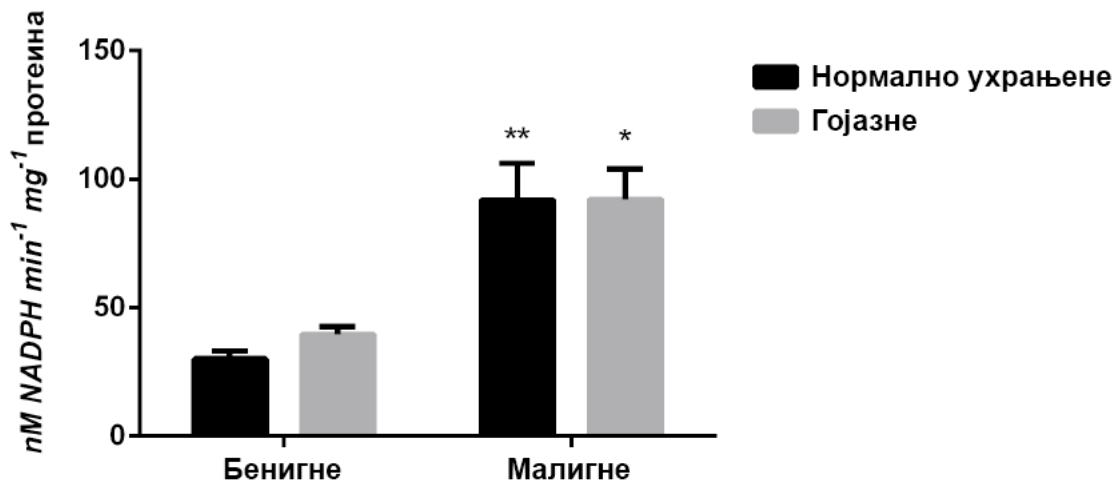
Као што је приказано у оквиру Графикана 16, ниво-количина укупног глутатиона била је статистички значајно већа код нормално ухрањених жена са карциномом дојке у односу на нормално ухрањене жене са бенигним променама у дојци.

Активност TR у туморском ткиву била је статистички значајно већа код гојазних жена са карциномом дојке у поређењу са гојазним женама са бенигним променама (Графикон 17).

Графикон 11. Активност каталазе у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



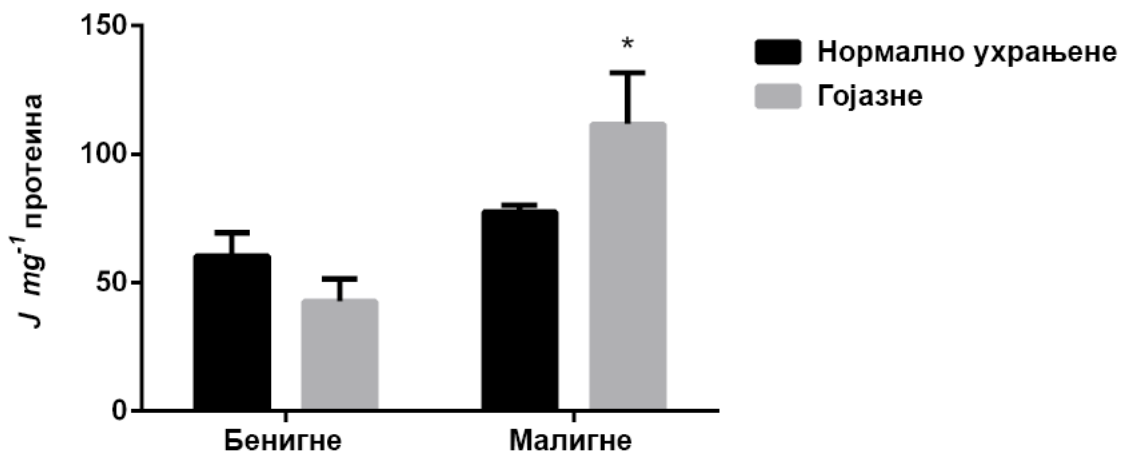
Графикон 12. Активност глутатион пероксидазе у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



*Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,05$).

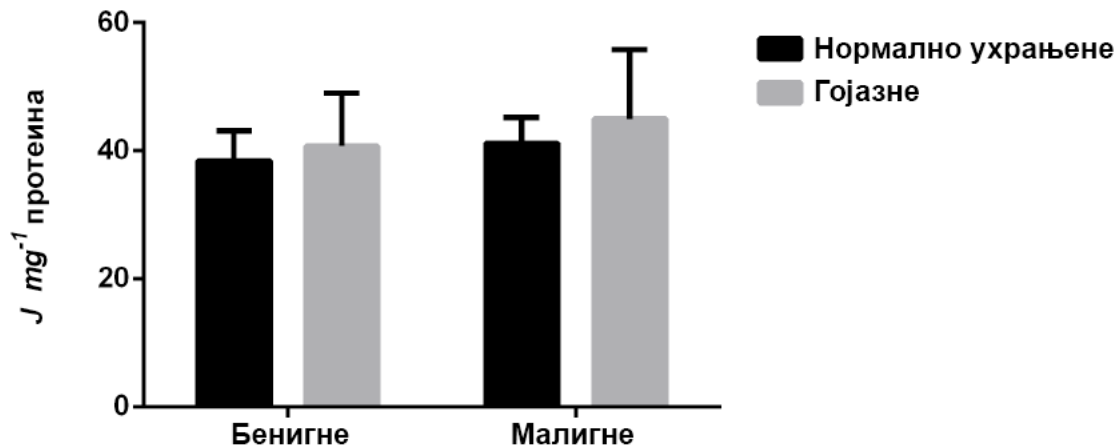
**Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,01$).

Графикон 13. Активност бакар-цинк супероксид дисмутазе у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци

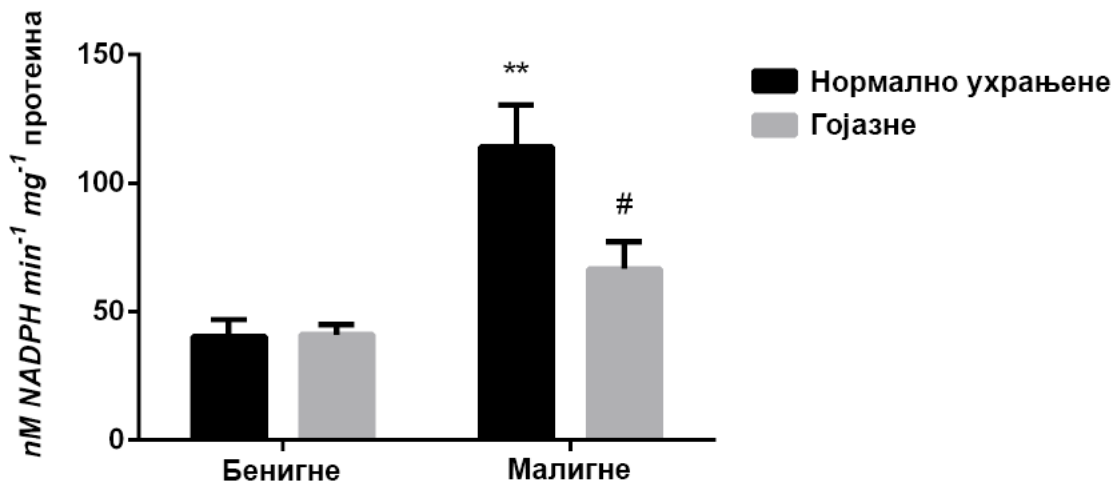


*Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,05$).

Графикон 14. Активност манган супероксид дисмутазе у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



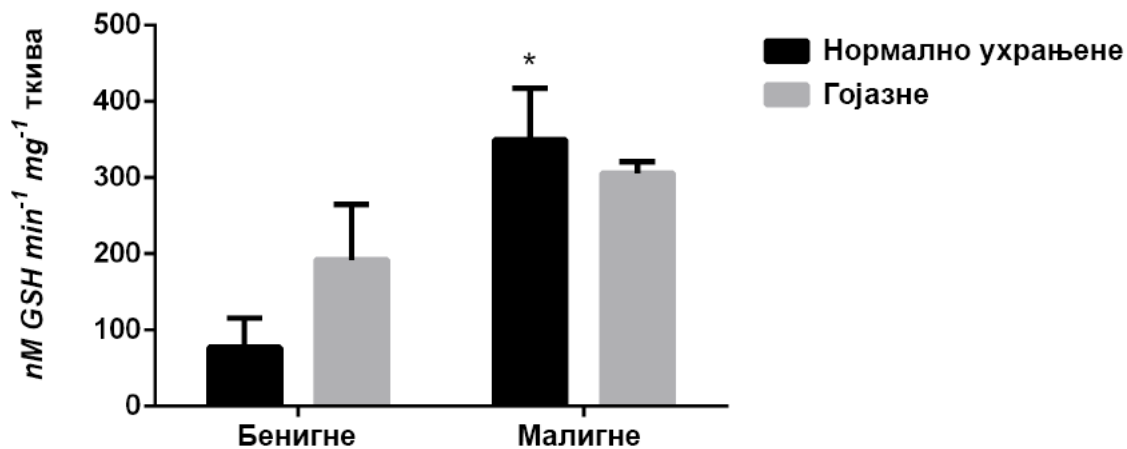
Графикон 15. Активност глутатион редуктазе у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



**Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,01$).

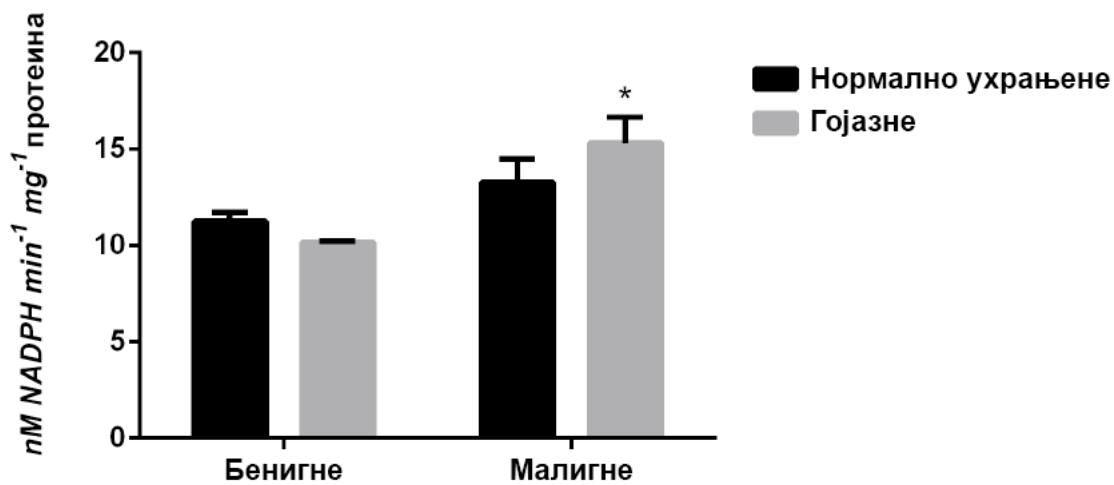
#Статистички значајна разлика између нормално ухрањених и гојазних жена са малигним променама у дојци ($p < 0,05$)

Графикон 16. Ниво укупног глутатиона у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



*Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,05$).

Графикон 17. Активност тиоредоксин редуктазе у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци

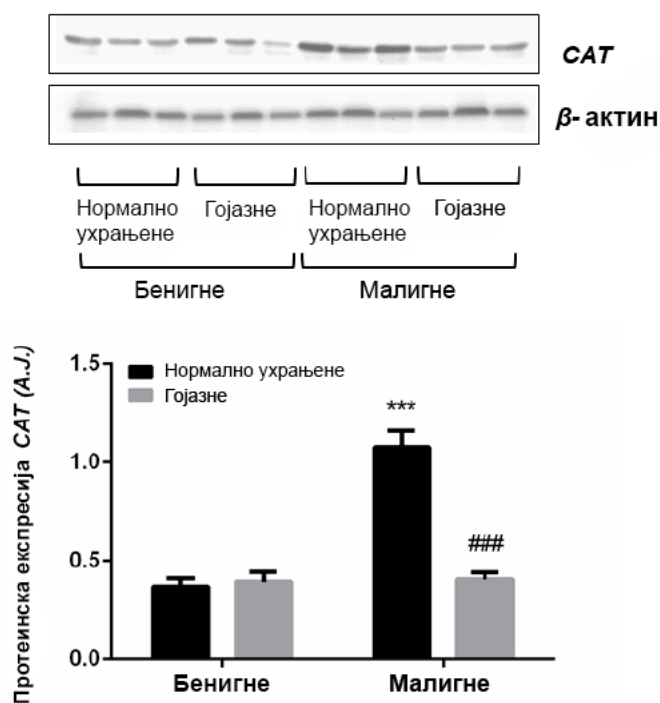


*Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,05$).

4.4. Анализа експресије параметара редокс регулације у масном ткиву дојке у односу на степен ухрањености и тип промена

Степен експресије САТ у масном ткиву био је статистички значајно већи код нормално ухрањених жена са карциномом дојке у односу на нормално ухрањене жене са бенигним променама, али и у односу на гојазне жене са карциномом дојке (Графикон 18).

Графикон 18. Експресија ензима каталазе у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци

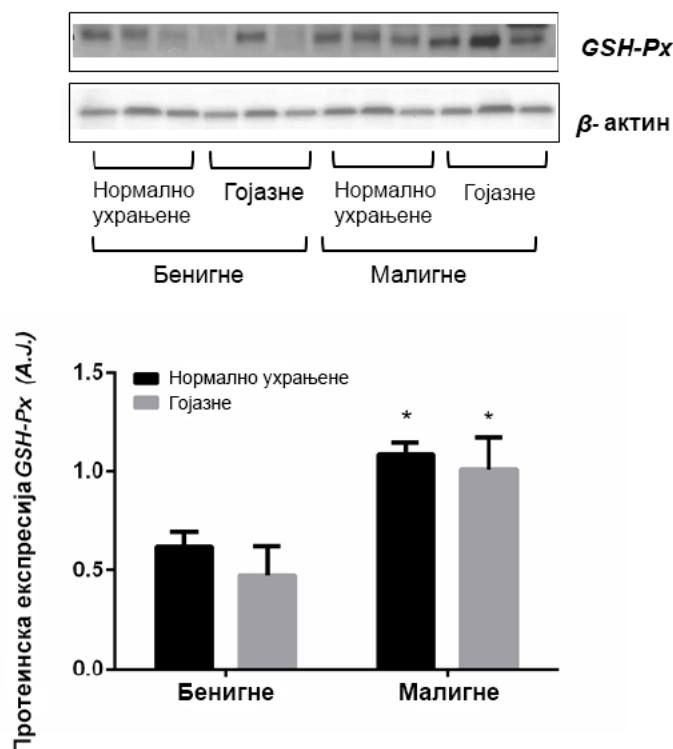


***Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,001$).

###Статистички значајна разлика између нормално ухрањених и гојазних жена са малигним променама у дојци ($p < 0,001$)

Анализа степена експресије GSH-Px у масном ткиву показала је статистички значајно већи степен експресије код нормално ухрањених и гојазних жена са карциномом дојке у односу на жене са бенигним променама одговарајућег степена ухрањености (Графикон 19).

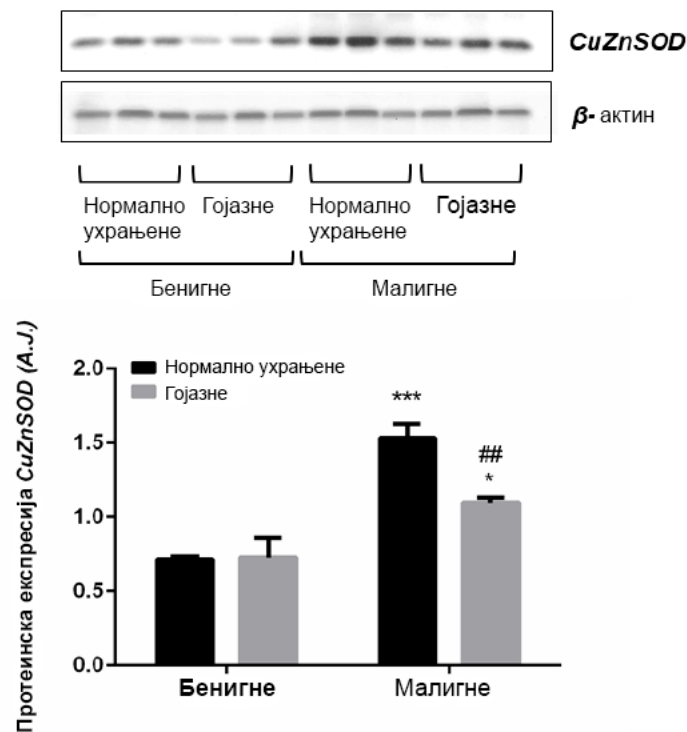
Графикон 19. Експресија глутатион пероксидазе у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



*Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,05$).

Normalно ухрањене и гојазне жене са карциномом дојке имале су статистички значајно већи степен експресије CuZnSOD у масном ткиву у поређењу са женама са бенигним променама одговарајућег степена ухрањености (Графикон 20). У групи жена са карциномом дојке експресија овог ензима била је статистички значајно већа код нормално ухрањених жена у односу на гојазне жене.

Графикон 20. Експресија ензима бакар-цинк супероксид дисмутазе у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



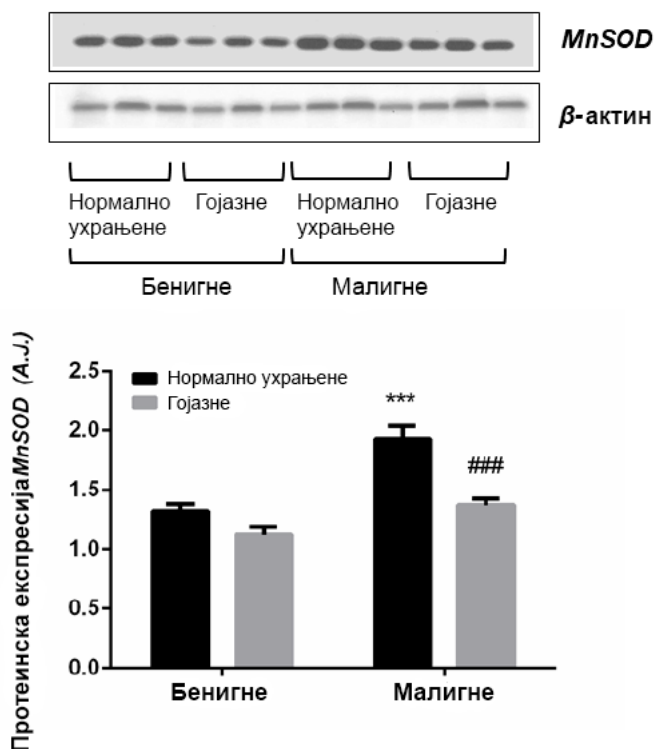
*Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,05$).

***Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,01$).

##Статистички значајна разлика између нормално ухрањених и гојазних жена са малигним променама у дојци ($p < 0,01$).

Анализом степена експресије ензима MnSOD у масном ткиву дојке уочен је статистички значајно већи степен експресије овог ензима код нормално ухрањених жена са карциномом дојке у односу на нормално ухрањене жене са бенигним променама, као и у односу на гојазне жене са карциномом дојке (Графикон 21).

Графикон 21. Експресија ензима манган супероксид дисмутазе у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци

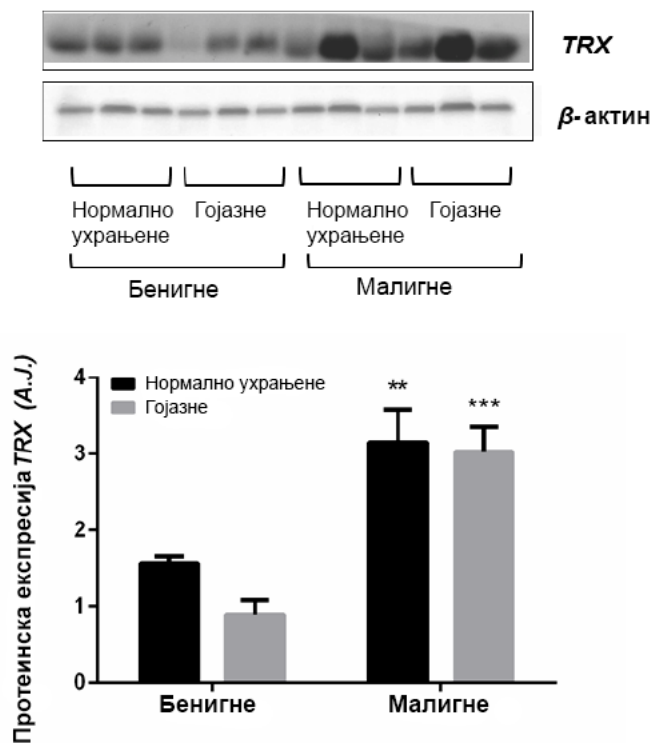


***Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,001$).

###Статистички значајна разлика између нормално ухрањених и гојазних жена са малигним променама у дојци ($p < 0,001$).

