

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Oksidativni stres kod gojazne dece-kako ga sprečiti ili smanjiti?

Oxidative stress in childhood obesity-how to prevent or reduce it?

Aleksandra Klisić, Nebojša Kavarić

Dom zdravlja Podgorica, Crna Gora

Sažetak Hipertrofično masno tkivo je značajan izvor reaktivnih vrsta kiseonika (RVK) koji dovode do povećanja ekspresije adipokina i infiltracije inflamatornih ćelija. Ovi poslednji dalje sekretuju nove RVK čineći tako povratnu spregu između oksidativnog stresa i inflamacije u masnom tkivu, sa posledničnim promenama u signalnim putevima i brojnim poremećajima kao što su metabolički sindrom, diabetes mellitus tip 2, kardiovaskularne bolesti. Istraživanja pokazuju da promena životnih navika zasnovana na promeni načina ishrane, kao i povećana i redovna fizička aktivnost mogu dovesti do smanjenja oksidativnog stresa i inflamacije. Takođe, skorije studije pokazuju da suplementacija antioksidansima može popraviti antioksidantni status. U daljim redovima će biti reči o patofiziološkim mehanizmima gojaznošću indukovano oksidativnog stresa kod dece i adolescenata, kao i strategiji u cilju smanjenja istog.

Ključne reči: antioksidansi, fizička aktivnost, gojaznost, inflamacija, oksidativni stres

Summary Hypertrophied adipose tissue is a significant source of reactive oxygen species (ROS) production, which increase expression of adipokines and macrophage infiltration. The latest further secrete another ROS, thus making feedback loop between oxidative stress and low-grade inflammation in the adipose tissue, with impairment of signalling pathways and consequent many disorders like metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease. Studies show that lifestyle intervention based on a diet modification and increased and regular physical activity may decrease oxidative stress and inflammation. Furthermore, recent evidence support that antioxidant supplementation may improve antioxidant status. This paper focuses on the pathophysiological mechanisms of obesity-induced oxidative stress in children and adolescents, and the intervention strategies towards its reducing.

Keywords: antioxidants, physical activity, obesity, inflammation, oxidative stress

Uvod

Oksidativni stres predstavlja neravnotežu između proksidantasa i antioksidantasa (1), pomerenu u pravcu proksidantasa (slobodnih radikala). Slobodni radikali su atomi, molekuli ili joni koji sadrže jedan ili više nesparenih elektrona u spoljašnjem elektronskom omotaču (2), što ih čini vrlo nestabilnim i veoma reaktivnim. Usled težnje da postignu elektronsku stabilnost, slobodni radikali reaguju sa susednim molekulima, dovode do njihove oksidacije i otpočinju lanac radikalnih reakcija, uzrokujući oksidaciju lipida, proteina, dezoksiribonukleinske kiseline, što dovodi do direktnog oštećenja ćelija ili, indirektno, preko stvaranja sekundarnih metaboličkih reaktivnih vrsta.

Nadalje, ogromna produkcija reaktivnih vrsta kiseonika (RVK) i reaktivnih vrsta azota inicira inflamatorni odgovor aktivacijom transkripcionog faktora, nuklearnog faktora kappa b (NF-κB), što uzrokuje povećanu gensku ekspresiju proinflamatornih medijatora, regrutovanje i aktivaciju novih inflamatornih ćelija koje stvaraju nove RVK, intenziviranje

inflamacije, veće oštećenja tkiva i druge patološke efekte, sa posledničnim povećanim rizikom za nastanak metaboličkog sindroma, diabetes mellitus-a tip 2, kardiovaskularnih bolesti(2).

S druge strane, u toku evolucije aerobni organizmi su razvili antioksidativni zaštitni sistem za sprečavanje stvaranja i hvatanje slobodnih radikala, kao i za popravku oštećenja izazvanih slobodnim radikalima. Efikasnost antioksidativnog sistema zavisi od unosa vitamina i mikronutrijenata putem hrane i sinteze antioksidativnih enzima, koja se može menjati pod uticajem fizičke aktivnosti i/ili ishrane (2,3).

