

Obezitenin Genotoksik Etkileri

Gülşen GÖNEY  

Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atf: Göney G. Obezitenin Genotoksik Etkileri. Türk Diyab Obez 2020;3: 279-283.

ÖZ

Obezite; tüm dünyayı etkisi altına alan, önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda, obeziteyi artıran kanser riski ile ilişkilendiren epidemiyolojik çalışmalar giderek artmaktadır. Bilimsel çalışmalar obezitenin genotoksik hasar için risk teşkil edebileceğini göstermektedir. Obezite ile ilişkili genotoksik hasar kanser hücresi çoğalmasını ve göçünü destekleyerek ve apoptozu bloke ederek kanser büyümesini teşvik edebilir. Obezitenin DNA zincir kırıklarının onarım mekanizmasını değiştirdiği ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca, obeziteyle birlikte ortaya çıkan oksidatif stres ve enflamasyonda artış DNA hasarını artırabilmekte ve DNA tamir mekanizmalarının işlevini engelleyerek DNA hasarı birikmiş hücrenin kanserli bir hücreye dönüşümü sonucu doğabilmektedir. Geçtiğimiz birkaç yılda yapılmış olan çalışmalar obezitenin genom kararlılığını etkileyebileceğini göstermiştir. Sunulan derlemede obezitenin genotoksik etkilerine yönelik bilgiler ayrıntılı şekilde anlatılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Kanser, DNA hasarı, Genotoksisite, Obezite, Obezogenler

Genotoxic Effects of Obesity

ABSTRACT

Obesity is considered as a disease, which affects the whole world. Recent years, epidemiological studies linking obesity with increased risk of cancer is steadily increasing. Studies suggest that obesity might be a risk for genotoxic damage. Obesity-associated genotoxic damage can initiator, promote cancer growth by favoring cancer cell proliferation and migration, and blocking to apoptosis. Obesity can change the repair mechanism of DNA chain breaks. In addition, the increase in oxidative stress and inflammation associated with obesity could increase DNA damage and prevent DNA functioning mechanisms, resulting in DNA damage transformation into a cancerous cell. Studies over the past few years have shown that obesity can affect genome stability. In this review article, the genotoxic effects of obesity are explained in detail.

Key Words: Cancer, DNA Damage, Genotoxicity, Obesity, Obesogens

GİRİŞ

Dünya genelinde 1975 ve 2016 yılları arasında obezite oranı üç kat artış göstermiştir. Obezitenin yaygınlaşması sadece yetişkinlerde değil çocuklarda ve gençlerde de tedavi edilmesi gereken önemli bir halk sağlığı problemi olmuştur (1). Obezite, vücut yağ doku kütlelerinde artışla karakterize edilen kronik bir hastalıktır. Obezitenin bir sonucu olarak meydana gelen lipid ve glikoz metabolizmasındaki bozuklu-

ğun, kronik inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu bilimsel çalışmalarla ortaya konulmuştur. Ayrıca obezite; kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, polikistik over sendromu, infertilite ve kanser riskinde artışa ve yaşam beklentisinde azalışa da neden olabilmektedir. (2-4). Beden kütle indeksinde (BKİ) aşırı artışın inflamasyon için karakteristik olan reaktif oksijen türleri (ROT) ve sitokinlerin artışına kaynak teşkil ettiği bilinmektedir. Belirtilen süreç genetik materyalin hasar görmesine yol açarak kanserin

ORCID: Gülşen Göney / 0000-0002-5236-1241

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Gülşen GÖNEY

Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
Tel: 0 (246) 211 0179 / 0341 • E-posta: gulsengoney@sdu.edu.tr

DOI: 10.25048/tudod.767219

Geliş tarihi / Received : 10.07.2020

Revizyon tarihi / Revision : 17.11.2020

Kabul tarihi / Accepted : 27.11.2020

oluşmasına neden olmaktadır. Aşırı kilolu ya da obez insanlarda bu durumun görülme sıklığı artış göstermektedir (5). Sunulan çalışmanın temel amacı; DNA hasar faktörü olarak obeziteyi açıklamak ve bu duruma ek olarak obezite, DNA hasarı, metabolik bozuklukların gelişimi ile kanser arasındaki ilişkiyi sunmaktır.