И нормално ухрањене, и гојазне жене са карциномом дојке имале су статистички значајно већи степен експресије TRX у масном ткиву дојке у поређењу са женама са бенигним променама у дојци одговарајућег степена ухрањености (Графикон 22).

Графикон 22. Експресија тиоредоксина у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



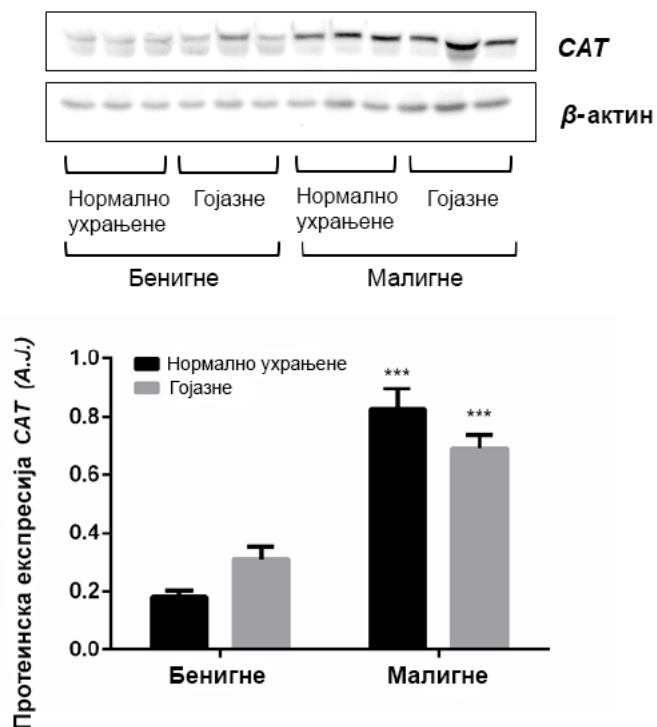
**Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,01$).

***Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,001$).

4.5. Анализа експресије параметара редокс регулације у ткиву млечне жлезде у односу на степен ухрањености и тип промена

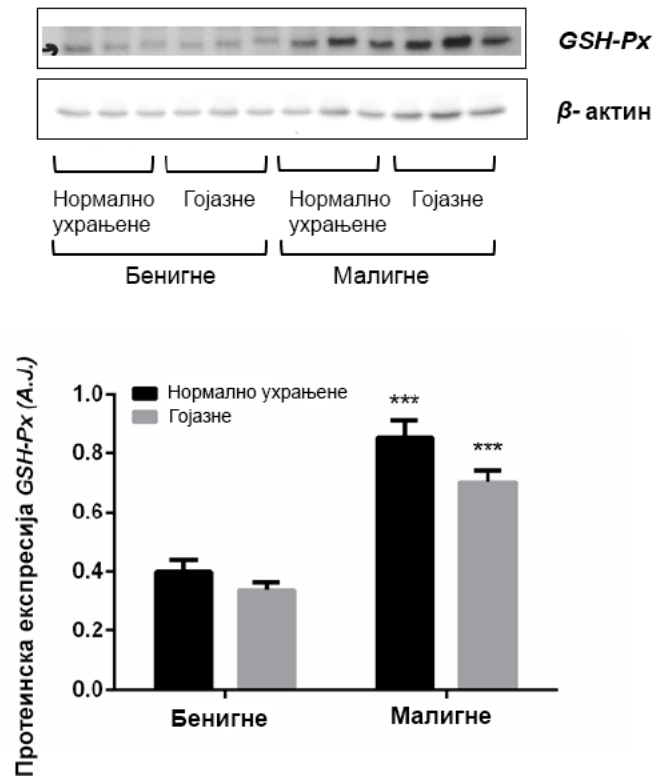
Резултати поређења степена експресије ензима CAT, GSH-Px и CuZnSOD показују већи степен експресије у туморском ткиву нормално ухрањених и гојазних жена оболелих од карцинома дојке у односу на жлездано ткиво жена са бенигним променама одговарајућег степена ухрањености (графикони 23, 24 и 25).

Графикон 23. Експресија каталазе у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



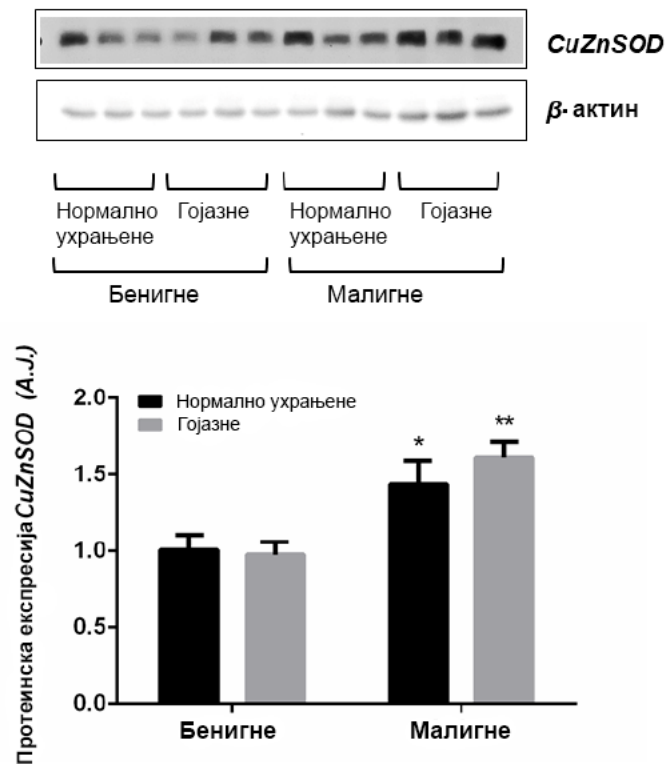
***Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,001$).

Графикон 24. Експресија глутатион пероксидазе у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



***Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,001$).

Графикон 25. Експресија бакар-цинк супероксид дисмутазе у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци

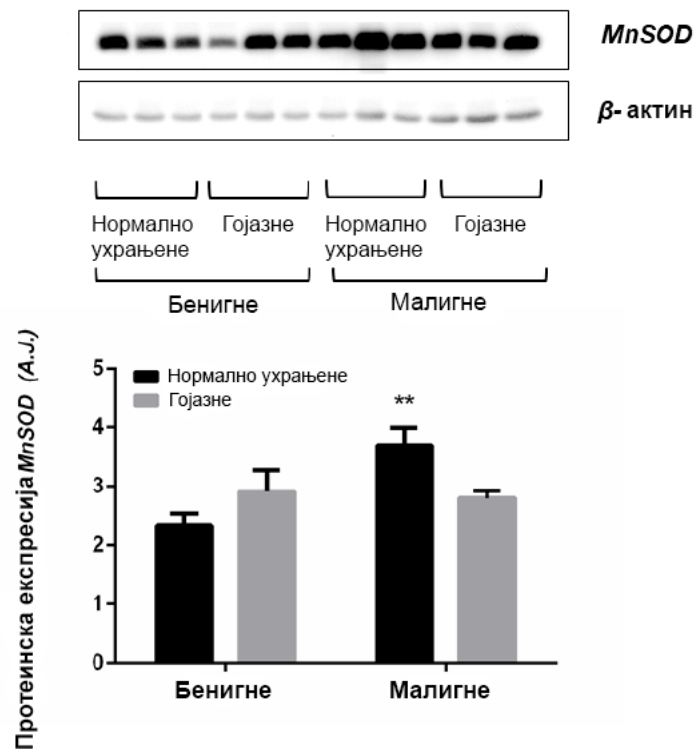


*Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,05$).

***Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,01$).

Степен експресије ензима MnSOD био је највећи у туморском ткиву нормално ухрањених жена са карциномом дојке. Статистички значајно се разликовао од степена експресије истог ензима у групи нормално ухрањених жена са бенигним променама у дојци (Графикон 26).

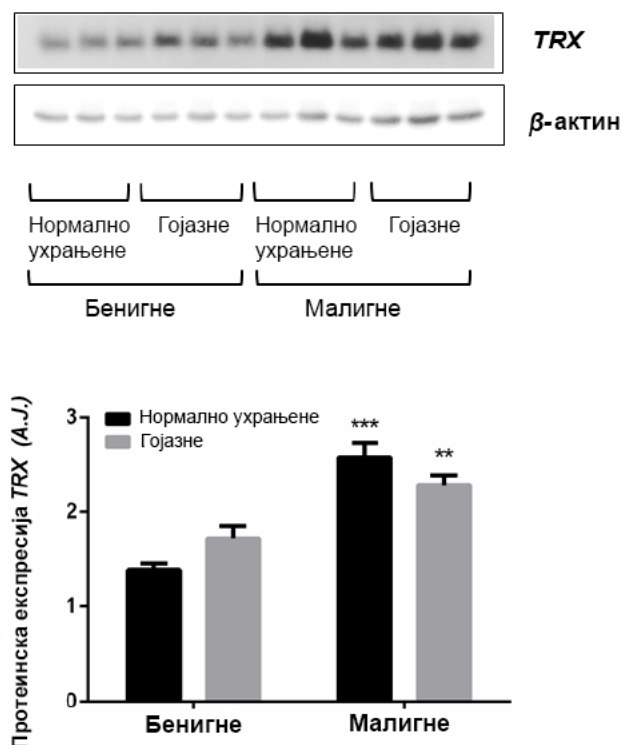
Графикон 26. Експресија манган супероксид дисмутазе у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



**Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,01$).

Нормално ухрањене и гојазне жене са карциномом дојке имале су статистички значајно већи степен експресије ензима TRX у туморском ткиву у односу на жене са бенигним променама у дојци одговарајућег степена ухрањености (Графикон 27).

Графикон 27. Експресија тиоредоксина у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



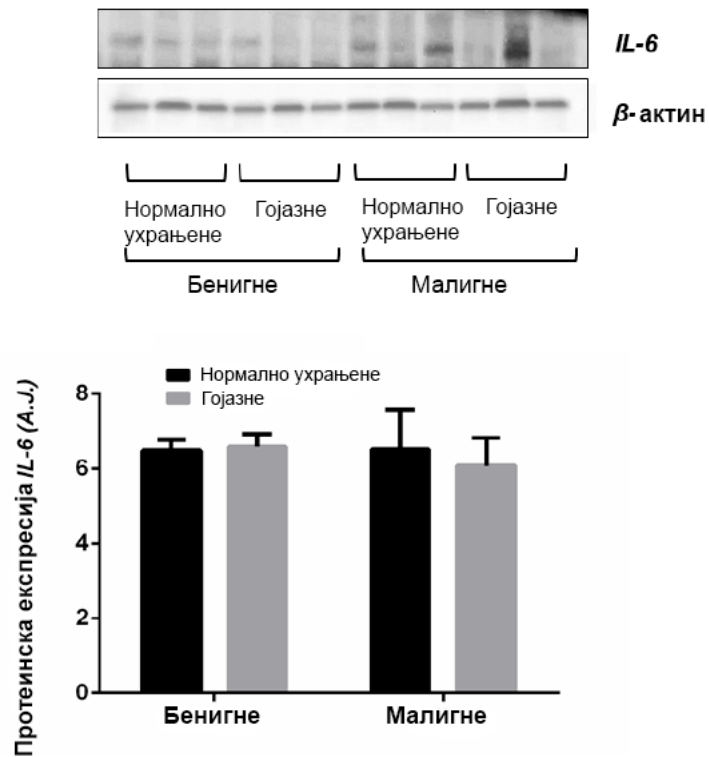
**Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,01$).

***Статистички значајна разлика између групе жена са малигним и бенигним променама истог степена ухрањености ($p < 0,001$).

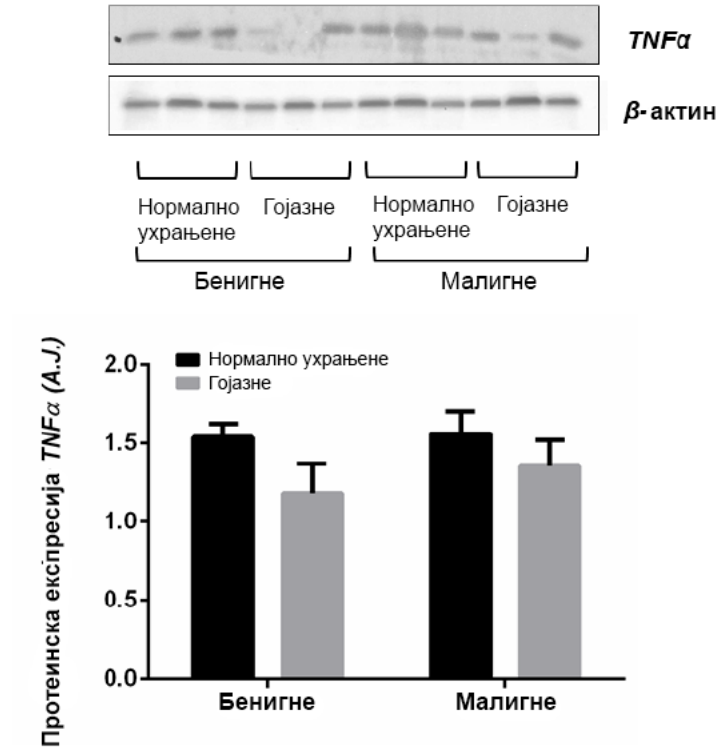
4.6. Анализа степена експресије инфламаторних маркера у масном и жлезданом ткиву дојке у односу на степен ухрањености и тип промена

Резултати анализе степена експресије инфламаторних маркера, IL-6 и TNF α у масном и жлезданом ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са малигним и бенигним променама у дојци нису показали статистички значајне разлике нити у односу на степен ухрањености, нити у односу на тип промена у дојци (графикони 28, 29, 30, 31).

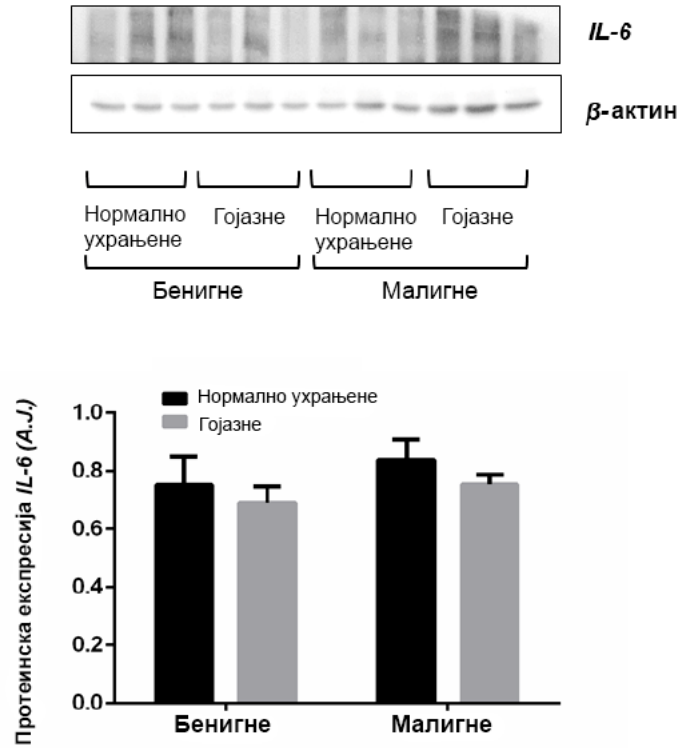
Графикон 28. Експресија IL-6 у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



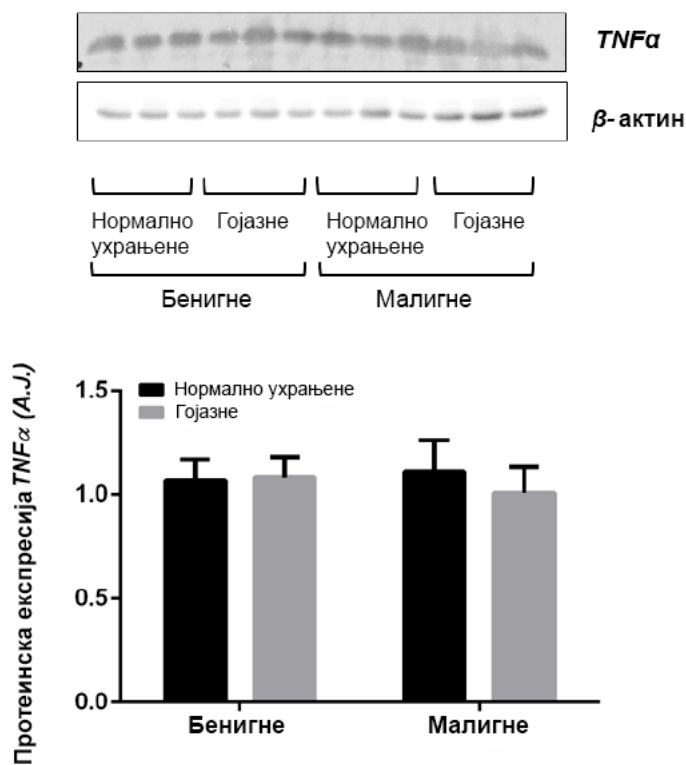
Графикон 29. Експресија $TNF\alpha$ у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



Графикон 30. Експресија IL-6 у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци

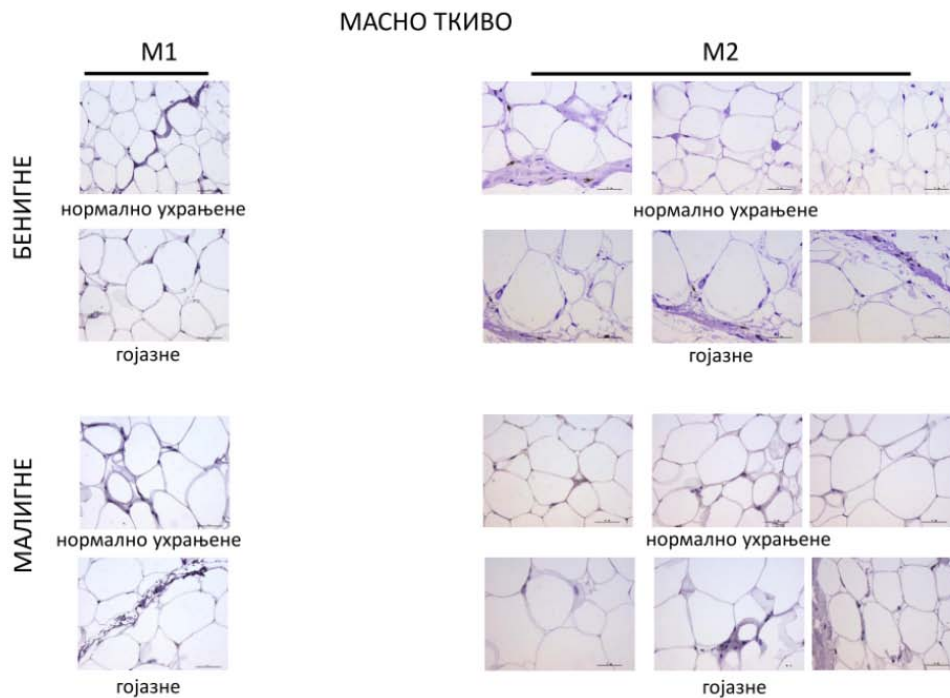


Графикон 31. Експресија $TNF\alpha$ у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци



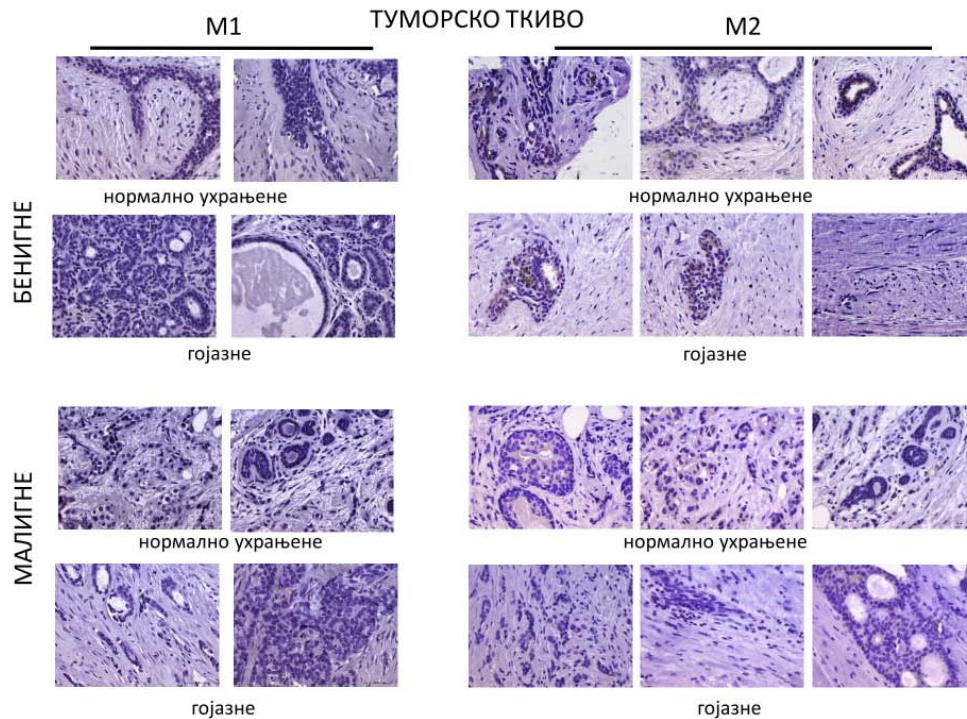
4.7. Анализа степена макрофагне инфилтрације масног и жлезданог ткива дојке у односу на степен ухрањености и тип промена

Анализом карактера обојености пресека масног ткива пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке и жена са бенигним променама у дојци различитог степена ухрањености уочено је присуство $M2$ макрофага у масном ткиву жена са бенигним променама у дојци. Макрофаги $M1$ класе су запажени у везивним септама, али не и у околини адипоцита. На пресецима масног ткива жена оболелих од карцинома дојке и жена са бенигним променама у дојци различитог степена ухрањености нису визуализоване CLS (Слика 6).