Masno tkivo kao značajan izvor slobodnih radikala

Masno tkivo je značajan izvor slobodnih radikala koji nastaju u mitohondrijama adipocita kao posledica povećanog priliva slobodnih masnih kiselina (4,5), doprinoseći nastanku proksidantne sredine. Naime, tokom ćelijskog disanja jedan procenat kiseonika ne podleže potpunij redukciji do vode,

već učestvuje u stvaranju RVK, koji u hipertrofiranim adipocitima stimulišu povećanu ekspresiju adipokina i infiltraciju inflamatornih ćelija, doprinoseći daljoj disfunkciji masnog tkiva i razvoju hronične inflamacije niskog stepena. Brojne studije (6,7) su zabeležile porast markera inflamacije kod osoba sa viškom telesne mase. Naime, ključni trenutak je infiltracija inflamatornih ćelija kao što su neutrofil, monociti, makrofagi i limfociti koji oslobađaju nove RVK (superoksid anjon, vodonik-peroksid, hidroksil-radikal, itd.), brojne enzime (proteaze, elastaze, kolagenaze, hidrolaze, fosfataze itd.), kao i hemijske medijatore [eikosanoide, citokine, hemokine, azot-monoksid (NO), itd.], indukujući oštećenje tkiva i dalju progresiju pro-oksidantnog stanja, stvarajući na taj način začarani krug između oksidativnog stresa i inflamacije (2).

Oksidativni stres može biti posledica, ali i okidač gojaznosti. Brojni faktori mogu doprineti vezi gojaznosti i oksidativnog stresa, i u literaturi se navode oprečna mišljenja da li pomenuta povezanost nastaje zbog viška masnog tkiva ili kao posledica stanja koja su uzrokovana gojaznošću kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, hiperleptinemija, hiperglikemija (8). S druge strane, sam oksidativni stres može da igra uzročnu ulogu u razvoju gojaznosti tako što stimuliše nastanak belog masnog tkiva i može uticati na unos hrane. Naime, eksperimenti na kulturama ćelija, kao i studije na životinjama su pokazale da oksidativni stres povećava proliferaciju pre-adipocita, diferencijaciju adipocita i veličinu zrelih adipocita (9-11). Pored toga, izgleda da su kiseonični slobodni radikali uključeni u kontrolu telesne mase, jer mogu imati različite efekte na hipotalamske neurone kojikontrolišu glad i sitost (12).

Biomarkeri oksidativnog stresa kod gojaznih osoba predmet su sve intenzivnijeg proučavanja brojnih studija. Tako je veza između oksidativnog stresa i gojaznosti potvrđena kako u dečijoj populaciji (13, 14), tako i kod odraslih (15-17). Oksidativni stres, meren nivoom oxLDL lipoproteinamale gustine (engl. low-density lipoprotein cholesterol, LDL), izoprostana (metaboliti lipidne peroksidacije) i aktivnošću mijeloperoksidaze (oksidativni enzim kogaprodukuju leukociti) pozitivno korelira sa centralnom gojaznošću kod odraslih (15, 16). Takođe, gojazni ispitanici su imali veće vrednosti oxLDL i produkata uznapredovale oksidacije proteina (engl. advanced oxidation protein products-AOPPs) nego kontrolna grupa (17).

Studija preseka, u koju je bilo uključeno ukupno 313-oro dece uzrasta 8-9 godina, zabeležila je povećan nivo oksidativnog stresa i NO kod gojazne dece u poređenju sa grupom normalno uhranjenih (14).

Albuali i sar. (13) pokazuju značajan porast malondialdehida (MDA-produkta lipidne peroksidacije), AOPP, ox-LDL u grupi gojazne dece, a snižen nivo antioksidantne zaštite: glutationa (GSH), glutation-peroksidaze (GPx), superoksid-dizmutaze (SOD), katalaze (CAT) i glutation-reduktaze u poređenju sa normalno uhranjenom decom.

U grupi 112-oro predgojazne i gojazne dece starosne dobi 7-11 godina, nivo izoprostana (produkt lipidne peroksidacije) je pozitivno korelirao sa nekoliko kardiometaboličkih faktora rizika: antropometrijskim parametrima [indeksom telesne

mase (ITM), obimom struka], stepenom insulinske rezistencije, kao i lipidnim parametrima (18).