KİLO DEĞİŞİMİNİN DNA ÜZERİNE ETKİLERİ

Obezite ve genotoksik hasar arasındaki ilişki oldukça yeni bir araştırma konusu olup çalışmalar obeziteye sahip insanların DNA hasar birikimini ve obeziteyle ilişkili hastalıkların gelişimini rapor etmişlerdir (6,7). Vücutta kilo kaybının DNA hasarı üzerine olası etkilerinin tek hücre jel elektroforezi tekniğiyle değerlendirildiği çalışma sonuçlarına göre vücutta kilo kaybı DNA hasar seviyesinde azalışa neden olabilmektedir. (8). Ayrıca kilo kaybının oksidatif stresi ve C-reaktif protein (CRP), Tümör nekroz faktör α (TNF- α), ve interlökin 6 (İL-6) gibi enflamasyon göstergelerini azalttığı ortaya çıkartılmıştır (9). Endojen antioksidan sistemlere ek olarak antioksidan bakımından zengin bir diyetle beslenme DNA'yı koruyabilmekte ve oksidatif strese karşı hücre direncini artırabilmektedir (10,11). Meyve sebzeler bakımından zengin bir diyetle beslenmenin metabolik hastalıklar ve kanser riskini azalttığı (12) bu duruma ek olarak beslenmedeki yağın kalitesi ve miktarının DNA kararlılığı ile ilgili olduğu özellikle çoklu doymamış yağ asidi bakımından zengin beslenmenin DNA hasarında azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir (13).

OBEZİTE ve DNA HASARI

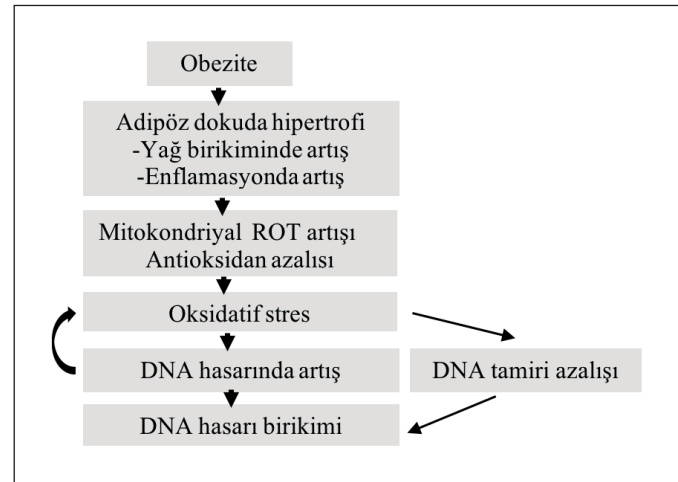
Obezitenin, genotoksik kimyasalların neden olduğu DNA çift zincir kırıklarının onarım mekanizmasını değiştirdiği bilinmektedir (14). Yapılmış olan bilimsel çalışmalar ile obeziteye sahip bireylerde DNA çift zincir kırıkları, tek zincir kırıkları, oksitlenmiş bazlar ve DNA hasarının normal kilolu kişilere göre iki kat fazla olduğu sonucu ortaya çıkarılmıştır (15,16). Obezite; DNA hasarında artış ya da DNA onarımında bozulmalara neden olabilmekte bu durumun sonucu olarak DNA hasarının hücrede birikimi enflamasyon, gen ifadesinde değişiklik ve hücre metabolizmadaki bozukluklara neden olabilmektedir (14). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda mitokondriyal DNA'da (mtDNA) genotoksik hasarda artışın olduğunu ortaya koymuştur (17,18). Obezite gelişimi sırasında yağ dokuda T lenfositler ve makrofajların birikmesi enflamatuar hücrelerde ekspres edilmiş NADPH oksidaz ve nitrik oksit 2 proteini tarafından ROT üretimini teşvik etmektedir (19-21). ROT oluşumu ise insülin, yağ asidi ile glikoz seviyesinde artış ve dolaylı olarak da enflamasyona neden olabilmektedir (22). Oksidan/antioksidan dengesindeki bozukluk DNA dahil hücre biyomolekül-