Слика 6. Имунохистохемијска детекција макрофага *M1* и *M2* у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци

Анализом карактера обојености пресека ткива млечне жлезде пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке и жена са бенигним променама у дојци различитог степена ухрањености уочено је одсуство *M1* макрофага у свим испитиваним групама док су *M2* макрофаги били присутни појединачно и ретко у везиву дојке нормално ухрањених жена са бенигним променама у дојци. Све испитиване групе су показале експресију *M2* макрофагног маркера *CD163* у туморским (измењеним) ћелијама са најјачим интензитетом у групама са бенигним променама у дојци (Слика 7).



Слика 7. Имунохистохемијска детекција макрофага *M1* и *M2* у ткиву млечне жлезде нормално ухрањених и гојазних жена са различитим променама у дојци

4.8. Анализа степена пролиферације туморских ћелија у односу на степен ухрањености

Резултати анализе степена пролиферације туморских ћелија (ki67) између нормално ухрањених и гојазних жена са карциномом дојке нису показали статистички значајне разлике у односу на степен ухрањености (Табела 23).

Табела 23. Резултати анализе разлике у степену ћелијске пролиферације код испитаница са карциномом дојке различитог степена ухрањености

Група	Број испитаница у групи	AS рангова	Z	p
Нормално ухрањене	29	24,40	-0,063	0,949
Гојазне	19	24,66		

Z- вредности теста разлике; p – ниво статистичке значајности

4.9. Анализа степена пролиферације туморских ћелија у односу на вредност обима струка

Резултати анализе степена пролиферације туморских ћелија (ki67) између жена са нормалним и повећаним вредностима обима струка оболелих од карцинома дојке нису показали статистички значајне разлике у односу на вредност обима струка (Табела 24).

Табела 24. Резултати анализе разлике у степену ћелијске пролиферације код испитаница са карциномом дојке у односу на вредност обима струка

Група	Број испитаница у групи	AS рангова	Z	p
Обим струка <80 <i>cm</i>	25	23,66	-0,435	0,664
Обим струка ≥80 <i>cm</i>	23	25,41		

Z- вредности теста разлике; p – ниво статистичке значајности

4.10. Анализа степена апоптозе масног и туморског ткива у односу на степен ухрањености

У свим испитиваним узорцима стопа апоптозе је изузетно ниска и није запажена разлика у степену апоптозе међу испитиваним групама.

5. ДИСКУСИЈА

Гојазност представља озбиљан здравствени проблем који се доводи у везу са развојем кардиометаболичких поремећаја, али и малигнух обољења, међу којима је и карцином дојке. Познато је да се карцином дојке чешће развија код гојазних жена након менопаузе, међутим о утицају гојазности на развој карцинома дојке у пременопаузалном периоду се мање зна. У том смислу, увећање масног ткива код гојазних постменопаузалних жена наводи се као значајан фактор који доприноси повећању нивоа естрогена, с обзиром да масно ткиво представља место периферне конверзије андрогена у естроген након менопаузе. Увећање масног ткива праћено је ремоделовањем и дисфункцијом масног ткива што укључује појаву хипоксије, инфламације ниског степена, те инфилтрације макрофагима и другим инфламаторним ћелијама, као и поремећај секреције адипоциткина. Овај поремећај секреције огледа се у повећаној продукцији проинфламаторних и проатерогених адипоциткина, а смањеној продукцији адипонектина који има антиинфламаторно дејство. Истовремено, гојазност се доводи у везу и са нарушеним редокс стањем, превасходно услед смањеног оксидативног капацитета митохондрија, те повећане продукције ROS, али и слабљења механизма антиоксидативне одбране. У новије време инфламација и оксидативни стрес се све више доводе у везу и са процесима карциногенезе. Циљ нашег истраживања је био да утврдимо присуство маркера инфламације и оксидативног стреса у масном и туморском ткиву пацијенткиња оболелих од карцинома дојке, као и да их упоредимо са контролном групом жена подвргнутих оперативном захвату ради уклањања бенигнух промена у дојци. Поред тога, анализирали смо масу и дистрибуцију масног ткива у поменути групама и извршили додатно поређење са групом здравих жена. Резултати нашег истраживања указали су на склоност нормално ухрањених жена са малигним променама ка централној депозицији масног ткива. У односу на појаву оксидативног стреса, резултати нашег истраживања указују на значајно већу активност и експресију параметара редокс регулације код жена са карциномом дојке у односу на жене са бенигним променама у дојци. У односу на степен ухрањености запазили смо да у групи жена са малигним променама нормално ухрањене испољавају већу активност и експресију

параметра редокс регулације у односу на гојазне. Истовремено, у поређењу са гојазним женама код нормално ухрањених жена је регистрован већи број параметара редокс регулације који су имали статистички значајно већу активност или експресију у масном и туморском ткиву жена са малигним променама. Са друге стране, анализирајући степен експресије инфламаторних цитокина IL-6 и TNF α нисмо нашли статистички значајне разлике у степену експресије ових цитокина у масном и туморском/жлезданом ткиву испитиваних жена, како у односу на тип промене, тако ни у односу на степен ухрањености. У односу на густину инфилтрације макрофагима у масном ткиву пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке и жена са бенигним променама у дојци различитог степена ухрањености, уочено је присуство *M2* макрофага у масном и жлезданом ткиву код жена са бенигним променама у дојци, док су макрофаги *M1* класе запажени само у везивним септама масног ткива. Све испитиване групе су показале експресију *M2* макрофагног маркера *CD163* у ћелијама жлезданог ткива са најјачим интензитетом у групама са бенигним променама у дојци. На пресецима масног ткива жена оболелих од карцинома дојке и жена са бенигним променама у дојци различитог степена ухрањености нису визуализоване CLS.

5.1. Показатељи величине и дистрибуције масног ткива код жена са карциномом дојке

Повезаност између гојазности и развоја карцинома дојке била је тема многих истраживања. Док се већина аутора слаже да гојазност представља значајан фактор ризика за развој овог малигног обољења код постменопаузалних жена (184,186,360,361), код пременопаузалних жена резултати студија нису толико уједначени, те поједине студије чак указују и на њену протективну улогу (169,360,361). Као главни разлог повећаног ризика од карцинома дојке у гојазности наводи се увећање масног ткива као места периферне конверзије прекурсора андрогена у естроген, повећана активност ароматазе у инфламацијом захваћеном масном ткиву дојке гојазних као и повећан ниво слободног и биолошки активног естрадиола у плазми. У складу са овим, студија *Huang*-а и сар. указала је на значај гојазности у развоју карцинома дојке код постменопаузалних жена, те да свако

увећање ВМІ од 5 kg/m^2 увећава ризик од развоја карцинома за 12% (183). Насупрот увећању ризика за развој карцинома дојке код гојазних постменопаузалних жена, протективан утицај увећања масног ткива код гојазних пременопаузалних жена објашњава се нижим нивоом естрогена услед његовог складишења у масном ткиву, нижим нивоом прогестерона, смањеном активношћу јајника и дужим менструалним циклусима, али и већом учесталošћу ановулаторних циклуса. У складу са овим, студија *White*-а и сарадника указала је да гојазност код пременопаузалних жена смањује ризик за развој карцинома дојке за 7% (362). Наши резултати нису показали значајне разлике у вредностима ВМІ између жена са карциномом дојке, жена са бенигним променама и здравих жена. Такође, ни други показатељи укупне масе масног ткива (телесна маса, ВF%, ВАI) нису показали статистички значајне разлике између посматраних група. Ово би могло да се објасни недовољно великим узорком и малим бројем испитаница чији је ВМІ био преко 30 kg/m^2 (највећи број гојазних испитаница са малигним променама је имао вредности ВМІ између 25 и 30 kg/m^2). Наиме, према налазима *van den Brandt*-а и сарадника смањен ризик од развоја карцинома дојке код пременопаузалних жена уочава се тек код жена чији је $\text{ВМІ} \geq 31 \text{ kg/m}^2$ (168).

Испитујући антропометријске карактеристике и телесну конституцију жена оболелих од карцинома дојке поједине студије су указале на андрoидни тип конституције ових жена карактерисан ширим раменима, нагомилавањем масног ткива у централним и горњим партијама тела, већим обимом струка, већом дебљином задњег кожног набора надлактице и подлопатичног набора, мањим обимом кукова, већим коштаном дијаметрима и краћим трупом (201,363,364). Код пременопаузалних жена ове промене нису толико изражене, мада се сматра да постају евидентније након менопаузе, а последице су повећаног нивоа андрoгена и сниженог нивоа SHBG након менопаузе (201). Веза андрoгене конституције и карцинома дојке након менопаузе објашњава се повећањем синтезе андрoгена у тека-ћелијама јајника под дејством IGF-1, као и смањењем нивоа протеина који се везује за полне хормоне. Периостеална експанзија костију и повећање коштаног дијаметара код гојазних жена са карциномом дојке објашњава се повећаним

нивоом андрогена (365) који се претварају у естроген и појачавају ефекат естрогена у смањењу апсорпције костију инхибицијом остеокласта (365).

Поједине студије наводе телесну висину као значајан фактор ризика за развој карцинома дојке, нарочито код постменопаузалних жена (168,207,366). Наиме, сматра се да висина детерминише број феталних дукталних стем-ћелија у дојци (367), као и да исхрана током развоја, сем што утиче на телесну висину, утиче и на ослобађање хормона раста и IGF-1 значајних у процесу развоја млечне жлезде, али и у процесу карциногенезе (368,369). У нашем истраживању које је обухватало пре- и постменопаузалне жене показали смо да су постменопаузалне жене са карциномом дојке биле за 3,5 *cm* више у односу на здраве постменопаузалне жене (необјављени подаци), међутим ова разлика се код пременопаузалних жена није уочавала, што је потврђено и у актуелном истраживању.

Иако се у циљу процене степена ухрањености ВМІ користи у свакодневном клиничком раду, потребно је истаћи да он не показује начин дистрибуције масне масе те да не указује на евентуално постојање централне гојазности која се и доводи у везу са метаболичким компликацијама гојазности, али и малигнитетима. Зна се да су врло чести пратиоци гојазности инсулинска резистенција и хиперинсулинемија, а оне се данас повезују и са процесом карциногенезе у дојци. У том смислу, од великог значаја је мерење показатеља централне дистрибуције масног ткива као што су обим струка, SAD, дебљина супраспиналног, абдоминалног и подлопатичног кожног набора, те израчунавање WHR и WTR. *Stokić* и сар. су указали на значај SAD у идентификацији гојазних особа са вишеструким ризицима за развој кардиоваскуларних обољења, а уочене су и статистички значајно веће вредности овог антропометријског показатеља код гојазних жена са хиперинсулинемијом и поремећајем регулације липида у односу на здраве нормално ухрањене жене (370-372). Наши подаци управо указују на значај централне гојазности, посебно у групи нормално ухрањених жена. Наиме, жене са карциномом дојке имале су статистички значајно више вредности обима струка, WHR, WHtR и WTR у односу на здраве жене, али не и статистички значајно више у односу на жене са бенигним променама у дојци. Ова разлика је уочена и

када смо упоредили само нормално ухрањене жене, док у групи гојазних жена није постојала. Значај централне гојазности у развоју карцинома дојке доказан је у студијама *White*-а (362) и *Pacholczak*-а (201). *White* и сар. су нашли да пораст обим струка доводи до повећања ризика за развој карцинома дојке како код пременопаузалних, тако и постменопаузалних жена. *Pacholczak* и сар. су показали да код пременопаузалних жена повећане вредности WHR индекса повећавају ризик од развоја карцинома дојке. Ово би могло да говори у прилог улоге инсулинске резистенције, као пратиоца централне гојазности, у процесу карциногенезе. Наиме, хиперинсулинемија утиче на процес карциногенезе путем неколико механизма као што су инхибиција продукције SHBG у јетри чиме се повећава количина слободног и биолошки активног естрадиола у плазми, подстицање секреције IGF-1, потом повећање продукције лептина и осталих проинфламаторних цитокина, а смањење адипонектина (190,316-318), инхибиција апоптозе и стимулација пролиферације и миграције ћелија, као и подстицање ангиогенезе путем повећања експресије VEGF (204,315). Са друге стране, већ је истакнуто да гојазност провоцира и развој инфламаторних промена које повећавају ниво инфламаторних цитокина TNF α , IL-6 и CRP који такође подстичу процес карциногенезе (316,317).

Са друге стране, неке студије показују више вредности показатеља периферне дистрибуције масног ткива код пременопаузалних жена са карциномом дојке. Тако *Lahmann* и сар. указују да већи обима кукова повећава ризик од развоја карцинома дојке код пременопаузалних жена (207). Међу параметрима који указују на периферну дистрибуцију масног ткива у нашем истраживању уочене су статистички значајно веће вредности обима екстремитета (надлактица, подлактица, натколеница, потколеница) код особа оболелих од карцинома дојке; међутим, иако су жене са карциномом дојке имале већу просечну вредност обима кукова у односу на остале две групе ова разлика није била значајна. Веће вредности обима екстремитета могле би да буду последица увећања поткожног масног ткива, чему у прилог иде и податак о статистички значајно већим вредностима дебљине кожних набора натколенице и потколенице, што би указивало на повећано оптерећење овог масноткивног депоа и евентуално превазилажење његовог капацитета. Зна се да је поткожно масно ткиво задужено за складиштење слободних масних киселина, те да

на тај начин спречава њихов излазак у циркулацију, формирање ектопичних масних депоа и развој метаболичких компликација гојазности значајних и у процесу карциногенезе.

Резултати нашег истраживања указују да иако се показатељи укупне масе масног ткива (телесна маса, ВМІ, ВF%, ВАІ) статистички значајно не разликују између група жена оболелих од карцинома дојке, жена са бенигним променама у дојци и здравих жена, разлике у дистрибуцији масног ткива између поменутих група ипак постоје. Врло значајан је налаз статистички већих вредности показатеља централне дистрибуције масног ткива код жена оболелих од карцинома дојке у односу на жене са присутним бенигним променама у дојци и здраве жене који се одржава чак и у групи нормално ухрањених испитаница, а могао би да укаже на евентуалан утицај инсулинске резистенције на процес карциногенезе код пременопаузалних жена. Поред већих вредности показатеља централне дистрибуције, код жена оболелих од карцинома дојке уочене су и веће вредности појединих показатеља периферне дистрибуције масног ткива које би могле указати на превазилажење капацитета поткожног масног ткива и његове протективне улоге у депоновању слободних масних киселина.

5.2. Репродуктивне карактеристике жена са карциномом дојке

Познато је да дуг генеративни период са појавом ране менархе и касне менопаузе носи повишен ризик од развоја карцинома дојке услед дуготрајне изложености естрогену. Ово је у складу са хипотезом да на развој карцинома дојке утиче и дејство естрогена и прогестерона у лутеалној фази менструалног циклуса на митотску активност жлезданог ткива, при чему појава ране менархе продужава овај период (373). Занимљиво је истаћи да појаве ране менархе и касне менопаузе не повећавају ризик од карцинома дојке у истој мери (181). При томе, *Hseih* и сар. су проценили да свако одлагање времена појаве менархе за две године смањује ризик од карцинома дојке за 10% (374), док свако одлагање менопаузе за једну годину повећава ризик за 2,8% (181). Показано је да на време појаве менархе могу да утичу телесна висина, телесна маса и ВМІ при чему ови фактори показују позитивну корелацију са временом појаве менархе (375). И у нашем истраживању

жене са карциномом дојке су имале статистички значајно ранију појаву менархе у односу на жене са бенигним променама у дојци и здраве жене, без обзира на степен ухрањености. Осим тога, нормално ухрањене жене са карциномом дојке имале су статистички значајно већи број порођаја у односу на здраве жене истог степена ухрањености. Протективан утицај већег броја порођаја на развој карцинома дојке потврђен је и у студији *Ewertz* и сар. где је показано да жене које нису рађале имају за 30% већи ризик од карцинома дојке у односу на жене које су рађале као и да се овај ризик умањује за 16% за свака два порођаја (376). Заштитни утицај већег броја порођаја на појаву карцинома дојке доводи се у везу са сниженим нивоом естрогена и прогестерона у плазми жена које су рађале у односу на оне које нису, повишен ниво SHBG и додатна диференцијација епитела дојке која смањује његову осетљивост према естрогену и прогестерону (377-381). У односу на старост уочена је тенденција групе жена са карциномом дојке ка већој старости, без обзира на степен ухрањености што је у складу са податком *McPherson* и сар. о повећању инциденција карцинома дојке са старошћу, при чему се она удвостручава сваких десет година до менопаузе, кад долази до њеног пада (179).

5.3. Параметри редокс регулације у масном и туморском ткиву код нормално ухрањених и гојазних жена оболелих од карцинома дојке

Развоју компликација гојазности међу којима су и различити малигнитети доприноси и нарушена редокс равнотежа. Прооксидативно редокс стање се јавља као последица прекомерне продукције ROS или као последица слабљења механизма антиоксидативне одбране. Познато је да је гојазност праћена развојем оксидативног стреса за чију појаву се окривљује повећана продукција ROS услед повећане акумулације масних киселина у адипоцитима и повећане активације NADPH-оксидазе, дисфункције митохондрија, појаве хроничне инфламације праћене секрецијом проинфламаторних цитокина и инфилтрацијом масног ткива макрофагима, али и слабљења механизма антиоксидативне заштите. У прилог присуства оксидативног стреса код гојазних особа говоре и налази студије *Furukawa*-е и сарадника који су ниво оксидативног стреса процењивали мерењем нивоа реактивне супстанце тиобарбитуратне киселине (*thiobarbituric acid reactive*

supstance, TBARS) у плазми и 8-епи-простагландина-*F2a* (*8-epi-prostaglandin-F2a*, 8-epi-PGF2a) у урину и указали на њихову позитивну корелацију са ВМІ и обимом струка (122). Такође, и студија *Keaney* и сар. показала је да ниво 8-epi-PGF2a у урину позитивно корелира са ВМІ при чему свако повећање ВМІ за 5 kg/m^2 је праћено повећањем нивоа 8-epi-PGF2a у урину за 9,9% (382). У истој студији уочена је и позитивна корелација WHR са нивоом 8-epi-PGF2a у урину (382). Са друге стране, уочена је и негативна корелација ВМІ и нивоа глутатиона у еритроцитима и GSH-Px у плазми, те позитивна са нивоом TBARS (383).