Čak je i u najmlađem uzrastu zabeležen izmenjen nivo oksidativnog stresa i inflamacije. Tako je skorija studija Camargosa i sar. (19) pokazala da i predgojazna/gojazna deca uzrasta 6-24 meseca imaju više vrednosti leptina i kortizola, a niže aktivnosti CAT i SOD u poređenju sa kontrolnom grupom.

Mnoge studije opisuju izmenjenu antioksidativnu zaštitu kod gojaznih osoba (20, 21, 22, 23).

Niža koncentracija bilirubina, koji ispoljava antioksidativno i antiinflamatorno dejstvo, je zabeležena kod gojaznih adolescentkinja. Takođe je utvrđena i povezanost nižih koncentracija istog sa povećanim kardiovaskularnim rizikom u toj populaciji (20). Smanjena aktivnost antioksidantne zaštite uočena je i u grupi gojazne dece uzrasta 2-11 godina (21).

Klisic i sar. (22) su utvrdili nižu aktivnost GPx kod predgojaznih žena u postmenopauzi u poređenju sa normalno uhranjenim ispitanicama. Poslednjih godina potvrđeno je da aktivnost GPx u plazmi najvećim delom potiče od GPx3 izoenzima (24). Naime, prooksidativno stanje [visok nivo faktora nekroze tumora-alfa (TNF- α) i hipoksija] koje je prisutno kod gojaznih osobadovodi do snižene ekspresije GPx3 u masnom tkivu, što rezultuje sniženom aktivnošću ovog enzima u plazmi (24).

Takođe, studija Olusija i sar. (25) je zabeležila niže aktivnosti eritrocitne SOD i GPx kod gojaznih osoba, a slične rezultate dobila je grupa Ozate i sar. (26) kod gojaznih muškaraca. S druge strane, Sfar i saradnici nalaze porast aktivnosti SOD kod gojazne dece u poređenju sa kontrolnom grupom, dok se aktivnosti GPx i CAT nisu razlikovale u ispitivanim grupama (27). Istraživanja na animalnim modelima, takođe, pokazuju porast aktivnosti SOD (28, 29). Pojedini istraživači ne nalaze razliku u aktivnosti SOD kod normalno uhranjenih, predgojaznih i gojaznih ispitanika (30).

Mogući odgovor za neslaganje u ovako dobijenim rezultatima može se naći ako se posmatra različita dužina trajanja gojaznosti, kao i stepen gojaznosti. Naime, u početku gojaznosti antioksidantni enzimi mogu biti stimulisani, imajući u vidu adaptaciju ćelija na povećanu produkciju slobodnih radikala sa posledičnim blagim porastom antioksidantnih enzima, dok su u hroničnoj i dugotrajnoj gojaznosti njihove aktivnosti snižene. Pored toga, smatra se da kod gojaznih osoba dolazi do redistribucije oksidativnih/antioksidativnih enzima u masne naslage (31).

Pojedine studije pokazuju povezanost oksidativnog stresa sa oboljenjima uzrokovanim gojaznošću (hiperglikemija, dislipidemija i hipertenzija), a ne gojaznošću per se (32). Oksidativni stres potencira nastanak insulinske rezistencije i predstavlja rani pokretač gojaznošću indukovanog nastanka metaboličkog sindroma (4). Tako je studija Ozgena i sar. (33) pokazala korelaciju biomarkera oksidativnog stresa i insulinske rezistencije nezavisno od ITM, kao i povećan nivo nitrata/nitrita, a smanjenu aktivnost GPx u grupi gojazne dece sa insulinskom rezistencijom u poređenju sa grupom

gojaznih bez insulinske rezistencije, kao i grupom normalno uhranjene dece.

I druge, skorije studije pokazuju postojanje veze između gojaznošću indukovanog oksidativnog stresa, produkcije adipokina, inflamacije i insulinske rezistencije, kako kod dece (4, 21), tako i kod odraslih (34).

Fizička aktivnost

Interventne studije pokazuju da fizička aktivnost značajno može da umanjati negativne posledice oksidativnog stresa (3, 35). Iako akutni efekti fizičke aktivnosti mogu povećati produkciju slobodnih radikala (3, 36), istraživanja ukazuju na to da redovna fizička aktivnost dovodi do fiziološke adaptacije i smanjenja produkcije RVK (36), kao i povećane aktivnosti antioksidantnih enzima (37).