leri olumsuz etkileyebilmektedir (23). Şekil 1 de Włodarczyk ve Nowicka'dan uyarlanarak obezite ve DNA hasarı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre obezite; DNA hasarının indüklenmesine neden olan enflamasyon ve oksidatif strese ilişkili olup DNA hasarını tamirinin engellenmesi adipositlerde DNA hasarının birikimi ile sonuçlanmaktadır (14).

18-30 yaş grubu arasındaki genç yetişkinler üzerinde yapılan çalışma sonuçları BKİ ve nükleotid eksizyon tamiri (NER) kapasitesi arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir (24). Obez ve normal kilolu adölesanlara ait periferik lenfositlerin hücre kültürü ortamında DNA hasarının değerlendirilerek karşılaştırıldığı çalışma sonuçları obezite varlığının genotoksik ajanların da neden olduğu DNA çift zincir kırıkları tamir mekanizmasını değiştirebileceğini göstermiştir (25).

OBEZİTE, GENOTOKSİK HASAR ve KANSER

Kilo alımı kanserin gelişmesi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yetişkinlerde aşırı kiloluluk ve obezite birçok kanser türü (özefagus, böbrek, pankreas, gastrik kardiya, multipl miyelom, kolon, rektum, menopo-sonrası meme, endometriyum, yumurtalık ve safra kesesi) ile ilişkili bulunmuştur. Tüm kanser vakalarının %20'sini aşırı kilolu ya da obez kişiler oluşturmaktadır (26). Kanser nedeniyle hayatını kaybeden erkeklerin %11,9'u ve kadınlarda %13,1'inde obezite görülmüştür (27). Sistematik derlemelerin bir şemsiye altında toplanarak yeni bir derleme şeklinde sunulduğu çalışma sonuçlarına göre 204 meta analiz çalışması kiloluluk ve kanser arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (28). Bu duruma ek olarak kilo kaybının ise özellikle menopoz sonrası dönemde kadınlarda meme kanseri riskini azaltmakta olduğu sonucuna ulaşı-



Şekil 1: Obezite ve DNA hasarı (Kaynak 14'den uyarlanmıştır).

mıştır. Bilimsel kanıtlar meme kanseri ve kolon kanseri için fiziksel aktivitenin faydalarını ortaya koymaktadır (26). Bu nedenlerle obezite ile savaşılmaması kanserin önlenmesi bakımından da önem kazanmaktadır. Vücut yağlanması yüksek seviyedeki proenflamatuvar prostaglandin, E2, TNF- α , IL-2, IL-8, IL-10 ve monosit kemoçekici protein-1'i içeren sitokinlerle ilişkili bulunmuştur. Aktifleştirilmiş B hücresi arttırıcı nükleer faktör kappa hafif zincir kompleksinin aktivasyonu ile meydana gelen enflamasyonun kanser gelişimini tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Enflamasyon ve immünolojik değişiklikler de DNA tamir mekanizmalarını, gen fonksiyonlarını, hücre mutasyon hızlarını etkileyerek malign transformasyona ve ilerlemeye neden olabilmektedir (29,30). Şekil 2'de obezite ve kanser gelişimi arasındaki ilişki sunulmuştur (14).