Зна се да и масно ткиво дојке подлеже инфламаторним променама, а претпоставља се да је и извор ROS. С обзиром да је масно ткиво дојке локализовано у непосредној близини жлезданог ткива у коме се развија карцином, инфламација и оксидативни стрес чине погодном микросредином за развој карцинома. Поред тога, и саме туморске ћелије могу бити извор ROS услед поремећаја метаболизма, појаве хипоксије као и слабљења механизма антиоксидативне заштите. Оксидативни стрес подстиче све три фазе карциногенезе: иницијацију, промоцију и прогресију. У току иницијације ROS се доводи у везу са оштећењима ДНК, изазивајући мутације и структурална оштећења. У том смислу, $\cdot\text{OH}$ као најдеструктивнији ROS, сматра се одговорним за оштећења ДНК и формирање 8-хидроксидеогуанозина (*8-hydroxydeoguanosine*, 8-OHG) који се сматра значајним у процесу карциногенезе. Тако је неколико студија показало да је 8-OHG повећан чак 8 до 17 пута у ткиву карцинома дојке у односу на здраво ткиво (384-386). У фази промоције ROS доприносе претераној генској експресији, блокади комуникације између ћелија и модификацији система секундарних гласника што доприноси повећању ћелијске пролиферације и смањењу апоптозе. Оштећујући молекуле ДНК иницираних ћелијских популација доприноси и прогресији карциногенезе (387). О повезаности карцинома дојке и повећане продукције ROS говоре и резултати студија *Stolarek*-а и сарадника који су указали на повећану концентрацију водоник-пероксида у издахнутом ваздуху код пацијенткиња оболелих од карцинома дојке у односу на здраве жене (388). У студији *Kumaraguruparan*-а и сар. уочено је и да су промене у смислу вишег нивоа продуката липидне пероксидације и параметара редокс регулације биле израженије

код пременопаузалних у односу на постменопаузалне жене, као и у карциномима вишег стадијума, што се доводи у везу са агресивнијим туморима код пременопаузалних жена, а говори и у прилог значаја повећане продукције ROS у туморској прогресији (389). Такође, и *Qebesy* и сар. су потврдили налазе претходне студије да липидна пероксидација и ROS нису само од значаја у иницијацији и промоцији карциногенезе, већ и туморској прогресији, с обзиром да су повишени нивои малондиалдехида као и NO били већи у туморима градуса *III* у односу на оне градуса *I* и *II*, односно да је постојала позитивна корелација између њихове концентрације у ткиву и градуса тумора (390). Повећање малондиалдехида уочено је и у серуму пацијенткиња оболелих од карцинома дојке, па чак и у урину жена са мамографски потврђеном дисплазијом ћелија дојке (391,392).

У нашем истраживању нађена је статистички значајно већа активност и експресија антиоксидативних ензима, како у жлезданом/туморском, тако и у масном ткиву дојке код жена оболелих од карцинома дојке у односу на контролну групу жена са бенигним променама. Масно ткиво дојке је очигледно пратило промене у туморском ткиву. У односу на степен ухрањености уочене су извесне разлике у активности и експресији параметара редокс регулације и у масном, и у жлезданом ткиву - нормално ухрањене жене са карциномом дојке су показале статистички значајно већу активност и експресију параметара редокс регулације у односу на гојазне, а истовремено је група нормално ухрањених жена са карциномом дојке показивала значајно већу активност и експресију већег броја параметара редокс регулације у поређењу са гојазним женама.

Када се говори о активности параметара редокс регулације у жлезданом/туморском ткиву жена различитог степена ухрањености, резултати нашег истраживања показали су значајно већу активност параметара глутатион-метаболичког система (GSH-Px, GR и GSH) у групи нормално ухрањених жена са карциномом дојке у односу на нормално ухрањене жене са бенигним променама. Ово би се могло бити објаснити већом метаболичком активношћу малигно трансформисаних ћелија слично налазима *Janković* и сар. који су већи ниво GSH и већу активност GSH-Px и GR у висцералном у односу на поткожно масно ткиво приписали већој метаболичкој активности овог масноткивног депоа (393).

Истовремено, туморско ткиво нормално ухрањених жена експримирао је нешто већи број параметара редокс регулације (CAT, GSH-Px, CuZnSOD, MnSOD и TRX) – њихова експресија била је значајно већа у односу на нормално ухрањене жене контролне групе. У групи гојазних значајно већи степен активности и експресије имали су CuZnSOD, GSH-Px и TRX, док је само CAT показала већу експресију код жена са карциномом дојке у односу на жене са бенигним променама. Када је реч о масном ткиву, активност CAT и GSH-Px била је већа у масном ткиву дојке нормално ухрањених жена са карциномом дојке у односу на нормално ухрањене жене са бенигним променама у дојци, док је код гојазних нађена значајно виша активност само GSH-Px. Што се тиче експресије параметара редокс регулације масно ткиво нормално ухрањених жена са карциномом дојке се понашало потпуно исто као и туморско – исти параметри редокс регулације су били значајно више експримирани у односу на контролну групу (CAT, GSH-Px, CuZnSOD, MnSOD и TRX). И масно ткиво гојазних жена показало је већу експресију параметара редокс регулације у односу на контролну групу, али мањег броја - CuZnSOD, GSH-Px и TRX. Поређењем група нормално ухрањених и гојазних жена са истим типом промена у дојци нађена је значајно већа активност GSH-Px у туморском ткиву нормално ухрањених жена са карциномом дојке, као и већа експресија CuZnSOD, MnSOD и CAT у масном ткиву нормално ухрањених жена са карциномом дојке.

Очигледно је да повећање активности параметара редокс регулације у масном ткиву жена са карциномом дојке у односу на жене са бенигним променама у дојци указује на израженије прооксидативно стање у ткиву које окружује туморско. Интересантно је да је висок степен корелације промена у масном и туморском ткиву уочен у групи нормално ухрањених жена, као и да је експресија параметара редокс регулације увек била већа у групи нормално ухрањених жена у односу на гојазне.

Више студија се бавило анализом активности и експресије антиоксидативних ензима у туморском и околном ткиву, а резултати су опречни. Неке од њих су нашле повећану експресију SOD, GSH-Px и CAT (339,394,395,396,397), потом MnSOD и укупне SOD (389,395,398,399) у ткиву карцинома дојке. Многе студије су описале и повишен ниво малондиалдехида,

TBARS, липидних хидропероксида, конјугованих диена, маркера оксидативног стреса и продуката липидне пероксидације у туморском ткиву карцинома дојке у односу на здраво ткиво (389,390,395,400,401). Са друге стране, повишене концентрације маркера липидне пероксидације и оксидативног стреса у студији *Qebesu* и сар. биле су праћене сниженом активношћу ензима SOD и сниженим нивоом GSH у ткиву карцинома дојке, а показана је и негативна корелација између активности и нивоа антиоксиданата и градуса тумора што указује на значај дејства антиоксидативних ензима у развоју тумора и његовој прогресији (390). Такође, и у студију *Punnonen*-а и сар. откривено је да је активност CAT значајно мања у туморском ткиву пацијенткиња оболелих од карцинома дојке у односу на здраво ткиво, али је активност SOD и GSH-Px у истом ткиву била повишена (391). Сем снижене активности механизма антиоксидативне одбране у ткиву, *Kumaraguruparan* и сар. су запазили снижену активност SOD, CAT, GSH-Px, глутатион S-трансферазе и у еритроцитима, али и смањен ниво редукованог глутатиона, аскорбинске киселине и витамина E код пацијенткиња оболелих од карцинома дојке у односу на здраве жене као и оне са фиброаденомима (402).

Врло је интересантан налаз студије *Tsai* и сарадника који су пронашли нижу експресију MnSOD у ткиву *in situ* карцинома дојке у односу на ткиво инвазивног карцинома, па чак и околно здраво ткиво. Аутори ове студије закључили су да је ово последица тумор-супресорске активности MnSOD у нормалним условима и њене способности одбране здравог ткива од дејства ROS. Међутим, снижена експресија овог ензима сматра се да доприноси процесу карциногенезе па се налази у ткиву *in situ* карцинома, док у ткиву инвазивног карцинома долази до њеног повећања како би помогла малигним ћелијама да надјачају здраве околне ћелије (403). У наведеној студији као одговорним за повећање експресије MnSOD у ткиву инвазивног карцинома дојке наводи се водоник-пероксид, с обзиром на његову способност пенетрације кроз ћелијску мембрану те инвазије околних здравих ћелија (403). Сем тога, *Portakal* и сар. указују и на значај повећане активности параметара редокс регулације у одговору тумора на хемиотерапију при чему су туморске ћелије које показују повећану активност ових параметара заштићеније и отпорније (395).

Механизми поремећаја редокс стања у туморском ткиву нису сасвим расветљени. Потенцијално објашњење могло би бити да у основи лежи повећана продукција ROS од стране самих туморских ћелија, али и ћелија околног ткива, што утиче на последично повећану антиоксидативну активност. С обзиром да се механизми дејства ROS доводе у везу са промоцијом и прогресијом карциногезе већа продукција ROS могла би да услови и селективан раст малигну трансформисаних ћелија у односу на здраве ћелије. Сасвим је могуће да ово повећано стварање ROS у једном тренутку доводи до краха и исцрпљена механизма антиоксидативне одбране, те смањене активности антиоксидативних ензима, уз повећан ниво маркера оксидативног стреса што је и уочено у неколико претходно наведених студија (390,391,402).

Налаз веће активности и експресије параметара редокс регулације у масном и жлезданом ткиву код нормално ухрањених жена у односу на гојазне представља донекле контраверзан налаз. Налази претходно споменутих студија указују на повећану продукцију ROS у туморском ткиву која је праћена повећаном експресијом и активношћу параметара редокс регулације (395,400). Уколико претпоставимо да је код нормално ухрањених особа очувана способност прилагођавања ћелија на повећање ниво ROS, онда је овакав налаз за очекивати. Наиме, насупрот нормално ухрањеним особама, гојазне особе би могле бити склоне повећаној основној продукцији ROS с обзиром да се гојазност доводи у везу повећаном акумулацијом масних киселина у адипоцитима и повећаном активацијом NADPH-оксидазе, дисфункцијом митохондрија, појавом хроничне инфламације праћене секрецијом проинфламаторних цитокина, те инфилтрацијом масног ткива макрофагима, али и слабљењем механизма антиоксидативне заштите. Услед овог прооксидативног стања ћелија гојазних особа, могуће је да ове ћелије немају могућност одговора на малигну трансформацију и повећану продукцију ROS, у смислу додатног повећања експресије и активности антиоксидативних ензима што објашњава налаз ниже активности и експресије антиоксидативних ензима код гојазних особа. Са друге стране, анализом антропометријских параметара наших нормално ухрањених пацијенткиња оболелих од карцинома дојке увидели смо да су оне тежиле централној депозицији

масног ткива. Добро је познато да су централно гојазне особе склоне инфламаторним и метаболичким поремећајима те можда отуда потиче повећана продукција ROS додатно оптерећена и процесом карциногенезе која са собом повлачи и повећање експресије и активности параметара редокс регулације, чак у већој мери у односу на гојазне особе. Врло је могуће да су и механизми инсулинске резистенције укључени у ову спрегу централне депозиције масти и карциногенезе. Заправо, осетљивост одређених органа према оксидативном стресу је индивидуална и зависи од равнотеже између степена продукције слободних кисеоничних радикала и капацитета антиоксиданата (404,405). Сматра се да се туморске ћелије штите од повећане продукције слободних радикала повећањем активности и експресије антиоксидативних ензима чиме постају резистеније на оксидативна оштећења, али непрепознатљиве за цитотоксичне лимфоците с обзиром да је претерана експресија антиоксидативних ензима примећена у неколико малигну обольења (402,406-408). Сем овог, повећана експресија GSH-Px доводи се у везу и са избегавањем апоптозе што је од значаја за пролиферативни потенцијал туморских ћелија (409,410).

Да бисмо били у могућности да боље сагледамо ове налазе и донесемо можда исправнији закључак од великог значаја би било и одређивање нивоа ROS у ткиву и плазми, као и индивидуална процена нивоа ROS и-или маркера њиховог деловања на биомолекуле у ткивима у констелацији са показатељима величине и дистрибуције масног ткива.

5.4. Показатељи инфламације у масном и туморском ткиву код нормално ухрањених и гојазних жена оболелих од карцинома дојке

Познато је да у гојазности долази до ремоделовања масног ткива те развоја његове дисфункције. Повећан енергетски унос и депоновање слободних масних киселина доводи до увећања величине и/или броја адипоцита. С обзиром да ово увећање није праћено процесом неоваскуларизације развија се хипоксија која у великој мери доприноси инфламацији у масном ткиву. Наиме, хипоксија утиче на повећано привлачење макрофага који продукују проинфламаторне и проатерогене цитокине, промену обрасца понашања адипоцита, те повећану секрецију

инфламаторних адипоцитокина међу којима су и $TNF\alpha$ и $IL-6$, а смањену продукцију антиинфламаторних адипоцитокина. Поремећају функције масног ткива у значајној мери доприноси и развој фиброзе с обзиром да се повећава ригидитет масног ткива и смањује капацитет адипоцита за депоновање слободних масних киселина.

Промене које се дешавају у масном ткиву гојазних особа добро су испитане у висцералном и поткожном масноткивном депоу. Међутим, у последње време и промене које се виђају у масном ткиву дојке доспевају у жижу интересовања, понајвише због потенцијалног утицаја на развој карцинома дојке. Наиме, сматра се да масно ткиво дојке које се налази у околини туморске промене представља идеалну микросредину погодну за развој и прогресију карцинома дојке те да промене које се у њему дешавају у оквиру гојазности, укључујући и инфламацију, вероватно у великој мери доприносе карциногенези. Тако су многе студије указале на међусобну интеракцију ћелија карцинома дојке и околних адипоцита (247,411-413) који подстичу развој агресивнијих тумора посредством продукције проинфламаторних цитокина $IL-6$, лептина, $TNF\alpha$, а снижене секреције адипонектина, потом контроле развоја фиброзе путем депозиције колагена VI и продукцијом матрикс-металопротеиназа (244,247,412). Слично осталим масноткивним депоима, и у масном ткиву дојке у гојазности долази до развоја хипоксије која делује на привлачење макрофага и њихово преображавање у $M1$ фенотип (290,414). Ови макрофаги карактеришу се повећаном продукцијом $IL-6$, лептина, $TNF\alpha$ и $PAI-1$ коју додатно поспешују инфламаторно стање и утичу на додатно привлачење макрофага из циркулације у захваћено масно ткиво. Макрофаги окружују некротичне адипоците стварајући CLS -обележје инфламацијом захваћеног масног ткива. Присуство CLS доказано је у масном ткиву дојке жена подвргнутих мастектомији, при чему су ове структуре регистроване у много већем проценту гојазних жена у односу на нормално ухрањене (191,290), као и код жена са туморима високог градуса и присуством метастаза у регионалним лимфним чворовима (415,416). Показана је и позитивна корелација BMI са присуством CLS у масном ткиву дојке у близини тумора и истакнут значај BMI као предиктора појаве CLS код постменопаузалних жена, док се код пременопаузалних

жена бољим предиктором показао проценат масне масе у пределу трупа што би указало да присуство инфламације у масном ткиву дојке корелира са појавом висцералне гојазности (290). Склоност пременопаузалних жена са карциномом дојке ка висцералној депозицији масти доказана је и у нашој студији, и то у групи нормално ухрањених жена. Налаз CLS у масном ткиву дојке у непосредној близини туморског ткива подржава хипотезу о значају инфламације у масном ткиву у процесу карциногенезе. О доприносу инфламације развоју карцинома дојке након менопаузе говори у прилог налаз већих адипоцита који су апоптотични, те вишег степена инфламације у масном ткиву дојке која доприноси повећаној експресији ароматазе, повећаној синтези естрогена и стимулацији карциногенезе код постменопаузалних жена (415). Такође, *Vaysee* и сар. су показали да макрофаги који окружују некротичне адипоците показују већу експресију проинфламаторног IL-6 (290). Доприноси овог цитокина развоју карцинома дојке могли би бити инхибиција апоптозе (417,418), стимулација мотилитета ћелија те подржавање развоја метастаза (419,420). Доводи се у везу и са стимулацијом секреције CRP и инхибицијом липопроотеин-липазе, те нагомилавањем масти у макрофагима. Утиче и на поремећај глукозне толеранције и развој дијабетес мелитуса (421). Међутим, поред тога што се претпоставља да доприноси процесу карциногенезе, резултати студија које су испитивале његову експресију су контраверзни. Тако су поједини аутори указали на повећану експресија гена задужених за синтезу IL-6 у хуманим адипоцитима који окружују туморско ткиво дојке већих димензија уз налаз позитивних лимфних чворова (244) и истакли његов значај у инвазији тумора (245) и развоју тумора резистентних на радиотерапију (246). *Ueno* и сар. су показали да је у ткиву тумора дојке присутна продукција IL-6, а *Irahara* и сар. су чак испитивали везу између експресије *mRNA* ароматазе и IL-6 у масном ткиву пазушне јаме, туморском ткиву, околном масном ткиву дојке и удаљеном здравом жлезданом ткиву и показали значајну корелацију степена експресије *mRNA* ароматазе и IL-6 у свим испитиваним компартманима изузев здравог ткива (422,423). *Garcia-Tunon* и сар. су указали на слабу експресију IL-6 у жлезданом ткиву код испитаница са бенигним променама у дојци, док је имунореактивност за IL-6 била чешће присутна и јачег интензитета код особа са инвазивним карциномом дојке у односу

на оне са бенигним лезијама (415,424). Са друге стране, *Green* и сар. испитујући *mRNA* транскрипте различитих цитокина у здравом и малигну измењеном ткиву карцинома дојке показали су да је 57% здравог и 58% туморског ткива било позитивно на IL-6 без статистички значајне разлике у експресији између ове две групе ткива (425).

За продукцију TNF α у највећој мери су одговорни макрофаги, моноцити, лимфоцити, али и адипоцити превасходно висцералног масног ткива. За разлику од IL-6 он у поткожном масном ткиву остварује искључиво локалне ефекте и не ослобађа се у крвоток (426). Задужен је за стимулацију секреције *CRP*, подстиче процес липолизе и повећано ослобађање слободних масних киселина у адипоцитима, инхибира синтезу адипонектина, смањује секрецију инсулинаџу - ћелијама панкреаса па утиче на развој инсулинске резистенције и дијабетеса (427-429). Поседује и проатерогено дејство и провоцира настанак ендотелне дисфункције (421,430), а инхибира и PPAR γ , те омета процес диференцијације преадипоцита. Присуство TNF α у туморском ткиву у највећој мери потиче од TAMs у строми тумора, а сматра се одговорним за пролиферацију ћелија, ангиогенезу, повећање инвазије и развој метастаза (431-433). Испитујући експресију TNF α у ткиву карцинома дојке, околном здравом ткиву, као и здравом ткиву дојке добијеног након редукционе мамопластике *Pusztai* и сар. су указали да је експресија TNF α била присутна у свим узорцима туморског ткива и везана са стромалне ћелије туморске популације, док је у околном здравом ткиву и ткиву добијеном након редукционе мамопластике није било (434). *Miles* и сар. су у већој мери детектовали експресију TNF α у туморском ткиву испитаница са инвазивним карциномом дојке, у односу на ткива испитаница са бенигним променама (435). Такође, *Mingxia* и сар. су пронашли највиши степен експресије TNF α код жена са карциномом дојке, нешто нижи код жена са атипичном хиперплазијом као преканцерозном лезијом, потом још нижи код жена са хиперплазијом, док је у здравом ткиву дојке ова експресија била недетектабилна, што би значило да се током карциногенезе ова експресија повећава (436).