Matusik i sar. (3) su pokazali da je stepen lipidne peroksidacije (reflektovan visokim vrednostima ox-LDL) jači, kao i da je antioksidativna zaštita (merena nižom aktivnošću GPx) slabija, kod gojazne dece u poređenju sa decom koja su bila fizički aktivna i redovno vežbala. I nekoliko drugih studija je pokazalo značajno smanjenje različitih biomarkera oksidativnog stresa kao posledica redovne fizičke aktivnosti. Kelishadi i sar. (38) su pokazali značajno sniženje nivoa ox-LDL nakon 6 nedelja promene stila života koja je uključila i fizičku aktivnost. Povećanu ekspresiju enzima antioksidantne zaštite, ali i smanjenje iste nakon prestanka fizičke aktivnosti pokazali su Holt i sar. (39).

Povećana aktivnost enzima antioksidantne zaštite, paraoksonaze (PON) zabeležena je u grupi adolescenata atletičara koji su redovno vežbali u poređenju sa sedenternom grupom mladih (37). Kabasalakis i sar. (40) su ispitivali uticaj plivanja u trajanju od 23 nedelje na decu starosti 10-11 godina i pokazali povećan stepen antioksidantne zaštite [meren odnosom redukovanog i oksidativnog glutaciona (GSH/GSSG)].

Nakon 6 meseci redovnog vežbanja porast aktivnosti enzima SOD i CAT zabeležen je i kod devojaka (41) koje su trenirale američki fudbal.

Suplementacija antioksidansima

Kao dodatak fizičkoj aktivnosti, suplementacija antioksidansima može imati dodatni benefit u cilju smanjenja oksidativnog stresa (1), imajući u vidu smanjen stepen antioksidantne zaštite kod gojaznih.

Istraživanja kod gojazne dece pokazuju, pored povišenog nivoa oksidativnog stresa (42) snižen unos antioksidanasa hranom (43), kao i nisku koncentraciju antioksidanasa u plazmi (44). Kao dodatak navedenom, nedovoljan unos antioksidanasa, kao i ishrana siromašna voćem i povrćem predstavlja prediktor povećanog stepena inflamacije i oksidativnog stresa (45).

U skorijoj studiji koja je obuhvatila oko 700 adolescenata iz 10 evropskih gradova, utvrđeno je da je unos voća i povrća iznad 400 g/dn povezan sa većom koncentracijom antioksidanasa u krvi, odnosno većom koncentracijom vitamina C i E, beta-karotena i folne kiseline u poređenju sa

adolescentima sa veoma niskim unosom ovih namirnica (46).

Studije u populaciji adultnih gojaznih osoba pokazuju smanjenje nivoa oksidativnog stresa i inflamacije (47), kao i porast insulinske senzitivnosti (48) nakon suplementacije antioksidansima, čineći ih na taj način, obećavajućom adjuvantnom terapijom kod gojaznih osoba. S druge strane, kliničke studije kod gojazne dece su retke i pokazuju oprečne rezultate (1, 49-52).

Murer i sar. (1) su pokazali da je kombinovana suplementacija antioksidansima (alfa-tokoferolom (vitamin E, 400 IU), askorbinskom kiselinom [vitamin C, 500 mg] i selenom(50 mg)) u trajanju od 4 meseca rezultirala smanjenjem nivoa oksidativnog stresa (F2-izoprostana) za više od 30% u grupi gojazne dece i adolescenata.

Kelishadi i sar. (49) su pokazali značajno smanjenje MDA, ox-LDL, inflamacije, insulinske rezistencije, kao i lipidnih parametara nakon suplementacije cinkom (20 mg) u trajanju od 8 nedelja u grupi gojazne dece.

Interventna studija koja je obuhvatila gojaznu decu sa steatozom jetre pokazala je da je šestomesečni dijetetski režim kombinovan sa suplementacijom vitaminom E (600 mg) rezultirao smanjenjem nivoa oksidativnog stresa i alanin aminotransferaze (ALT) (50). S druge strane, pojedine studije nakon 1- i 2-godišnje suplementacije antioksidansima (vitamin C, 500 mg; vitamin E, 600 IU) nisu dovele do izmene u histologiji jetre, niti su pokazale promene u aktivnosti ALT kod dece sa nealkoholnom steatozom jetre (51, 52).