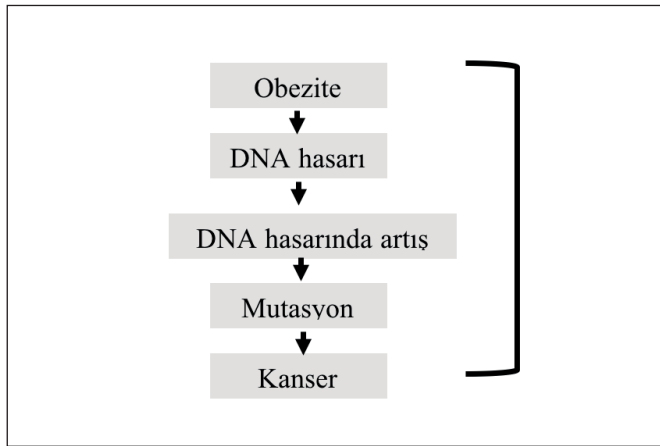
OBEZİTE ve GENOTOKSİSİTE ÜZERİNE DENEY SONUÇLARI

Son on yılda obezite ve DNA Hasarı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlayan oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır (31-33). Gama histon 2AX (γ -H2AX), DNA çift zincir kırıklarının belirlenmesinde biyogösterge olarak kullanılan fosforlanmış bir proteindir. Aşırı kilolu ya da obez çocuklarda histon 2A geni x varyantı proteininin fosforilasyonunun neden olduğu DNA hasarı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, aşırı kilolu ya da obez çocuklarda kontrol grubuna göre DNA hasarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu ortaya çıkartılmıştır. (34). İnsan lenfositleri üzerinde yapılan çalışma sonuçları normal kilolu kişilerle karşılaştırıldığında obeziteye sahip kişilerde mitomisin C indüklenmiş DNA hasarının daha fazla olduğunu göstermiştir (35). Genotoksosite testleri ile obez bireylerde DNA hasarının normal kilolu bireylerdeki olası DNA hasarı ile karşılaştırıldığı ve

istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunduğu çok sayıda çalışma bilimsel literatürde yer bulmaktadır (6, 33, 34, 36). Włodarczyk ve ark. 114 kişi üzerinde yaptığı çalışmada obez bireylerde DNA hasarının normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında iki kat fazla olduğunu istatistiksel anlamlılık düzeyi ile ($p < 0.001$) ortaya koymuştur (6). Gandhi ve Kaur obez bireylerde DNA hasarını son yıllarda oldukça yaygın olarak kullanılan önemli bir genotoksosite deneyi olan Comet deneyi ile analiz etmişlerdir. Deney sonucunda obez bireylerde DNA hasar sıklığını 77.77 ± 1.12 , hasar indeksini 47.34 ± 0.79 ve DNA göç miktarını 29.14 ± 0.93 μ m olarak ortaya çıkarmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DNA hasarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p < 0.001$) gösterilmiştir (31). Dönmez-Altuntaş ve ark. obez bireylerde olası genotoksik hasarı sitokinezin durdurulduğu mikroçekirdek deneyi ile araştırmışlardır. Çalışma sonuçları obez bireylerde DNA hasarında artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca DNA hasarı ve beden kütle indeksi (BKİ) artışı ile DNA hasarı artışı arasında pozitif bir korelasyon olduğu sonucuna ulaşmışlardır (37). Bu çalışmayı destekleyen bir başka araştırma Cerdá ve ark. tarafından yapılmış olup benzer şekilde BKİ ve DNA hasarı arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (38). Zaki ve ark. Comet deneyi ile 172 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada obez kadınlarda daha yüksek DNA hasarı olduğunu ortaya çıkarmışlardır (33). Obezite ve DNA hasarı arasında pozitif ilişkinin ortaya konulduğu çok sayıda çalışma olmasına karşı Setayesh ve ark. (2018) ve Milić ve ark. çalışma sonuçlarına göre vücut ağırlığında artış ve DNA hasarı arasında zayıf bir ilişki olduğu belirtilmiştir (22,39).