Резултати наше студије су показали да није било статистички значајне разлике између степена експресије TNF α и IL-6 у туморском и масном ткиву особа

оболелих од карцинома дојке у односу на жлездано и масно ткиво особа са бенигним променама. Истовремено, нисмо регистровали ни разлике у степену експресије ових адипоцитокина у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних испитаница, што је донекле био изненађујућ налаз с обзиром на претходне налазе повећане експресије ових адипоцитокина код гојазних особа (437). Могуће објашњење може да буде и то је у нашој студији мали проценат жена имао ВМІ преко 30 kg/m^2 . Слично, *Kern* и сар. су нашли да је секреција ова два адипоцитокина највећа у групи жена са ВМІ између 30 и 40 kg/m^2 , док су знатно ниже вредности у групи жена са ВМІ између 25 и 30 kg/m^2 и не разликују се у односу на нормално ухрањене (438). *Khaodhiar* и сар. нису нашли значајну корелацију нивоа серумског TNF α са ВМІ, док је за IL-6 нађена позитивна корелација (439).

Поред продукције проинфламаторних адипоцитокина TNF α и IL-6 већ споменути макрофагима приписују се и додатне улоге у процесу карциногенезе. Наиме, познато је да фенотипски и функционално макрофаги присутни у околини тумора припадају M2 класи макрофага. Сматра се да значајно доприносе процесу карциногенезе и чине чак до 50% ћелија карцинома дојке (270). На њихово привлачење из периферне крви у туморско ткиво утичу хемокини и фактора раста које продукује туморске ћелије – MCP-1, фактор стимулације раста колонија макрофага (*macrophage colony-stimulating factor*, CSF-1), VEGF, али и хипоксија (271). На процес развоја карцинома дојке делују подстичући ангиогенезу и разградњу екстрацелуларног матрикса чиме олакшавају ћелијама карцинома дојке улазак у периферну крв и развој удаљених метастаза (440,441). Ову чињеницу потврђује и студија *Mahmoud* и сар. која је показала да већа густина CD68⁺ макрофага у интратуморској маси и његовој строми позитивно корелира са вишим градусом тумора, хормонском негативношћу (естрогенском и прогестеронском), HER2 позитивношћу, односно негативно са свеукупним преживљавањем од карцинома дојке, али и временом до појаве рецидива (286). У складу са налазима претходно споменуте студије, и други аутори наводе повезаност густине TAM и хормонског статуса карцинома дојке, стадијума, појаве метастаза у регионалним лимфним чворовима и лоше прогнозе (288,442-445). На значај макрофагне

инфилтрације у процесу карциногенезе указала је и студија *Hussein* и *Hassan* која је поредила густину $CD68^+$ макрофага у здравом ткиву дојке, у ткиву дојке са присутним бенигним променама, у ткиву дукталног карцинома дојке *in situ*, као и у ткиву инвазивног карцинома дојке при чему су нашли пораст густине инфилтрације макрофага у паренхиму и строми тумора са повећањем патологије посматраних промена (446). Слично налазима ове студије и *Zhang* и сар. су уочили већу густину $M2$ макрофага у ткиву карцинома дојке у односу на ткиво промена у дојци бенигне природе (447). Међутим, резултати наше студије су показали присуство $M2$ макрофага у масном ткиву дојке жена са бенигним променама. Слично налазима актуелне студије који се односе на активност и експресију антиоксидативних ензима, и у смислу густине инфилтрације макрофагима, можемо запазити да је масно ткиво очигледно пратило ткиво млечне жлезде с обзиром да су $M2$ макрофаги били су присутни и у жлезданом/туморском ткиву жена са бенигним односно малигним променама у дојци, али најјачи интензитет интензитет су показале туморски измењене ћелије у групама жена са бенигним променама у дојци. Овај налаз, иако није био очекиван, заједно са налазом инфламаторних цитокина $TNF\alpha$ и $IL-6$, као и одсуством CLS у свим посматраним групама можда би могао да говори у прилог минималног значаја инфламације у процесу развоја карцинома дојке код гојазних жена у пременопаузалном периоду, те већег значаја поремећаја редокс равнотеже. Свакако да би наредна истраживања на молекуларном нивоу масног и жлезданог/туморског ткива жена оболелих од карцинома дојке и са бенигним променама у дојци различитог степена ухрањености могла дати јаснији одговор о утицају гојазности, инфламације и оксидативног стреса на карциногенезу.

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата нашег истраживања можемо да закључимо следеће:

- Пременопаузалне жене са карциномом дојке се нису статистички значајно разликовале у односу на степен ухрањености, а ни у односу на остале показатеље укупне масе масног ткива (телесна маса, FAT%, BAI) од пременопаузалних жена са бенигним променама у дојци и здравим пременопаузалним испитаницама.

- Пременопаузалне жене са карциномом дојке показале су тенденцију ка централној депозицији масног ткива што се манифестовало статистички значајно већим вредностима обима струка, WHR, WHtR и WTR у односу на пременопаузалне здраве жене (обим струка: $79,86 \pm 9,35$ vs. $76,00 \pm 10,90$ cm; WHR: $0,797 \pm 0,051$ vs. $0,765 \pm 0,060$; WHtR: $0,485 \pm 0,061$ vs. $0,461 \pm 0,068$; WTR: $1,440 \pm 0,107$ vs. $1,410 \pm 0,205$), док се у односу на жене са бенигним променама у дојци нису статистички значајно разликовале.

- Вредности показатеља периферне дистрибуције масног ткива (обим надлактице, обим подлактице, средњи обим натколенице, обим потколенице, дебљине кожног набора натколенице и потколенице) били су статистички значајно већи код пременопаузалних жена са карциномом дојке у односу на здраве жене (обим надлактице: $28,59 \pm 3,27$ vs. $26,80 \pm 3,32$ cm; обим подлактице: $24,42 \pm 2,17$ vs. $22,50 \pm 2,13$ cm; средњи обим натколенице: $51,17 \pm 4,59$ vs. $47,60 \pm 4,28$ cm; обим потколенице: $37,49 \pm 3,85$ vs. $35,40 \pm 2,81$ cm; дебљина кожног набора натколенице: $39,34 \pm 11,55$ vs. $32,90 \pm 7,14$ mm; дебљина кожног набора потколенице: $24,50 \pm 7,85$ vs. $21,40 \pm 5,51$ mm).

- Пременопаузалне нормално ухрањене жене са карциномом дојке показале су склоност ка централној дистрибуцији масног ткива и имале су статистички значајно веће вредности обима струка, WHR, WHtR и WTR у односу на пременопаузалне здраве жене (обим струка: $74,66 \pm 5,36$ vs. $70,75 \pm 5,46$ cm; WHR: $0,780 \pm 0,042$ vs. $0,744 \pm 0,043$; WHtR: $0,451 \pm 0,032$ vs. $0,429 \pm 0,034$; WTR: $1,409 \pm 0,096$ vs. $1,348 \pm 0,139$), док се у односу на жене са бенигним променама у дојци нису статистички значајно разликовале.

- Премопаузалне гојазне жене са карциномом дојке показале су више вредности параметара периферне дистрибуцији масног ткива и имале су статистички значајно веће вредности обима надлактице, средњег обима натколенице, обима потколенице и дебљине кожног набора натколенице и потколенице у односу на здраве жене (обим надлактице: $31,63 \pm 2,43$ vs. $28,87 \pm 3,80$ cm; средњи обим натколенице: $54,95 \pm 3,95$ vs. $49,70 \pm 3,95$ cm; обим потколенице: $41,03 \pm 3,20$ vs. $37,08 \pm 2,82$ cm; дебљина кожног набора натколенице: $49,32 \pm 9,43$ vs. $36,97 \pm 6,10$ mm; дебљина кожног набора потколенице: $30,01 \pm 8,88$ vs. $24,65 \pm 5,93$ mm), док се у односу на жене са бенигним промена у дојци нису статистички значајно разликовале.

- Процент жена са обимом струка ≥ 80 cm највиши је био код жена са карциномом дојке (46%), а најнижи међу здравим женама (28%) што се одржало и у групи нормално ухрањених (16% vs. 6%). Међу гојазним женама највећи проценат оних са обимом струка ≥ 80 cm уочен је код испитаница са бенигним променама у дојци (96,7%), а најмањи међу здравим женама (83,8%).

- Испитиване групе су се значајно разликовале у односу на старост, при чему су жене са карциномом дојке биле најстарије ($42,40 \pm 6,92$ године), а жене са бенигним променама у дојци најмлађе ($34,80 \pm 9,38$ година).

- Жене са карциномом дојке имале су најранију појаву менархе - просечна старост у време појаве менархе код жена са карциномом дојке износила је $12,30 \pm 1,56$ година и статистички се значајно разликовала у односу на групу жена са бенигним променама ($13,10 \pm 1,36$ година) и групу здравих жена ($13,20 \pm 1,52$ године).

- У групи нормално ухрањених жена, жене са карциномом дојке су имале статистички значајно већи број порођаја ($1,42 \pm 0,96$) у поређењу са здравим женама ($0,92 \pm 0,97$).

- Масно ткиво дојке пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке показало је већу активност и експресију параметара редокс регулације у односу на масно ткиво жена контролне групе са бенигним променама.

- У масном ткиву дојке нормално ухрањених пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа активност CAT и GSH-Px и статистички значајно већа експресија CAT, GSH-Px, MnSOD, CuZnSOD и TRX у односу на нормално ухрањене жене контролне групе.

- У масном ткиву дојке гојазних пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа активност GSH-Px и статистички значајно већа експресија GSH-Px, CuZnSOD и TRX у односу на гојазне жене контролне групе.

- У масном ткиву дојке нормално ухрањених пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа експресија CAT, MnSOD и CuZnSOD у односу на гојазне жене са карциномом дојке.

- Туморско ткиво пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке показало је већу активност и експресију параметара редокс регулације у односу на жене контролне групе.

- У туморском ткиву дојке нормално ухрањених пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа активност параметара глутатион-метаболичког система (GSH-Px, GSH и GR) и статистички значајно већа експресија CAT, MnSOD, CuZnSOD, GSH-Px и TRX у односу на нормално ухрањене жене контролне групе.

- У туморском ткиву дојке гојазних пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа активност CuZnSOD, GSH-Px и TR и статистички значајно већа експресија CAT, CuZnSOD, GSH-Px и TR у односу на гојазне жене контролне групе.

- У туморском ткиву дојке нормално ухрањених пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа активност GR у односу на гојазне жене са карциномом дојке.

- Нормално ухрањене жене са карциномом дојке су показале статистички значајно већу активност и експресију параметара редокс регулације у односу на гојазне жене са карциномом дојке.

- У односу на степен експресије параметара редокс регулације масно ткиво нормално ухрањених жена са карциномом дојке понашало се потпуно исто као и

туморско – исти параметри редокс регулације су били значајно више експримирани у односу на контролну групу (CAT, GSH-Px, MnSOD, CuZnSOD, TR).

- Експресија инфламаторних цитокина (TNF α и IL-6) у масном и туморском ткиву нормално ухрањених и гојазних пременопаузалних жена са карциномом дојке није се статистички значајно разликовала у односу на контролну групу жена истог степена ухрањености.

- У масном ткиву дојке пременопаузалних жена са бенигним променама у дојци уочено је присуство класе *M2* макрофага, док су макрофаги *M1* класе запажени само у везивним септама. У масном ткиву жена оболелих од карцинома дојке, као и жена са бенигним променама у дојци различитог степена ухрањености није уочено присуство CLS.

- У ткиву млечне жлезде уочено је одсуство *M1* макрофага у свим испитиваним групама, док су *M2* макрофаги били присутни појединачно и ретко у везиву дојке нормално ухрањених жена са бенигним променама у дојци. Све испитиване групе су показале експресију *M2* макрофагног маркера *CD163* у туморским (измењеним) ћелијама са најјачим интензитетом у групама са бенигним променама у дојци.

- У групи жена оболелих од карцинома дојке нису нађене статистички значајне разлике у вредностима маркера ћелијске пролиферације *ki67* између нормално ухрањених и гојазних жена. Вредности овог маркера нису се значајно разликовале ни у односу на вредности обима струка.

- У свим испитиваним узорцима стопа апоптозе је изузетно ниска и није запажена разлика у степену апоптозе међу испитиваним групама.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
2. Rennie KL, Jebb SA. Prevalence of obesity in Great Britain. *Obesity Reviews*. 2005;6:11-12.
3. Matafome P, Santos-Silva D, Sena CM, Seça R. Common mechanisms of dysfunctional adipose tissue and obesity-related cancers. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2013;29:285-95.
4. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity*. 2008;32(9): 1431-7.
5. Grujic V. Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva u Republici Srbiji. *Glasnik Instituta za zaštitu zdravlja Srbije*. 2002;1(2):26-47.
6. Sikaris K. The clinical biochemistry of obesity. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2004;25:165-81.
7. World Health Organization. Obesity [Internet] [updated 2018; cited May 22, 2017]. Available from: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>.
8. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity*. 2007;15(5):1061-7.
9. Kissebah AH, Videlingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1982;54:254-60.
10. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indices of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *American Journal of Cardiology*. 1994;73(7):460-8.
11. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: overview of prevalence,

- etiology, and treatment. *Physical therapy*. 2003;83(3):276-88.
12. Bays HE. Adiposopathy: is “sick fat” a cardiovascular disease? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;57(25):2461-73.
13. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(6):241-250.
14. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635–43.
15. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. (World Health Organ Technical Report Series No.894). Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2000.
16. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Annals of Internal Medicine*. 1995;122(7):481-6.
17. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity and fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17(9):961-9.
18. Grundy SM, Barnett JP. Metabolic and health complications of obesity. *Disease-A-Month*. 1990;36(12):641-731.
19. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(5):305-13.
20. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *The American Journal of Medical Sciences*. 2001;321(4):225-36.
21. Wilson PW, D’Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(16):1867-72.
22. Wang TJ, Parise H, Levy D, D’Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292(20):2471-7.
23. Modan M, Almong S, Fuchs Z, Chetrit A, Lusky A, Halkin H. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia and response to antihypertensive drugs. *Hypertension*. 1991;17:565-73.
24. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body

- mass index and the risk of stroke in men. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(22):2557-62.
25. Rexrode KM, Hennekens CH, Willet WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change and risk of stroke in women. *JAMA*. 1997;277(19):1539-45.
26. Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Misoul CA, et al. Severe obstructive sleep apnea-I:onset, clinical course and characteristics. *Journal of Chronic Diseases*. 1985;38(5):419-25.
27. Davies RJO, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992;47(2):101-5.
28. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *The American Review of Respiratory Disease*. 1990;141(5 Pt 1):1228-31.
29. Stokić E. Gojaznost i distribucija masnog tkiva - metabličke konsekvence. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 1998. p. 11-115.
30. Green BB, Weiss NS, Darling JR. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertility and Sterility*. 1988;50:721-6.
31. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *The British Medical Journal*. 2007;335(7630):1134.
32. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
33. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cancer*. 2007;120(9):1993-8.
34. International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention: weight control and physical activity. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2002.
35. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New*

- England Journal of Medicine. 2003;348(17):1625-38.
36. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. Journal of the Association of Physicians. 2006;99(9):565-79.
37. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature Reviews Immunology. 2011;11(2):85-97.
38. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. Obesity Reviews. 2001;2(4):239-54.
39. Avram MM, Avram AS, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 1. Introduction. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005;53(4):663-70.
40. Bjørndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. Journal of Obesity. 2011;490650.
41. Tchkonina T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. Cell Metabolism. 2013;17(5):644-56.
42. Arner P, Hellstrom L, Wahrenberg H, Bronnegard M. Beta-adrenoceptor expression in human fat cells from different regions. The Journal of Clinical Investigation. 1990;86(5):1595-600.
43. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocrine Reviews. 2000;21(6):697-738.
44. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. European Heart Journal. 2008;29(24):2959-71.
45. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. Molecular aspects of medicine. 2013;34(1):1-11.
46. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2014;1842(3):377-92.
47. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. Journal of

- Clinical Investigation. 2003;112(12):1796-808.
48. Sun X, Casbas-Hernandez P, Bigelow C, Makowski L, Joseph JD, Smith Schneider S, et al. Normal breast tissue of obese women is enriched for macrophage markers and macrophage-associated gene expression. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;131(3):1003-12.
49. Srdić B, Stokić E, Polzović A, Babović SS. Abdominal adipose tissue: Significance and methods of detection. *Medicinski pregled*. 2005;58(5-6):258-64.
50. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-45.
51. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional adipose tissue distribution. *Journal of Clinical Investigation*. 1983;72(3):1150-62.
52. Tchoukalova YD, Votruba SB, Tchkonja T, Giorgadze N, Kirkland JL, Jensen MD. Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(42):18226-31.
53. Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in man: normolipemic subjects, familial hypertriglyceridemia and familial combined hyperlipidemia. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 1981;30:856-68.
54. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11 Suppl 1):S57-63.
55. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue – link to whole-body phenotypes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(2):90-100.
56. Lelliott C, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid oxidation. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2004;28 Suppl 4:S22-8.
57. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging. *Ageing Research Reviews*. 2006;5(2):144-64.
58. Unger RH. Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against

- feasting and famine. *Biochimie*. 2005;87(1):57-64.
59. Salans LB, Knittle JL, Hirsch J. Role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensitivity in the carbohydrate intolerance of human obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 1968;47(1):153-65.
60. Hirsch J, Knittle JL. Cellularity of obese and non- obese human adipose tissue. *Federation Proceedings*. 1970;29(4):1516-21.
61. Stern JS, Batchelor BR, Hollander N, Cohn CK, Hirsch J. Adipose cell size and immunoreactive insulin levels in obese and normal weight adults. *Lancet*. 1972;300(7784):948-51.
62. Brook CG, Lloyd JK. Adipose cell size and glucose tolerance in obese children and effect of diet. *Archives of Disease in Children*. 1973;48:301-4.
63. Salans LB, Cushman SW, Weismann RE. Studies of human adipose tissue: adipose cell size and number in non-obese and obese patients. *Journal of Clinical Investigation*. 1973;52(4):929-41.
64. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia*. 2000;43(12):1498-506.
65. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandibility and the metabolic syndrome. *Genes & Nutrition*. 2007;2(1):41-5.
66. Gokalp D, Bahceci M, Ozmen S, Arikan S, Tuzcu A, Danis R. Adipocyte volumes and levels of adipokines in diabetes and obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2008;2(4):253-8.
67. You T, Ryan AS, Nicklas BJ. The metabolic syndrome in obese postmenopausal women: relationship to body composition, visceral fat, and inflammation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5517-22.
68. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(1):33-5.
69. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;293(4):E1118-28.

70. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes*. 2009;58(3):718-25.
71. Spencer M, Unal R, Zhu B, Rasouli N, McGehee RE, Peterson CA, et al. Adipose tissue extracellular matrix and vascular abnormalities in obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(12):E1990-8.
72. O'Rourke R, White A, Metcalf M, Olivas A, Mitra P, Larison W, et al. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia*. 2011;54(6):1480-90.
73. Srdić B, Stokić E, Korać A, Ukropina M, Veličković K, Breberina M. Morphological characteristics of abdominal adipose tissue in normal-weight and obese women of different metabolic profiles. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2010;118(10):713-8.
74. Wang B, Wood IS, Trayhurn P. Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2007;455(3):479-92.
75. Chen B, Lam KSL, Wang Y, Wu D, Lam MC, Shen J, et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;341(2):549-56.
76. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005;54(8):2277-86.
77. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56(4):901-11.
78. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance.