Zaključak

Imajući sve prethodno navedeno u vidu, neophodne su efikasne mere smanjenja negativnih posledica gojaznošću indukovanog oksidativnog stresa i inflamacije, koje se prvenstveno odnose na higijensko-dijetetski režim, uz redovnu fizičku aktivnost. Buduće studije su potrebne kako bi se utvrdio tip i intenzitet fizičke aktivnosti kod gojazne dece i adolescenata. Takođe, potrebna su dalja istraživanja u cilju pronalazjenja što efikasnije terapijske strategije radi povećanja stepena antioksidativne zaštite, sa posebnim akcentom na selekciju antioksidanasa, kao i način doziranja istih.

Literatura

1. Murer SB, Aeberli I, Braegger CP, Gittermann M, Hersberger M, Leonard SW, et al. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. *J Nutr.* 2014;144(2):193-201.doi: 10.3945/jn.113.185561.
2. Biswas SK. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5698931. doi:10.1155/2016/5698931.
3. Matusik P, Prokopowicz Z, Norek B, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Malecka-Tendera E.

- Oxidative/Antioxidative Status in Obese and Sport Trained Children: A Comparative Study. *Biomed Res Int.* 2015;20(15):315747. doi: 10.1155/2015/315747.
4. Razzaghy-Azar M, Nourbakhsh M, Pourmoteabed A, Nourbakhsh M, Ilbeigi D, Khosravi M. An Evaluation of Acylated Ghrelin and Obestatin Levels in Childhood Obesity and Their Association with Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Oxidative Stress. *J Clin Med.* 2016;5(7):E61. doi: 10.3390/jcm5070061.
 5. Salmon AB. Beyond Diabetes: Does Obesity-Induced Oxidative Stress Drive the Aging Process? *Antioxidants (Basel).* 2016;5(3):E24. doi:10.3390/antiox5030024.
 6. Klisic AN, Vasiljevic ND, Simic TP, Djukic TI, Maksimovic MZ, Matic MG. Association between C-reactive protein, anthropometric and lipid parameters among healthy normal weight and overweight postmenopausal women in Montenegro. *Lab Med.* 2014;45(1):12-16. PMID: 24719979.
 7. Klisić A, Kotur-Stevuljević J, Kavarić N, Jovanović M, Škerović V. Correlation between fibrinogen level and cardiometabolic risk factors in overweight/obese postmenopausal women. *Timočki medicinski glasnik.* 2016;41(2):83-90.UDK 547.962.4-055.2.
 8. Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, Stoohs RA. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radic Biol Med.* 2000;29(12):1302-1306.PMID: 11118820.
 9. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752-1761.doi: 10.1172/JCI21625.
 10. Lee H, Lee YJ, Choi H, Ko EH, Kim JW. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol Chem.* 2009;284(16):10601-10609. doi: 10.1074/jbc.M808742200.
 11. Higuchi M, Dusting GJ, Peshavariya H, Jiang F, Hsiao ST, Chan, EC, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev.* 2013;22(6):878-888.doi: 10.1089/scd.2012.0306.
 12. Horvath TL, Andrews ZB, Diano S. Fuel utilization by hypothalamic neurons: Roles for ROS. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(2):78-87.doi: 10.1016/j.tem.2008.10.003.
 13. Albuli WH. Evaluation of oxidant-antioxidant status in overweight and morbidly obese Saudi children. *World J Clin Pediatr.* 2014;3(1):6-13.doi: 10.5409/wjcp.v3.i1.6.
 14. Correia-Costa L, Sousa T, Morato M, Cosme D, Afonso J, Areias JC, et al. Oxidative stress and nitric oxide are increased in obese children and correlate with cardiometabolic risk and renal function. *Br J Nutr.* 2016;116(5):805-815.doi: 10.1017/S0007114516002804.
 15. Pou KM, Massaro JM, Hoffman U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Volumes are cross-sectionally related to Markers of Inflammation and Oxidative Stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(11):1234-1241.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509.
 16. Crist BL, Alekel DL, Ritland LM, Hanson LN, Genschel U, Reddy MB. Association of Oxidative Stress, Iron, and Centralized Fat Mass in Healthy Postmenopausal Women. *J Womens Health(Larchmt).* 2009;18(6):795-801. doi: 10.1089/jwh.2008.0988.
 17. D'Archivio M, Annuzzi G, Vari R, Filesi C, Giacco R, Scaccocchio B, et al. Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(1):70-78. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02558.x.
 18. Dennis BA, Gower BA, Allison JD, Davis CL. Oxidative Stress and Cardiovascular Risk in Overweight Children in an Exercise Intervention Program. *Child Obes.* 2013;9(1):15-21. doi: 10.1089/chi.2011.0092.
 19. Camargos ACR, Mendonça VA, Andrade CA, Oliveira KS, Tossige-Gomes R, Rocha-Vieira E, et al. Neuroendocrine Inflammatory Responses in Overweight/Obese Infants. *PLoS ONE.* 2016;11(12):e0167593.doi: 10.1371/journal.pone.0167593.
 20. Klisic A, Kavarić N, Soldatovic I, Bjelakovic B, Kotur-Stevuljevic J. Relationship between cardiovascular risk score and traditional and nontraditional cardiometabolic parameters in obese adolescent girls. *J Med Biochem.* 2016;35(3):282-292. doi: 10.1515/jomb-2016-0005.
 21. Vehapoglu A, Turkmen S, Goknar N, Özer ÖF. Reduced antioxidant capacity and increased subclinical inflammation markers in prepubescent obese children and their relationship with nutritional markers and metabolic parameters. *Redox Rep.* 2016;21(6):271-280. doi: 10.1080/13510002.2015.1133035.
 22. Klisic A, Kotur-Stevuljevic J, Kavarić N, Martinovic M, Matic M. The association between follicle stimulating hormone and glutathione peroxidase activity is dependent on abdominal obesity in postmenopausal women. *EAT WEIGHT DISORD - ST* 2016; doi: 10.1007/s40519-016-0325-1.
 23. Klisić A, Kotur-Stevuljević J, Kavarić N, Jovanović M. The influence of obesity on serum uric acid level in postmenopausal women. *Timočki medicinski glasnik.* 2016;41(1):20-26.UDK 613.25-055.2:616-074.
 24. Rupérez AI, Gil A, Aguilera CM. Genetics of Oxidative Stress in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2014;15(2):3118-3144. doi:10.3390/ijms15023118.
 25. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(9):1159-1164.doi: 10.1038/sj.ijo.0802066.
 26. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem.* 2002;35(8):627-631.PMID: 12498997.
 27. Sfar S, Boussoffara R, Sfar MT, Kerkeni A. Antioxidant enzymes activities in obese Tunisian children. *Nutr J.* 2013;12:18. doi: 10.1186/1475-2891-12-18.
 28. Kobayasi R, Akamine EH, Davel AP, Rodrigues MA, Cavalho CR, Rossoni LV. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. *J Hypertens.* 2010;28(10):2111-2119. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833ca68c.
 29. Nakao C, Ookawara T, Sato Y, Kizaki T, Imazeki N, Matsubara O, et al. Extracellular superoxide dismutase in tissues from obese (ob/ob) mice. *Free Radical Res.* 2000;33(3):229-241. PMID: 10993477.
 30. Brown LA, Kerr CJ, Whiting P, Finer N, McEneny J, Ashton T. Oxidant stress in healthy normal-weight, overweight, and obese individuals. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(3):460-466. doi: 10.1038/oby.2008.590.
 31. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):10497-10538. doi: 10.3390/ijms140510497.
 32. Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Bujisić N. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type