- Journal of Clinical Investigation. 2003;112(12):1821-30.
79. Sun K, Scherer PE. Adipose Tissue Dysfunction: A Multistep Process. In: Christen Y, Clément K, Spiegelman BM, editors. Novel Insights into Adipose Cell Functions. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. p. 67-75.
80. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. The Journal of Lipid Research. 2005;46(11):2347-55.
81. Nguyen MT, Favellyukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. The Journal of Biological Chemistry. 2007;282(48):35279-92.
82. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. Journal of Clinical Investigation. 2007;117(1):175-84.
83. Bronte V, Serafini P, Mazzoni A, Segal DM, Zanovello P. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. Trends in Immunology. 2003;24(6):302-6.
84. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. The FASEB Journal. 1999;13(10):1231-8.
85. Lolmède K, Durand de Saint Front V, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumie A. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. 2003;27(10):1187-95.
86. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. Nature Reviews Cancer. 2003;3(10):721-32.
87. Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. Molecular Cell. 2008;30(4):393-402.
88. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2010;299(3):E506-15.
89. Buechler C, Krautbauer S, Eisinger K. Adipose tissue fibrosis. World Journal of

- Diabetes. 2015;6(4):548-53.
90. Tanaka M, Ikeda K, Suganami T, Komiya C, Ochi K, Shirakawa I, et al. Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis. *Nature Communications*. 2014;5:4982.
91. Semenza GL. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. *Biochemical Journal*. 2007;405(1):1-9.
92. Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Oxygen, a source of life and stress. *FEBS Letters*. 2007;581(19):3582-91.
93. Höpfl G, Ogunshola O, Gassmann M. HIFs and tumors: causes and consequences. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;286:R608-R623.
94. Matsumoto S, Hyodo F, Subramanian S, Devasahayam N, Munasinghe J, Hyodo E, et al. Low-field paramagnetic resonance imaging of tumor oxygenation and glycolytic activity in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2008;118(5):1965-73.
95. Geiger G, Leiberer A, Muendlein A, Stark N, Geller-Rhomberg S, Saely CH, et al. Identification of hypoxia-induced genes in human SGBS adipocytes by microarray analysis. *PloS ONE*. 2011;6(10):e26465.
96. Mazzatti D, Lim FL, O'Hara A, Wood IS, Trayhurn P. A microarray analysis of the hypoxia-induced modulation of gene expression in human adipocytes. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2012;118:112-20.
97. Wang B, Wood IS, Trayhurn P. PCR arrays identify metallothionein-3 as a highly hypoxia-inducible gene in human adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;368(1):88-93.
98. Wood IS, Wang B, Lorente-Cebrián S, Trayhurn P. Hypoxia increases expression of selective facilitative glucose transporters (GLUT) and 2-deoxy-D-glucose uptake in human adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;361(2):468-73.
99. Segawa K, Fukuhara A, Hosogai N, Morita K, Okuno Y, Tanaka M, et al. Visfatin in adipocytes is upregulated by hypoxia through HIF1-dependent mechanism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;349(3):875-82.

100. Pérez de Heredia F, Wood IS, Trayhurn P. Hypoxia stimulates lactate release and modulates monocarboxylate transporter (MCT1, MCT2, MCT4) expression in human adipocytes. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2010;459(3):509-18.
101. Halestrap A, Meredith D. The SLC16 gene family-from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2004;447(5):619-28.
102. Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family-role and regulation. *IUBMB Life*. 2012;64(2):109-19.
103. Di Girolamo M, Newby FD, Lovejoy J. Lactate production in adipose tissue: a regulated function with extra-adipose implications. *The FASEB Journal*. 1992;6(7):2405-12.
104. Hashimoto T, Hussien R, Oommen S, Gohil K, Brooks GA. Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis. *The FASEB Journal*. 2007;21(10):2602-12.
105. Samuvel DJ, Sundararaj KP, Nareika A, Lopes-Virella MF, Huang Y. Lactate boosts TLR4 signaling and NF- κ B pathway-mediated gene transcription in macrophages via monocarboxylate transporters and MD-2 up-regulation. *The Journal of Immunology*. 2009;182(4):2476-84.
106. Choi CS, Kim YB, Lee FN, Zabolotny JM, Kahn BB, Youn JH. Lactate induces insulin resistance in skeletal muscle by suppressing glycolysis and impairing insulin signaling. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2002;283(20):E233-40.
107. Liu C, Wu J, Zhu J, Kuei C, Yu J, Shelton J, et al. Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81. *The Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(5):2811-22.
108. Marin P, Rebuffe-Scrive M, Smith U, Björntorp P. Glucose uptake in human adipose tissue. *Metabolism*. 1987;36:1154-60.
109. Kang DH. Oxidative stress, DNA damage, and breast cancer. *AACN Clinical Issues*. 2002;13(4):540-9.
110. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *American Journal of Medicine*.

2000;109(1):33-44.

111. Elbim C, Pillet S, Prevost MH, Preira A, Girard PM, Rogine N, et al. The role of phagocytes in HIV-related oxidative stress. *Journal of Clinical Virology*. 2001;20(3):99-109.

112. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*. 1979;95(2):351-8.

113. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochemical Research*. 1992;59(5):1609-23.

114. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1986;246(2):501-14.

115. Costa A, Scholer-Dahirel A, Mehta-Grigoriou F. The role of reactive oxygen species and metabolism on cancer cells and their microenvironment. *Seminars in Cancer Biology*. 2014;25:23-32.

116. Miller DM, Buettner GR, Aust SD. Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. *Free Radical Biology & Medicine*. 1990;8(1):95-108.

117. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism*. 2000;49(2 Supp 1):3-8.

118. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*. 2001;306(1-2):1-17.

119. Morel Y, Barouki R. Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochemical Journal*. 1999;342 Pt 3:481-96.

120. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International Journal of Obesity*. 2006;30(3):400-18.

121. Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Magi A, Zilmer M. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *International Journal of Obesity*. 2006;30(1):141-6.

122. 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. *Journal of Clinic Investigation*. 2004;114(12):1752-61.

123. Beltowski J, Wójcicka G, Górny D, Marciniak A. The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2000;51(4 Pt 2):883-96.
124. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-associated oxidative stress: Strategies finalized to improve redox state. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(5):10497- 538.
125. Serra D, Mera P, Malandrino MI, Mir JF, Herreo L. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *Antioxidants & Redox Signalling*. 2013;19(3):269-84.
126. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillan E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011;12(5):3117-32.
127. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2002;26(9):1159-64.
128. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clinical Biochemistry*. 2002;35(8):627-31.
129. Ortega RM, Rodriguez-Rodriguez E, Aparicio A, Jiménez-Ortega AI, Palmeros C, Perea JM, et al. Young children with excess of weight show an impaired selenium status. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research*. 2012;82:121-9.
130. Strauss RS. Comparison of serum concentrations of alpha- tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). *National Health and Nutrition Examination Survey. Journal of Pediatrics*. 1999;134:160-5.
131. Khan NI, Naz L, Yasmeen G. Obesity: An independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;19(1):62-5.
132. Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(50):1252-63.
133. Reitman A, Friedrich I, Ben-Amotz A, Levy Y. Low plasma antioxidants and

- normal plasma B vitamins and homo- cysteine in patients with severe obesity. The Israel Medical Association Journal. 2002;4(8):590-3.
134. Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: A new form of malnutrition? Part A: Vitamins. Obesity Surgery. 2008;18(7):870-6.
135. Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: A new form of malnutrition? Part B: Minerals. Obesity Surgery. 2008;18(8):1028-34.
136. Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Meloun M, Rousar T, Palicka V. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2008;46(4):499-505.
137. Milagro FI, Campion J, Martinez JA. Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. Obesity (Silver Spring). 2006;14(7):1118-23.
138. Fortuño A, Bidegain J, Baltanás A, Moreno MU, Montero L, Landecho MF, et al. Is leptin involved in phagocytic NADPH oxidase overactivity in obesity? Potential clinical implications. Journal of Hypertension. 2010;28:1944-50.
139. Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Jaudon MC, Delattre J. Consequences of the diabetic status on the oxidant-antioxidant balance. Diabetes & Metabolism. 2000;26:163-74.
140. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. Cardiovascular Diabetology. 2002;1:1-10.
141. Pavlović DD, Đorđević BV, Kocić MG. Ćelijska signalna transdukcija-modulacija slobodnim radikalima. Jugoslovenska Medicinska Biohemija. 2002;21:69-84.
142. Schulze PC, Yoshioka J, Takahashi T, He Z, King GL, Lee RT. Hyperglycemia promotes oxidative stress through inhibition of thioredoxin function by thioredoxin-interacting protein. Journal of Biological Chemistry. 2004;279(29):30369-74.
143. Meigs JB, Larson MG, Fox CS, Keaney JF, Vasan RS, Benjamin EJ. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study. Diabetes care. 2007;30(10):2529-35.

144. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Morioka K, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):4673- 6.
145. Gopaul NK, Manraj MD, Hebe A, Lee Kwai Yan S, Johnston A, Carrier MJ, et al. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia*. 2001;44:706-12.
146. Martinez-Hervas S, Fandos M, Real JT, Espinosa O, Chaves FJ, Saez GT, et al. Insulin resistance and oxidative stress in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2008;199:384e9.
147. Araujo FB, Barbosa DS, Hsin CY, Maranhao RC, Abdalla DS. Evaluation of oxidative stress in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 1995;117(1):61-71.
148. Wolin MS, Ahmad M, Gupte SA. The sources of oxidative stress in the vessel wall. *Kidney International*. 2005;67(5):1659-61.
149. Konior A, Schramm A, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. NADPH oxidases in vascular pathology. *Antioxidants & Redox Signalling*. 2014;20(17):2794-814.
150. Kaminski KA, Bonda TA, Korecki J, Musial WJ. Oxidative stress and neutrophil activation—the two keystones of ischemia/reperfusion injury. *International Journal of Cardiology*. 2002;86(1):41-59.
151. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *American Journal of Hypertension*. 2001;14(6 Pt 2):116S-125S.
152. Schiffrin EL. Beyond blood pressure: The endothelium and atherosclerosis progression. *American Journal of Hypertension*. 2002;15(10 Pt 2):115S-122S.
153. Dandona P, Kumar V, Aljada A, Ghanim H, Syed T, Hofmayer D, et al. Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor-kappa B, in mononuclear cells of normal subjects: Evidence of an antiinflammatory action. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(9):4496-501.
154. Rogge MM. The role of impaired mitochondrial lipid oxidation in obesity. *Biological Research for Nursing*. 2009;10(4):356-73.
155. Wilson-Fritch L, Nicoloso S, Chouinard M, Lazar MA, Chui PC, Leszyk J, et al. Mitochondrial remodeling in adipose tissue associated with obesity and treatment

- with rosiglitazone. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004;114(9):1281-9.
156. Kraunsoe R, Boushel R, Hansen CN, Schjerling P, Qvortrup K, Stockel M, et al. Mitochondrial respiration in subcutaneous and visceral adipose tissue from patients with morbid obesity. *Journal of Physiology*. 2010;588(12):2023-32.
157. Patti ME, Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*. 2010;31(3):364-95.
158. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2012;68(4):701-11.
159. Lee H, Lee YJ, Choi H, Ko EH, Kim JW. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *The Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(16):10601-9.
160. Higuchi M, Dusing 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 and Development* 2013;22(6):878-88.
161. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Misso L, Giannetti G, Ceriello A, et al. Oxidative stress in the Metabolic Syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2006;29(9):791-5.
162. IARC. The Globocan Project [Internet], [updated 2018; cited March 12, 2017]. Available from: globocan.iarc.fr.
163. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2011;61(2):69-90.
164. Registar za rak centralne Srbije. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 1999-2009. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije; 1999-2009. Available from: <http://www.batut.org.rs>.
165. Registar za rak Vojvodine. Novi Sad: Institut za onkologiju Vojvodine; 2006. Available from: <http://www.onk.ns.ac.rs/registar1.htm>.
166. Sighoko D, Bah E, Haukka J, McCormack VA, Aka EP, Bourgeois D, et al. Population-based breast (female) and cervix cancer rates in the Gambia: evidence of ethnicity-related variations. *International Journal of Cancer*. 2010;127(10):2248-56.

167. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*. 2010;66(1):33-8.
168. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology*. 2000;152(6):514-27.
169. Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, Greenland S. A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology*. 1995;6(2):137-41.
170. Zunura'in Z, Almardhiyah AR, Gan SH, Arifin WN, Sirajudeen K, Bhavaraju V, et al. Anthropometric and Reproductive Factors among Newly-Diagnosed Breast Cancer Patients and Healthy Women: A Case-Control Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016;17(9):4439-44.
171. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2006;13(2):279-92.
172. Ponder B. Breast cancer genes. Searches begin and end. *Nature*. 1994;371:279.
173. Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(5):1969-77.
174. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S, et al. BRCA 1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science*. 1994;266(5182):120-2.
175. Adem C, Reynolds C, Soderberg CL, Slezak JM, McDonnell SK, Sebo TJ, et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer*. 2003;97(1):1-11.
176. Armes JE, Egam AJ, Southey MC, Dite GS, McCredie MR, Giles GG, et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study. *Cancer*. 1998;83(11):2335-45.
177. Carter RF. BRCA1, BRCA2 and breast cancer: a concise clinical review. *Clinical and Investigative Medicine*. 2001;24(3):147-57.
178. Wang DY, Rubens RD, Allen DS, Millis RR, Bulbrook RD, Chaundary, MA, et al. Influence of reproductive history of age at diagnosis of breast cancer and

- prognosis. *International Journal of Cancer*. 1985;36(4):427-32.
179. McPherson K, Steel C, Dixon JM. ABC of breast disease: breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal*. 2000;321(7261):624-8.
180. Colditz GA. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2000;14(4):768-72.
181. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 2012;13(11):1141-51.
182. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—a meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2009;124(3):698-712.
183. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA*. 1997;278(17):1407-11.
184. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Pecchio S, Maggiorotto F, et al. Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(3):263-7.
185. Garrisi VM, Tufaro A, Trerotoli P, Bongarzone I, Quaranta M, Ventrella V, et al. Body mass index and serum proteomic profile in breast cancer and healthy women: a prospective study. *PLOS One*. 2012;7(11):e49631.
186. Hunter DJ, Willett WC. Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*. 1993;15(1):110-32.
187. Bellemare V, Laberge P, Noël S, Tchernof A, Luu-The V. Differential estrogenic 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity and type 12 17betahydroxysteroid dehydrogenase expression levels in preadipocytes and differentiated adipocytes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2009;114(3-5):129-34.
188. O'Neill JS, Miller WR. Aromatase activity in breast adipose tissue from women

- with benign and malignant breast disease. *British Journal of Cancer*. 1987;56:601-4.
189. Bulun SE, Price TM, Aitken J, Mahendroo MS, Simpson ER. A link between breast cancer and local estrogen biosynthesis suggested by quantification of breast adipose tissue aromatase cytochrome P450 transcripts using competitive polymerase chain reaction after reverse transcription. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;77(6):1622-8.
190. Baglietto L, English DR, Hopper JL, Macinnis RJ, Morris HA, Tilley WD, et al. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009;115(1):171-9.
191. Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa)*. 2011;4(7):1021-9.
192. Subbaramaiah K, Morris PG, Zhou XK, Morrow M, Du B, Giri D, et al. Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women. *Cancer discovery*. 2012;2(4):356-65.
193. Pasqualini JR, Chetrite J, Blacker C, Feinstein MC, Delalonde L, Talbi M, et al. Concentrations of estrone, estradiol, and estrone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and postmenopausal breast cancer patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(4):1460-4.
194. van Landeghem AA, Poortman J, Nabuurs M, Thijssen JH. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Research*. 1985;45(6):2900-6.
195. Zhao Y, Agarwal VR, Mendelson CR, Simpson ER. Estrogen biosynthesis proximal to a breast tumor is stimulated by PGE2 via cyclic AMP, leading to activation of promoter II of the CYP19 (aromatase) gene. *Endocrinology*. 1996;137(12):5739-42.
196. Singh A, Purohit A, Ghilchik MW, Reed MJ. The regulation of aromatase activity in breast fibroblasts: the role of interleukin-6 and prostaglandin E2.

Endocrine-Related Cancer. 1999;6(2):139-47.

197. Frasor J, Danes JM, Komm B, Chang KC, Lyttle CR, Katzenellenbogen BS. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology*. 2003;144(10):4562-74.

198. Crichton MB, Nichols JE, Zhao Y, Bulun SE, Simpson ER. Expression of transcripts of interleukin-6 and related cytokines by human breast tumors, breast cancer cells, and adipose stromal cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1996;118(1-2):215-20.

199. Simpson ER, Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis—some new perspectives. *Endocrinology*. 2001;142(11):4589–94.

200. Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, Moskal A, Biessy C, Romieu I, et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2013;14(8):665-78.

201. Pacholczak R, Klimek-Piotrowska W, Kuzmiersz P. Associations of anthropometric measures on breast cancer risk in pre- and postmenopausal women—a case-control study. *Journal of Physiological Anthropology*. 2016;35:7.

202. Tehard B, Clavel-Chapelon F. Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study. *International Journal of Obesity*. 2006;30(1):156-63.

203. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2003;4(3):157-73.

204. Tian YF, Chu CH, Wu MH, Chang CL, Yang T, Chou YC, et al. Anthropometric measures, plasma adiponectin, and breast cancer risk. *Endocrine-Relat Cancer*. 2007;14(3):669-77.

205. Amadou A, Hainaut P, Romieu I. Role of obesity in the risk of breast cancer: lessons from anthropometry. *Journal of Oncology*. 2013;ID:906495.

206. ISAK. International standards for anthropometric assessment. Adelaide (Australia): ISAK; 2001.

207. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al.

- Body size and breast cancer risk: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*. 2004;111(5):762-71.
208. Vona-Davis L, Rose DP, Hazard H, Howard-McNatt M, Adkins F, Partin J, et al. Hobbs G. Triple-negative breast cancer and obesity in a rural Appalachian population. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2008;17(12):3319-24.
209. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Research*. 2009;11(3):R31.
210. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast*. 2012;22(3):344-50.
211. Scaw R, Shousha S. Morphologic spectrum of estrogen receptor/negative breast carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2002;126:325-30.
212. Honma N, Sakamoto G, Akiyama F, Esaki Y, Sawabe M, Arai T, et al. Breast carcinoma in women over the age of 85: distinct histological pattern and androgen, oestrogen, and progesterone receptor status. *Histopathology*. 2003;41:120-7.
213. Silverrswärd C, Gustafsson JÄ, Gustafsson SA, Humla S, Nordenskjöld B, Wallgren A, et al. Estrogen receptor concentration in 269 cases of histologically classified human breast cancer. *Cancer*. 1980;45:2001-5.
214. Harris HR, Willett WC, Terry KL, Michels KB. Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;103(3):273-8.
215. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;86(3):s823-35.
216. Bruning P, Bonfrer J, Hart A, Noord PV, Hoeven HVD, Collette H. Body measurements, estrogen availability and the risk of human breast cancer: a case-control study. *International Journal of Cancer*. 1992;51(1):14-9.
217. Haffner S, Katz M, Stern M, Dunn J. Relationship of sex hormone globulin to overall adiposity and body fat distribution in a biethnic population. *International*

Journal of Obesity. 1989;13(1):1-9.

218. Kirschner M, Samojlik E, Drejka M, Szmalec E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;70(2):473-9.

219. Dowsett M, Folkard E. Reduced progesterone levels explain the reduced risk of breast cancer in obese premenopausal women: a new hypothesis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;149(1):1-4.

220. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer*. 1985;56(5):1206-8.

221. Briskin C. Progesterone signaling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(6):385-96.

222. Gil A, Olza J, Gil-Campos M, Gomez-Llorente C, Aguilera CM. Is adipose tissue metabolically different at different sites? *International Journal of Pediatric Obesity*. 2011;6 Suppl 1:13-20.

223. Bloor ID, Symonds ME. Sexual dimorphism in white and brown adipose tissue with obesity and inflammation. *Hormones and Behavior*. 2014;66(1):95–103.

224. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proceedings of Nutrition Society*. 2012;71(1):181-9.

225. Russo J, Rivera R, Russo IH. Influence of age and parity on the development of the human breast. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1992;23(2):211-8.

226. Cozzo AJ, Fuller AM, Makowski L. Contribution of adipose tissue to development of cancer. *Comprehensive Physiology*. 2017;8(1):237-82.

227. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: Different adipose cells for different functions? *Endocrinology*. 2013;154(9):2992-3000.

228. Ramsay DT, Kent JC, Hartmann RA, Hartmann PE. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *Journal of anatomy*. 2005;206(6):525-34.

229. Stevens KN, Wang X, Fredericksen Z, Pankratz VS, Greene MH, Andrulis IL, et al. Evaluation of chromosome 6p22 as a breast cancer risk modifier locus in a follow-up study of BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research and Treatment*.