- 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79(1):156-163. doi: 10.1016/j.diabres.2007.07.019.
33. Ozgen IT, Tascilar ME, Bilir P, Boyraz M, Guncikan MN, Akay C, et al. Oxidative stress in obese children and its relation with insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(3-4):261-266. PMID: 22768654.
34. Klisic A, Gouri A, Skerovic V, Jovanovic M, Kavarić N. Retinol-binding protein 4 in obese and obese-diabetic postmenopausal women in Montenegro. *J Health Sci.* 2015;5(3):78-84. doi: 10.17532/jhsci.2016.290.
35. Reinehr T. Lifestyle intervention in childhood obesity: changes and challenges. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(10):607-614. doi: 10.1038/nrendo.2013.149.
36. Huang C-J, McAllister MJ, Slusher AL, Webb HE, Mock JT, Acevedo EO. Obesity-Related Oxidative Stress: the Impact of Physical Activity and Diet Manipulation. *Sports Med Open.* 2015;1:32. doi: 10.1186/s40798-015-0031-y.
37. Cakmak A, Zeyrek D, Atas A, Erel O. Paraoxonase activity in athletic adolescents. *Pediatr Exerc Sci.* 2010;22(1):93-104. PMID: 20332543.
38. Kelishadi R, Hashemi M, Mohammadifard N, Asgary S, Khavarian N. Association of changes in oxidative and proinflammatory states with changes in vascular function after a lifestyle modification trial among obese children. *Clin Chem.* 2008;54(1):147-153. doi: 10.1373/clinchem.2007.089953.
39. Holt EM, Steffen LM, Moran A, Basu S, Steinberger J, Ross JA, et al. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(3):414-421. doi: 10.1016/j.jada.2008.11.036.
40. Kabasakalis A, Kalitsis K, Nikolaidis MG, Tsalis G, Kouretas D, Loupos D, et al. Redox, iron, and nutritional status of children during swimming training. *J Sci Med Sport.* 2009;12(6):691-696. doi: 10.1016/j.jsams.2008.05.005.
41. Zivkovic V, Lazarevic P, Djuric D, Cubrilo D, Macura M, Vuletic M, et al. Alteration in basal redox state of young male soccer players after a six-month training programme. *Acta Physiol Hung.* 2013;100(1):64-76. doi: 10.1556/APhysiol.100.2013.1.6.
42. Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Transl Res.* 2011;158(6):369-384. doi: 10.1016/j.trsl.2011.08.004.
43. Puchau B, Ochoa MC, Zulet MA, Marti A, Martinez JA, Members G. Dietary total antioxidant capacity and obesity in children and adolescents. *Int J Food Sci Nutr.* 2010;61(7):713-721. doi: 10.3109/09637481003757860.
44. Ortega RM, Rodriguez-Rodriguez E, Aparicio A, Jimenez-Ortega AI, Palmeros C, Perea JM, et al. Young children with excess of weight show an impaired selenium status. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012;82(2):121-129. doi: 10.1024/0300-9831/a000101.
45. Woo J, Shin KO, Yoo J-H, Park S, Kang S. The effects of detraining on blood adipokines and antioxidant enzyme in Korean overweight children. *Eur J Pediatr.* 2012;171(2):235-243. doi: 10.1007/s00431-011-1518-2.
46. Mielgo-Ayuso J, Valtueña J, Huybrechts I, Breidenassel C, Cuenca-García M, De Henauw S, et al. Fruit and vegetables consumption is associated with higher vitamin intake and blood vitamin status among European adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Jan 25. doi:10.1038/ejcn.2016.232.
47. Devaraj S, Leonard S, Traber MG, Jialal I. Gamma-tocopherol supplementation alone and in combination with alpha-tocopherol alters biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(6):1203-1208. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.018.
48. Vincent HK, Bourguignon CM, Weltman AL, Vincent KR, Barrett E, Innes KE, et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. *Metabolism.* 2009;58(2):254-262. doi: 10.1016/j.metabol.2008.09.022.
49. Kelishadi R, Hashemipour M, Adeli K, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Shapouri J, et al. Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8(6):505-510. doi: 10.1089/met.2010.0020.
50. D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini C, de Giorgis T, Chiavaroli V, Chiarelli F, et al. Improved oxidative stress and cardio-metabolic status in obese prepubertal children with liver steatosis treated with lifestyle combined with Vitamin E. *Free Radic Res.* 2013;47(3):146-153. doi: 10.3109/10715762.2012.755262.
51. Nobili V, Manco M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(11-12):1553-1561. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03161.x.
52. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;48(1):119-128. doi: 10.1002/hep.22336.

Primljeno/Received: 5.2.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 1.3.2017.

Correspondance to:

Aleksandra Klisic, dr sci med.

Dom zdravlja

Trg Nikole Kovacevica 6, 81000 Podgorica, Crna Gora

Tel. i Fax: +382 20 481 999

e-mail: aleksandrklisic@gmail.com