- 2012;136(1):295-302.
230. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(10):3786-8.
231. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1989;8(2):98-101.
232. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1): 57-70.
233. Fata JE, Werb Z, Bissell MJ. Regulation of mammary gland branching morphogenesis by the extracellular matrix and its remodeling enzymes. *Breast Cancer Research*. 2004;6(1):1-11.
234. Neville MC, Medina D, Monks J, Hovey RC. The mammary fat pad. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 1998;3(2):109-16.
235. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(8):753-61.
236. Pais R, Silaghi H, Silaghi AC, Rusu ML, Dumitrascu DL. Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(41):5141-8.
237. Shibata R, Sato K, Pimentel D, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia–reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nature Medicine*. 2005;11(10):1096–103.
238. Ram V. Therapeutic significance of peroxisome proliferator-activated receptor modulators in diabetes. *Drugs of today*. 2003;39:609-32.
239. Juge-Aubry C, Henrichot E, Meier C. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Practise & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;19(4):547-66.
240. Hirose Y, Hata K, Kuno T, Yoshida K, Sakata K, Yamada Y, et al. Enhancement of development of azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in C57BL/KsJ-db/db mice. *Carcinogenesis*. 2004;25(5):821-5.
241. Guilherme A, Virbasiu JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Molecular and Cellular Biology*.

2008;9(5):367-77.

242. Elliott BE, Tam SP, Dexter D, Chen ZQ. Capacity of adipose tissue to promote growth and metastasis of a murine mammary carcinoma: effect of estrogen and progesterone. *International Journal of Cancer*. 1992;51:416-24.

243. Berstein LM, Kovalevskij AY, Poroshina TE, Kotov AV, Kovalenko IG, Tsyrlina EV, et al. Signs of proinflammatory/genotoxic switch (adipogenotoxicosis) in mammary fat of breast cancer patients: role of menopausal status, estrogens and hyperglycemia. *International Journal of Cancer*. 2007;121(3):514-9.

244. Dirat B, Bochet L, Dabek M, Daviaud D, Dauvillier S, Majed B, et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Research*. 2011;71(7):2455-65.

245. Kim JH, Kim KY, Jeon JH, Lee SH, Hwang JE, Lee JH, et al. Adipocyte culture medium stimulates production of macrophage inhibitory cytokine 1 in MDA-MB-231 cells. *Cancer Letters*. 2008;261(2):253-62.

246. Bochet L, Meulle A, Imbert S, Salles B, Valet P, Muller C. Cancer-associated adipocytes promotes breast tumor radioresistance. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011;411(1):102-6.

247. Iyengar P, Espina V, Williams TW, Lin Y, Berry D, Jelicks LA, et al. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(5):1163-76.

248. Zhao M, Dumur CI, Holt SE, Beckman MJ, Elmore LW. Multipotent adipose stromal cells and breast cancer development: think globally, act locally. *Molecular Carcinogenesis*. 2010;49(11):923-27.

249. Bertolini F, Lohsiriwat V, Petit JY, Kolonin MG. Adipose tissue cells, lipotransfer and cancer: a challenge for scientists, oncologists and surgeons. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1826(1):209-14.

250. Merfeld-Clauss S, Gollahalli N, March KL, Traktuev DO. Adipose tissue progenitor cells directly interact with endothelial cells to induce vascular network formation. *Tissue Engineering Part A*. 2010;16(9):2953-66.

251. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, et al. Marrow-

- derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circulation research*. 2004;94(5):678-85.
252. Salgado AJ, Reis RL, Sousa NJ, Gimble JM. Adipose tissue derived stem cells secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Current stem cell research & therapy*. 2010;5(2):103-10.
253. Tarallo V, Vesci L, Capasso O, Esposito MT, Riccioni T, Pastore L, et al. A placental growth factor variant unable to recognize vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-1 inhibits VEGF-dependent tumor angiogenesis via heterodimerization. *Cancer Research*. 2010;70(5):1804-13.
254. Orlandi A, Bennett M. Progenitor cell-derived smooth muscle cells in vascular disease. *Biochemical Pharmacology*. 2010;79(12):1706-13.
255. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *American Journal of Physiology*. 2002;282(5):C947-70.
256. Figg WD, Folkman J. *Angiogenesis: an integrative approach from science to medicine*. New York: Springer; 2008.
257. Fukumura D, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization. *Microvascular Research*. 2007;74(2-3):72-84.
258. Langley RR, Fidler IJ. Tumor cell-organ microenvironment interactions in the pathogenesis of cancer metastasis. *Endocrine Reviews*. 2007;28(3):297-321.
259. Renehan AG, Dive C. Obesity, insulin and chemoresistance in colon cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2011;2(1):8-10.
260. Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory microenvironment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008;66(1):1-9.
261. Carter J, Church F. Obesity and breast cancer: the roles of peroxisome proliferator-activated receptor and plasminogen activator inhibitor-1. *PPAR Research*. 2009;345320.
262. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annual review of physiology*. 2010;72:219-46.

263. Filippatos T, Derdemezis C, Kiortsis D, Tselepis A, Elisaf M. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2007;30(4):323-6.
264. McGee K, Harte A, da Silva N, Al-Daghri N, Creely JS, Kusminski CM, et al. Visfatin is regulated by rosiglitazone in type 2 diabetes and influenced by NF-kB and JNK in human abdominal subcutaneous adipocytes. *PLOS One*. 2011;6(6):e20287.
265. Bi T, Che X. Nampt/PBEF/visfatin and cancer. *Cancer Biology & Therapy*. 2010;10(2):119-25.
266. Sikalidis A, Varamini B. Roles of hormones and signaling molecules in describing the relationship between obesity and colon cancer. *Pathology and Oncology Research*. 2011;17:785-90.
267. Israël M, Schwartz L. The metabolic advantage of tumor cells. *Molecular Cancer*. 2011;10:70.
268. Hlavna M, Kohut L, Lipkova J, Bienertova-Vasku J, Dostalova Z, Chovanec J, et al. Relationship of resistin levels with endometrial cancer risk. *Neoplasma*. 2011;58(2):124-8.
269. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307(5708):426-30.
270. Lewis CE, Leek R, Harris A, McGee JO. Cytokine regulation of angiogenesis in breast cancer: the role of tumor-associated macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*. 1995;57(5):747-51.
271. Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *The Journal of Immunology*. 2005;175(10):6257-63.
272. Vaupel P, Schlenger K, Knoop C, Hockel M. Oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancers by computerized O₂ tension measurements. *Cancer Research*. 1991;51(12):3316-22.
273. Leek RD, Landers RJ, Harris AL, Lewis CE. Necrosis correlates with high vascular density and focal macrophage infiltration in invasive carcinoma of the

- breast. *British Journal of Cancer*. 1999;79(5-6):991-5.
274. Leek RD, Hunt NC, Landers RJ, Lewis CE, Royds JA, Harris AL. Macrophage infiltration is associated with VEGF and EGFR expression in breast cancer. *The Journal of Pathology*. 2000;190(4):430-6.
275. Crowther M, Brown NJ, Bishop ET, Lewis CE. Microenvironmental influence on macrophage regulation of angiogenesis in wounds and malignant tumors. *Journal of Leukocyte Biology*. 2001;70(4):478-90.
276. Gort EH, Groot AJ, van der Wall E, van Diest PJ, Vooijs MA. Hypoxic regulation of metastasis via hypoxia-inducible factors. *Current Molecular Medicine*. 2008;8(1):60-7.
277. Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Cascio S, Golucci G, Russo A, et al. (2007) Expression of the obesity hormone leptin and its receptor correlates with hypoxia-inducible factor-1 α in human colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2007;18(suppl 6):vi116-9.
278. Cascio S, Bartella V, Auriemma A, Johannes GJ, Russo A, Giordano A, et al. Mechanism of leptin expression in breast cancer cells: role of hypoxia-inducible factor-1 α . *Oncogene*. 2008;27(4):540-7.
279. Pollard JW. Macrophages define the invasive microenvironment in breast cancer. *Journal of Leukocyte Biology*. 2008;84(3):623-30.
280. Leek RD, Harris AL. Tumor-associated macrophages in breast cancer. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2002;7(2):177-89.
281. Mukhtar RA, Nseyo O, Campbell MJ, Esserman LJ. Tumor-associated macrophages in breast cancer as potential biomarkers for new treatments and diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2011;11(1):91-100.
282. Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. *The FEBS Journal*. 2009;276(20):5738-46.
283. Ruffell B, Au A, Rugo HS, Esserman LJ, Hwang ES, Coussens LM. (2012) Leukocyte composition of human breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(8):2796-801.
284. Gottfried E, Kunz-Schughart LA, Weber A, Rehli M, Peuker A, Müller A, et al.

Expression of CD68 in non-myeloid cell types. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2008;67(5):453-63.

285. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K, Tahara K, Higashi H, Era S. Macrophage infiltration and its prognostic implications in breast cancer: the relationship with VEGF expression and microvessel density. *Oncology Reports*. 2005;14(2):425-31.

286. Mahmoud SMA, Lee AHS, Paish EC, Macmillan RD, Ellis IO, Green AR. (2012) Tumour-infiltrating macrophages and clinical outcome in breast cancer. *Journal of Clinical Pathology*. 2012;65(2):159-63.

287. Volodko N, Reiner A, Rudas M, Jakesz R. Tumour-associated macrophages in breast cancer and their prognostic correlations. *Breast*. 1998;7(2):99-105.

288. Medrek C, Ponten F, Jirstrom K, Leandersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2012;12:306.

289. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P, Du B, Gravaghi C, Yantiss RK, et al. Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa)*. 2011;4(3):329-46.

290. Vaysse C, Lømo J, Garred Ø, Fjeldheim F, Lofteroed T, Schlichting E, et al. Inflammation of mammary adipose tissue occurs in overweight and obese patients exhibiting early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:19.

291. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(3):1102-7.

292. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*. 2006;106(11):2376-81.

293. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology*. 2005;65(6):1168-72.

294. Spyridopoulos TN, Petridou ET, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos GP, Mantzoros CS. Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma: a case-control study. *International Journal of Cancer*. 2007;120:1573-8.

295. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(22):1688-94.
296. Mancino A, Lawrence T. Nuclear factor-kB and tumor associated macrophages. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(3):784-9.
297. Edwards JP, Zhang X, Mosser DM. Macrophages growth factor by regulatory epidermal growth factor- like. *The Journal of Immunology*. 2009;182:1929-39.
298. Kang H, Kim D, Kim HJ, Kim CH, Kim YS, Park MJ, et al. Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for colorectal adenoma: a cross-sectional, case-control study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(1):178-87.
299. Pang C, Gao Z, Yin J, Zhang J, Jia W, Ye J. Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;295(2):E313-E322.
300. Catalano S, Marsico S, Giordano C, Mauro L, Rizza P, Panno ML, et al. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(31):28668-76.
301. Ono M. Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy. *Cancer Science*. 2008;99(8):1501-6.
302. Wei-kai H, Yu-xin X, Ting Y, Zhang L, Zhang WW, Fu CL, et al. Adipocytokines and breast cancer risk. *Chinese Medical Journal*. 2007;120(18):1592-6.
303. Ueki K, Kadowaki T, Kahn R. Role of suppressor of cytokine signalling SOCS-1 and SOCS-3 in hepatic steatosis and the metabolic syndrome. *Hepatology Research*. 2005;33(2):185-92.
304. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *The Journal of Immunology*. 2005;174(6):3137-42.
305. Dalamaga M. Obesity, insulin resistance, adipocytokines and breast cancer: new biomarkers and attractive therapeutic targets. *World Journal of Experimental Medicine*. 2013;3(3):34-42.

306. Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, Castellani R, D'Asta M, Caforio L, et al. Resistin regulates human choriocarcinoma cell invasive behavior and endothelial cell angiogenic processes. *Journal of Endocrinology*. 2006;189(3):691-9.
307. Rose DP, Vona-Davis L. Biochemical and molecular mechanisms for the association between obesity, chronic inflammation, and breast cancer. *Biofactors*. 2013;40(1):1-12.
308. Van Uden P, Kenneth N, Rocha S. Regulation of hypoxia inducible factor- 1a by NF-kB. *Biochemical Journal*. 2008;412(3):477-84.
309. Thornalley P, Rabbani N. Glyoxalases tumorigenesis and multidrug resistance. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2011;22(3):318-25.
310. Govindarajan B, Klafter R, Miller MS, Mansur C, Mizesko M, Bai X, et al. Reactive oxygen-induced carcinogenesis causes hypermethylation of p16(Ink4a) and activation of MAP kinase. *Molecular Medicine*. 2002;8(1):1-8.
311. Igata M, Motoshima H, Tsuruzoe K, Kojima K, Matsumura T, Kondo T, et al. Adenosine monophosphate activated protein kinase suppresses vascular smooth muscle cell proliferation through the inhibition of cell cycle progression. *Circulation Research*. 2005;97(8):837-44.
312. Brakenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhiotovskiy B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(8):2476-81.
313. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa J, et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(15):5699-704.
314. Hou WK, Xu YX, Yu T, Zhang L, Zhang WW, Fu CL, et al. Adipocytokines and breast cancer risk. *Chinese Medical Journal*. 2007;120(18):1592-6.
315. Carmichael AR. Obesity and prognosis of breast cancer. *Obesity Reviews*. 2006;7(4):333-40.
316. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and inflammation: new insights into breast cancer development and progression. *American Society of Clinical Oncology - Educational Book*. 2013;46-51.

317. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cox CE. Abdominal obesity and breast cancer risk. *Annals of Internal Medicine*. 1990;112(3):182-6.
318. Sowers MR, Randolph JF, Zheng H, Jannausch M, McConnell D, Kardia SR, et al. Genetic polymorphisms and obesity influence estradiol decline during the menopause. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2011;74(5):618-23.
319. Kim JG, Kim EO, Jeong BR, Min YJ, Park JW, Kim ES, et al. Visfatin stimulates proliferation of MCF-7 human breast cancer cells. *Molecules and Cells*. 2010;30(4):341-5.
320. Draznin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or 'frenemy'? *Diabetologia*. 2010;53(2):229-33.
321. Tsugane S, Inoue M. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Science*. 2010;101(5):1073-9.
322. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nature Medicine*. 2011;17(11):1498-503.
323. Wang YY, Lehuede C, Laurent V, Dirat B, Dauvillier S, Bochet L, et al. Adipose tissue and breast epithelial cells: a dangerous dynamic duo in breast cancer. *Cancer Letters*. 2012;324(2):142-51.
324. Das SK, Hoefler G. The role of triglyceride lipases in cancer associated cachexia. *Trends in Molecular Medicine*. 2013;19(5):292-301.
325. Pérez-Hernández AI, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:65.
326. Lu W, Hu Y, Chen G, Chen Z, Zhang H, Wang F, et al. Novel role of NOX in supporting aerobic glycolysis in cancer cells with mitochondrial dysfunction and as a potential target for cancer therapy. *PLOS Biology*. 2012;10(15):e1001326.
327. Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, Mathieu CE, Simon MC, Schumacker PT. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(20):11715-20.

328. Hu Y, Rosen DG, Zhou Y, Feng L, Yang G, Liu J, et al. Mitochondrial manganese-superoxide dismutase expression in ovarian cancer: role in cell proliferation and response to oxidative stress. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(47):39485-92.
329. Min JY, Lim SO, Jung G. Downregulation of catalase by reactive oxygen species via hypermethylation of CpG island II on the catalase promoter. *FEBS Letters*. 2010;584(11):2427-32.
330. Oberley TD, Oberley LW. Antioxidant enzyme levels in cancer. *Histology and Histopathology*. 1997;12(2):525-35.
331. Teoh-Fitzgerald ML, Fitzgerald MP, Jensen TJ, Futscher BW, Domann FE. Genetic and epigenetic inactivation of extracellular superoxide dismutase promotes an invasive phenotype in human lung cancer by disrupting ECM homeostasis. *Molecular Cancer Research*. 2012;10:40-51.
332. Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Trimmer C, Flomenberg N, Wang C, Pavlides S, et al. Cancer cells metabolically “fertilize” the tumor microenvironment with hydrogen peroxide, driving the Warburg effect: Implications for PET imaging of human tumors. *Cell Cycle*. 2011;10(15):2504-20.
333. Martinez-Outschoorn UE, Trimmer C, Lin Z, Menezes DW, Chiavarina B, Zhou J, et al. Autophagy in cancer associated fibroblasts promotes tumor cell survival: Role of hypoxia, HIF1 induction and NFkappaB activation in the tumor stromal microenvironment. *Cell Cycle*. 2010;9(17):3515-33.
334. Martinez-Outschoorn UE, Balliet RM, Rivadeneira DB, Chiavarina B, Pavlides S, Wang C, et al. Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution: A new paradigm for understanding tumor metabolism, the field effect and genomic instability in cancer cells. *Cell Cycle*. 2010;9(16):3256-76.
335. Witkiewicz AK, Kline J, Queenan M, Brody JR, Tsirigos A, Bilal E, et al. Molecular profiling of a lethal tumor microenvironment, as defined by stromal caveolin-1 status in breast cancers. *Cell Cycle*. 2011;10(11):1794–809.
336. Sipe HJ Jr, Jordan SJ, Hanna PM, Mason RP. The metabolism of 17 beta-estradiol by lactoperoxidase: a possible source of oxidative stress in breast cancer. *Carcinogenesis*. 1994;15(11):2637-43.

337. Kundu N, Zhang S, Fulton AM. Sublethal oxidative stress inhibits tumor cell adhesion and enhances experimental metastasis of murine mammary carcinoma. *Clinical & Experimental Metastasis*. 1995;13(1):16-22.
338. Fulton AM, Chong YC. The role of macrophage-derived TNF α in the induction of sublethal tumor cell DNA damage. *Carcinogenesis*. 1992;13:77-81.
339. Yokomizo A, Ono M, Nanri H, Makino Y, Ohga T, Wada M, et al. Cellular levels of thioredoxin associated with drug sensitivity to cisplatin, mitomycin C, doxorubicin, and etoposide. *Cancer Research*. 1995;55(19):4293-6.
340. Ferlini C, Scambia G, Marone M, Distefano M, Gaggini C, Ferrandina G, et al. Tamoxifen induces oxidative stress and apoptosis in oestrogen receptor-negative human cancer cell lines. *British Journal of Cancer*. 1999;79(2):257-63.
341. Szatrowski TP, Nathan CF. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Research*. 1991;51(3):794-8.
342. Comito G, Giannoni E, Di Gennaro P, Segura CP, Gerlini G, Chiarugi P. Stromal fibroblasts synergize with hypoxic oxidative stress to enhance melanoma aggressiveness. *Cancer Letters*. 2012;324(1):31-41.
343. Taddei ML, Giannoni E, Raugei G, Scacco S, Sardanelli AM, Papa S, et al. Mitochondrial oxidative stress due to complex I dysfunction promotes fibroblast activation and melanoma cell invasiveness. *Journal of Signal Transduction*. 2012;684592.
344. Toullec A, Gerald D, Despouy G, Bourachot B, Cardon M, Lefort S, et al. Oxidative stress promotes myofibroblast differentiation and tumour spreading. *EMBO Molecular Medicine*. 2010;2(6):211-30.
345. Waghray M, Cui Z, Horowitz JC, Subramanian IM, Martinez FJ, Toews GB, et al. Hydrogen peroxide is a diffusible paracrine signal for the induction of epithelial cell death by activated myofibroblasts. *The FASEB Journal*. 2005;19(7):854-6.
346. Warburg O, Wind F, Negelein E. The Metabolism of Tumors in the Body. *The Journal of General Physiology*. 1927;8(6):519-30.
347. Whitaker-Menezes D, Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Ertel A, Flomenberg N, Witkiewicz AK, et al. Evidence for a stromal-epithelial “lactate shuttle” in human tumors: MCT4 is a marker of oxidative stress in cancer-associated fibroblasts. *Cell*

Cycle. 2011;10(11):1772-83.

348. Witkiewicz AK, Whitaker-Menezes D, Dasgupta A, Philp NJ, Lin Z, Gandara R, et al. Using the "reverse Warburg effect" to identify high-risk breast cancer patients: stromal MCT4 predicts poor clinical outcome in triple-negative breast cancers. *Cell Cycle*. 2012;11(6):1108-17.

349. Hochstein P, Atallah AS. The nature of oxidants and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1988;202(2):363-75.

350. Duffy MJ, Maguire TM, Hill A, McDermott E, O'Higgins N. Metalloproteinases: role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. *Breast Cancer Research*. 2000;2(4):252-7.

351. Crujeiras AB, Díaz-Lagares A, Carreira MC, Amil M, Casanueva FF. Oxidative stress associated to dysfunctional adipose tissue: a potential link between obesity, type 2 diabetes mellitus and breast cancer. *Free radical research*. 2013;47(4):243-56.

352. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity*. 2011;19(5):1083-9.

353. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randal RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*. 1951;193(1):265-75.

354. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *Journal of Biological Chemistry*. 1972;247:3170-5.

355. Beutler E. Catalase. In: Beutler E, editor. *Red Cell Metabolism: A manual of Biochemical Methods*. New York: Grune and Stratton Inc; 1982. p. 105-6.

356. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidases. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1967;70:158-69.

357. Glatzle D, Vuilleumier JP, Weber F, Decker K. Glutathione reductase test with whole blood, a convenient procedure for the assessment of the riboflavin status in humans. *Experientia*. 1974;30:665-7.

358. Luthman M, Holmgren A. Rat liver thioredoxin and thioredoxin reductase: purification and characterization. *Biochemistry*. 1982;21:6628-33.

359. Griffith OW. Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinyl pyridine. *Analytical Biochemistry*. 1980;106:207-12.
360. John EM, Sangaramoorthy M, Hines LM, Stern MC, Baumgartner KB, Giuliano AR, et al. Overall and abdominal adiposity and premenopausal breast cancer risk among Hispanic women: the Breast Cancer Health Disparities Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014;24(1):138-47.
361. John EM, Sangaramoorthy M, Phipps AI, Koo J, Horn-Ross PL. Adult body size, hormone receptor status, and premenopausal breast cancer risk in a multiethnic population. The San Francisco bay area breast cancer study. *American Journal of Epidemiology*. 2011;173(2):201-16.
362. White AJ, Nichols HB, Bradshaw PT, Sandler DP. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer*. 2015;121(20):3700-8.
363. Ronco AL, Mendoza B, Varas X, Jaumandreu S, De Stéfani E, Febles G, et al. Somatotype and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2008;11(2):215-27.
364. Butova OA, Eremin VA, Seifulina GV. Somatotype of women of the Stavropol region with mammary gland pathology. *Morfologija*. 2005;127(1):46-8.
365. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocrine Reviews* 2004;25(3):389-425.
366. Friedenreich C. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention*. 2001;10:15-32.
367. Trichopoulos D, Lipman RD. Mammary gland mass and breast cancer risk. *Epidemiology*. 1992;3(6):523-6.
368. Ballard-Barbash R. Anthropometry and breast cancer. Body size-a moving target. *Cancer*. 1994;74(S3):1090-100.
369. Stoll BA. Does extra height justify a higher risk of breast cancer? *Annals of Oncology*. 1992;3(1):29-30.
370. Stokić E, Brtka V, Srdić B. The synthesis of the rough set model for the better applicability of SAD in identifying high risk patients. *Computers in Biology and Medicine*. 2010;40:786-90.

371. Stokić E, Ivković-Lazar T. Relation between the abdominal sagittal diameter, fat tissue distribution and metabolic complications. *Medicinski Pregled*. 1996;49(9-10):365-8.
372. Stokić E, Đureković-Katona A, Ivković-Lazar T. The role and significance of SAD in the determination of adipose tissue distribution. *Medicinski Pregled*. 1996;49(5-6):217-20.
373. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews*. 1993;15(1):17-35.
374. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *International Journal of Cancer*. 1990;46(5):796-800.
375. Kato I, Tominaga S, Suzuki T. Factors related to late menopause and early menarche as risk factors for breast cancer. *Japanese Journal of Cancer Research*. 1988;79(2):165-72.
376. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvåle G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: A meta-analysis of 8 studies from the nordic countries. *International journal of cancer*. 1990;46(4):597-603.
377. Bernstein L, Pike MC, Ross RK, Judd HL, Brown JB, Henderson BE. Estrogen and sex hormone-binding globulin levels in nulliparous and parous women. *Journal of the National Cancer Institute*. 1985;74:741-5.
378. Garcia-Closas M, Herbstman J, Schiffman M, Glass A, Dorgan JF. Relationship between serum hormone concentrations, reproductive history, alcohol consumption and genetic polymorphisms in pre-menopausal women. *International Journal of Cancer*. 2002;102:172-8.
379. Dorgan JF, Reichman ME, Judd JT, Brown C, Longcope C, Schatzkin A, et al. Relationships of age and reproductive characteristics with plasma estrogens and androgens in premenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1995;4:381-6.
380. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer.

Epidemiologic Reviews. 1993;15:36-47.

381. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research*. 2006;8(4):R43.

382. Keaney Jr JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(3):434-9.

383. Trevisan M, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM, et al. (2001) Correlates of markers of oxidative status in the general population. *American Journal of Epidemiology*. 2001;154(4):348-56.

384. Malins DC, Haimanot R. Major alterations in the nucleotide structure of DNA in cancer of the female breast. *Cancer Research*. 1991;51(19):5430-2.

385. Matsui A, Ikeda T, Enomoto K, Hosoda K, Nakashima H, Omae K, et al. Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 and COMT genotypes. *Cancer Letters*. 2000;151(1):87-95.

386. Musarrat J, Arezina-Wilson J, Wani AA. Prognostic and aetiological relevance of 8-hydroxyguanosine in human breast carcinogenesis. *European Journal of Cancer*. 1996;32A(7):1209-14.

387. Schulte-Hermann R, Timmermann-Trosiener I, Barthel G, Bursch W. DNA synthesis, apoptosis, and phenotypic expression as determinants of growth of altered foci in rat liver during phenobarbital promotion. *Cancer Research*. 1990;50(16):5127-35.

388. Stolarek RA, Potargowicz E, Seklewska E, Jakubik J, Lewandowski M, Jeziorski A, et al. Increased H₂O₂ level in exhaled breath condensate in primary breast cancer patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2010;136(6):923-30.

389. Kumaraguruparan R, Kabalimoorthy J, Nagini S. Correlation of tissue lipid peroxidation and antioxidants with clinical stage and menopausal status in patients with adenocarcinoma of the breast. *Clinical Biochemistry*. 2005;38(2):154-8.

390. Qebesys HS, Zakhary MM, Abd-Alaziz MA, Ghany AA, Maximus DW. Tissue levels of oxidative stress markers and antioxidants in breast cancer patients in relation to tumor grade. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*. 2015;13(4).
391. Punnonen K, Ahotupa M, Asaishi K, Hyoty M, Kudo R, Punnonen R. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in human breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1994;120(6):374-377.
392. Boyd NF, McGuire V. Evidence of lipid peroxidation in premenopausal women with mammographic dysplasia. *Cancer Letters*. 1990;50:31-7.
393. Jankovic A, Korac A, Srdic-Galic B, Buzadzic B, Otasevic V, Stancic A, Vucetic M, Markelic M, Velickovic K, Golic I, Korac B. Differences in the redox status of human visceral and subcutaneous adipose tissues—relationships to obesity and metabolic risk. *Metabolism*. 2014;63(5):661-71.
394. Lazo JS, Kuo SM, Woo ES, Pitt BR. The protein thiol metallothionein as an antioxidant and protectant against antineoplastic drugs. *Chemico-Biological Interactions*. 1998;111-112:255-62.
395. Portakal O, Özkaya Ö, Erden Inal M, Bozan B, Kosan M, Sayek I. Coenzyme Q10 concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients. *Clinical Biochemistry*. 2000;33(4):279-84.
396. Hartman Z. Glutathione peroxidase activity in tumorigenesis. *Environ Med Mutagen*. 1987;10:3-15.
397. Gromodniska J. Glutathione and glutathione metabolizing enzymes in tissue and blood of breast cancer patients. *Neoplasma*. 1997;44(1):45-51.
398. Liu R, Oberley LW. Transfection and expression of MnSOD cDNA decreases tumor malignancy of human oral squamous carcinoma SCC-25 cells. *Human Gene Therapy*. 1997;8(5):585-95.
399. Zhong W, Oberley LW. Suppression of the malignant phenotype of human glioma cells by overexpression of MnSOD. *Oncogene*. 1997;14(4):481-90.
400. Wang M, Dhingra K, Hittleman WN, Liehr JG, de Andrade M, Li D. Lipid peroxidation-induced putative malondialdehyde-DNA adducts in human breast tissue. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1996;5(9):705-10.
401. Kumaraguruparan R, Subapriya R, Viswanathan P, Nagini S. Tissue lipid

- peroxidation and antioxidant status in patients with adenocarcinoma of the breast. *Clinica Chimica Acta*. 2002;325(1-2):165-70.
402. Kumaraguruparan R, Balachandran C, Manohar BM, Nagini S. Altered oxidant–antioxidant profile in canine mammary tumours. *Veterinary research communications*. 2005;29(4):287-96.
403. Tsai SM, Hou MF, Wu SH, Hu BW, Yang SF, Chen WT, et al. Expression of manganese superoxide dismutase in patients with breast cancer. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2011;27(5):167-72.
404. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochemical Society Transactions*. 2003;31(Pt 6):1441-4.
405. Ray G, Husain SA. Oxidants, antioxidants and carcinogenesis. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2002;40(11):1213-32.
406. Das UN. A radical approach to cancer. *Medical Science Monitor*. 2002;8(4): 79-92.
407. Iscan M, Coban T, Cok I, Bulbul D, Eke BC, Burgaz S. The organochlorine pesticide residues and antioxidant enzyme activities in human breast tumours: is there any association? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2002;72(2):173-82.
408. Lu YP, Lou YR, Yen P, Newmark HL, Mirochnitchenko OI, Inouye M, et al. Enhanced skin carcinogenesis in transgenic mice with high expression of glutathione peroxidase or both glutathione peroxidase and superoxide dismutase. *Cancer Research*. 1997;57:1468-74.
409. Gouazé V, Mirault ME, Carpentier S, Salvayre R, Levade T, Andrieu-Abadie N. Glutathione peroxidase-1 overexpression prevents ceramide production and partially inhibits apoptosis in doxorubicin-treated human breast carcinoma cells. *Molecular Pharmacology*. 2001;60(3):480-96.
410. Guo M, Hay BA. Cell proliferation and apoptosis. *Current Opinion in Cell Biology*. 1999;11:745-52.
411. Dirat B, Bochet L, Escourrou G, Valet P, Muller C. Unraveling the obesity and breast cancer links: a role for cancer-associated adipocytes? *Endocrine Development*. 2010;19:45-52.
412. Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose

- tissue on cancer development and progression. *Endocrine Reviews*. 2011;32:550-70.
413. Andarawewa KL, Motrescu ER, Chenard MP, Gansmuller A, Stoll I, Tomasetto C, et al. Stromelysin-3 is a potent negative regulator of adipogenesis participating to cancer cell-adipocyte interaction/crosstalk at the tumor invasive front. *Cancer research*. 2005;65(23):10862-71.
414. Zahid H, Simpson ER, Brown KA. Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer. *Current opinion in pharmacology*. 2016;31:90-6.
415. Iyengar NM, Zhou XK, Gucapl A, Morris PG, Howe LR, Giri DD, et al. Systemic correlates of white adipose tissue inflammation in early-stage breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(9):2283-9.
416. Iyengar NM, Morris PG, Zhou XK, Gucapl A, Giri D, Harbus MD, et al. Menopause is a determinant of breast adipose inflammation. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa)*. 2015;8(5):349-58.
417. Leu CM, Wong FH, Chang C, Huang SF, Hu CP. Interleukin-6 acts as an antiapoptotic factor in human esophageal carcinoma cells through the activation of both STAT3 and mitogen-activated protein kinase pathways. *Oncogene*. 2003;22(49):7809-18.
418. Brocke-Heidrich K, Kretzschmar AK, Pfeifer G, Henze C, Loffler D, Koczan D, et al. Interleukin-6-dependent gene expression profiles in multiple myeloma INA-6 cells reveal a Bcl-2 family-independent survival pathway closely associated with Stat3 activation. *Blood*. 2004;103(1):242-51.
419. Arihiro K, Oda H, Kaneko M, Inai K. Cytokines facilitate chemotactic motility of breast carcinoma cells. *Breast Cancer*. 2000;7(3):221-30.
420. Verhasselt B, Van Damme J, van Larebeke N, Put W, Bracke M, De Potter C, et al. Interleukin-1 is a motility factor for human breast carcinoma cells in vitro: additive effect with interleukin-6. *European Journal of Cell Biology*. 1992;59(2):449-57.
421. Lastra G, Manrique CM, Hayden MR. The role of beta-cell dysfunction in the cardiometabolic syndrome. *Journal of Cardiometabolic Syndrome*. 2006;1(1):41-6.
422. Ueno T, Toi M, Saji H, Muta M, Bando H, Kuroi K, et al. Significance of macrophage chemoattractant protein-1 in macrophage recruitment, angiogenesis, and

- survival in human breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2000;6(8):3282-9.
423. Irahara N, Miyoshi Y, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Quantitative analysis of aromatase mRNA expression derived from various promoters (I.4, I.3, PII and I.7) and its association with expression of TNF-alpha, IL-6 and COX-2 mRNAs in human breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2006;118(8):1915-21.
424. Garcia-Tunon I, Ricote M, Ruiz A, Fraile B, Paniagua R, Royuela M. IL-6, its receptors and its relationship with bcl-2 and bax proteins in infiltrating and in situ human breast carcinoma. *Histopathology*. 2005;47(1):82-9.
425. Green AR, Green VL, White MC, Speirs V. Expression of cytokine messenger RNA in normal and neoplastic human breast tissue: identification of interleukin-8 as a potential regulatory factor in breast tumours. *International Journal of Cancer*. 1997;72(6):937-41.
426. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4196-200.
427. Zhang S, Kim KH. TNF-alpha inhibits glucose-induced insulin secretion in a pancreatic beta-cell line (INS-1). *FEBS Letters*. 1995;377(2):237-9.
428. Tsiotra PC, Tsigos C, Raptis SA. TNFalpha and leptin inhibit basal and glucose-stimulated insulin secretion and gene transcription in the HIT-T15 pancreatic cells. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2001;25:1018-26.
429. Cirulli V, Halban PA, Rouiller DG. Tumor necrosis factor-alpha modifies adhesion properties of rat islet B cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 1993;91(5):1868-76.
430. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation*. 1997;96:3042-7.
431. Mantovani A, Bussolino F, Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *The FASEB Journal*. 1992;6(8):2591-9.
432. Mantovani A, Bottazzi B, Colotta F, Sozzani S, Ruco L. The origin and function of tumor-associated macrophages. *Immunology Today*. 1992;13(7):265-70.
433. Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell*. 2000;103(3):481-90.

434. Puztai L, Clover LM, Cooper K, Starkey PM, Lewis CE, McGee JD. Expression of tumour necrosis factor α and its receptors in carcinoma of the breast. *British journal of cancer*. 1994;70(2):289-92.
435. Miles DW, Happerfield LC, Naylor MS, Bobrow LG, Rubens RD, Balkwill FR. Expression of tumour necrosis factor (TNF α) and its receptors in benign and malignant breast tissue. *International Journal of Cancer*. 1994;56(6):777-82.
436. Yu M, Zhou X, Niu L, Lin G, Huang J, Zhou W, et al. Targeting transmembrane TNF- α suppresses breast cancer growth. *Cancer Research*. 2013;73(13):4061-74.
437. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95(5):2409-15.
438. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2001;280(5):E745-51.
439. Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2004;28(6):410-5.
440. Wyckoff JB, Wang Y, Lin EY, Li JF, Goswami S, Stanley ER, et al. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors. *Cancer Research*. 2007; 67:2649-56.
441. Roussos ET, Balsamo M, Alford SK, Wyckoff JB, Gligorijevic B, Wang Y, et al. Mena invasive (Mena^{INV}) promotes multicellular streaming motility and transendothelial migration in a mouse model of breast cancer. *Journal of Cell Science*. 2011;124:2120-31.
442. Yang J, Li X, Liu X, Liu Y. The role of tumor-associated macrophages in breast carcinoma invasion and metastasis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8:6656-64.
443. Gwak JM, Jang MH, Kim DI, Seo AN, Park SY. Prognostic value of tumor-associated macrophages according to histologic locations and hormone receptor status

- in breast cancer. PLoS One. 2015;10:e0125728.
444. Yuan ZY, Luo RZ, Peng RJ, Wang SS, Xue C. High infiltration of tumor-associated macrophages in triple-negative breast cancer is associated with a higher risk of distant metastasis. *Onco Targets and Therapy*. 2014;7:1475-80.
445. Zhang Y, Cheng S, Zhang M, Zhen L, Pang D, Zhang Q, et al. High-infiltration of tumor-associated macrophages predicts unfavorable clinical outcome for node-negative breast cancer. PLoS One. 2013;8:e76147.
446. Hussein MR, Hassan HI. Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrate in the normal breast, benign proliferative breast disease, in situ and infiltrating ductal breast carcinomas: preliminary observations. *Journal of Clinical Pathology*. 2006;59(9):972-7.
447. Zhang B, Cao M, He Y, Liu Y, Zhang G, Yang C, et al. Increased circulating M2-like monocytes in patients with breast cancer. *Tumor Biology*. 2017;39(6):1010428317711571.

8. СПИСАК СКРАЋЕНИЦА

8-epi-PGF2 α	8-епи-простагландин-F2 α
8-OHG	8-хидроксидеогуанозин
ADI	однос сагиталног абдоминалног дијаметра и средњег обима натколенице
AMPK	5'-аденозин-монофосфатом активирана протеин-киназа
ASCs	стем-ћелије пореклом из масног ткива
BAI	индекс телесног адипозитета
BF%	удео телесне масне масе у укупној телесној маси
BFkg	телесна масна маса изражена у килограмима
BMI	индекс телесне масе
CAAs	“адипоцити удружени са карциномом”
CAT	каталаза
CLS	“структуре сличне круни”
CRP	це-реактивни протеин
CSF-1	фактор стимулације раста колонија макрофага
CuZn-SOD	бакар-цинк супероксид дисмутаза
Fe ²⁺	феро јон
Fe ³⁺	фери јон
GLUT-1	транспортер глукозе-1
GLUT-3	транспортер глукозе-3
GLUT-4	транспортер глукозе-4
GR	глутатион редуктаза
GSH	редуковани глутатион
GSH-Px	глутатион пероксидаза
GSSG	глутатион-дисулфид
GST	глутатион S-трансфераза
H ⁺	јон водоника
H ₂ O ₂	водоник-пероксид
HGF	хепатоцитни фактор раста
HIF-1 α	хипоксијом индуковани фактор-1 α
IARC	Међународна агенција за истраживање карцинома
IGF-1	инсулину-сличан фактор раста-1
IL-10	интерлеукин-10
IL-12	интерлеукин-12
IL-6	интерлеукин-6
iNOS	индуцибилна азот-оксид синтаза
MCP-1	моноцитни хемоатрактантни протеин-1
MCT-1	транспортер монокарбоксилата-1
MCT-4	транспортер монокарбоксилата-4

MMP-11	матрикс-металопротеиназа-11
MMP-2	матрикс-металопротеиназа-2
MnSOD	манган супероксид дисмутаза
NADP ⁺	никотинамид-аденин-динуклеотид фосфат
NADPH- оксидаза	оксидаза никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата
NADPH ⁺	редуковани никотинамид-аденин-динуклеотид фосфат
NFκB	нуклеарни фактор κB
NOX	оксидазе никотинамид-аденин-динуклеотид фосфата
NRF-1	нуклеарни респираторни фактор-1
NO	азот-моноксид
O ₂ ⁻	супероксид анјон радикал
·OH	хидроксил-радикал
PAI-1	инхибитор активације плазминогена-1
PDK-1	киназа пируват-дехидрогеназе-1
PPARγ	активисани рецетор-γ пероксизомног пролифератора
ROS	реактивне врсте кисеоника
SADH	однос сагиталног абдоминалног дијаметра и телесне висине
SHBG	глобулин који везује полне хормоне
SOD	супероксид дисмутаза
TAMs	“макрофаги удружени са тумором”
TBARS	реактивна супстанца тиобарбитуратне киселине
TDLU	терминална дуктална лобуларна јединица
TGF-β	трансформишући фактор раста-β
TM	телесна маса
TNFα	тумор некротишући фактор α
TR	тиорексин редуктаза
TRX	тиоредоксин
VEGF	васкуларни ендотелни фактор раста
WHR	однос обима струка и обима кукова
WHtR	однос обима струка и телесне висине
WTR	однос обима струка и горњег обима натколенице
O ₂	молекулски кисеоник
TB	телесна висина