SONUÇ

Obezitenin insan sağlığı için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle obeziteye tedavi edilmesi gereken bir hastalık olduğu düşünülerek yaklaşılmaktadır. Bilimsel literatürdeki yeni çalışmalar obezitenin genetik yapıda malign transformasyona neden olarak insan sağlığını tehdit edici bir başka hastalık olan kanserin gelişimine neden olabileceği sonucunu ortaya çıkarmıştır. Obezite ve genotoksik hasar ilişkisi üzerine değerlendirme yapıldığında; obezitenin DNA tamir mekanizmalarında ve gen ifadesinde değişiklik yapabildiği ve kanser riskini artırabileceği deneylerle gösterilmiştir. Geçtiğimiz on yılda obezite ve genotoksik hasar arasındaki ilişkiyi araştıran oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır (26-31). Tüm γ -H2AX deneylerinde vücut ağırlığında artış ve çift zincir kırıkları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Somatik hücreler ya da sperm hücreleri üzerinde yapılmış 24 çalışmada BKİ artışı ve DNA hasarı artışı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu gösterilmekteyken 22 çalışmada ilişki olmadığı ya da negatif ilişki olduğu rapor edilmiştir (22). Son yıllarda yapılmış



Şekil 2: Obezite, indüklenmiş DNA hasarı ve kanser gelişimi (Kaynak 14'den uyarlanmıştır).

olan epidemiyolojik çalışmalar obezitenin genom kararlılığı üzerinde etkilere neden olabileceği yönündedir (28). Bu duruma ek olarak obez bireylerde DNA hasarının kanseri başlatıcı, geliştirici özelliği olabileceğine de dikkat çekilmiştir (40). DNA hasarının başta kanser olmak üzere pek çok hastalığın etiolojisinde rol aldığı bilinmektedir. Kanser oluşumunu tetikleyici özelliği nedeniyle de obezite ile savaşılması gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı

Yayın için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması

Yazar, hiçbir çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

Finansal Destek

Araştırmada hiçbir bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

Yazarın Makaleye Katkı Beyanı

Makale tasarımı, literatür taraması, makale yazımı ve dergi yazım kurallarına uygun şekilde düzenlenerek gönderilmesi: **Gülşen Göney**.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. (2020). Health Topics Obesity 2020. (Accessed May 2020, <https://www.who.int/topics/obesity/en/>. Updated May 12, 2020.)
- Mallory Leung YM, Pollack LM, Colditz GA, Chang S. Life years lost and lifetime health care expenditures associated with diabetes in the U.S. National Health Interview Survey, 1997-2000. *Diabetes Care*. 2015;38:460-468.
- Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, Wahnefried WD, Burger RA, Chlebowski RT, et al. American society of clinical oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3568-3574.
- Scherer PE, Hill JA. Obesity, diabetes, and cardiovascular diseases: A compendium. *Circ Res*. 2016;118:1703-1705.
- Lee SC, Chan JC. Evidence for DNA damage as a biological link between diabetes and cancer. *Chin Med J*. 2015;128(11): 1543.
- Włodarczyk M, Jablonowska-Lietz B, Olejarz W, Nowicka G. Anthropometric and dietary factors as predictors of DNA damage in obese women. *Nutrients*. 2018;10:578.
- Zaki M, Basha W, El-Bassyouni HT, El-Toukhy S, Hussein T. Evaluation of DNA damage profile in obese women and its association to risk of metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and recurrent preeclampsia. *Genes Dis*. 2018;5:367-373.
- Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:1539-1548.
- Puglisi MJ, Fernandez ML. Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and adiponectin by diet, exercise, and weight loss. *J Nutr*. 2008;138:2293-2296.
- Riso P, Pinder A, Santangelo A, Porrini M. Does tomato consumption effectively increase the resistance of lymphocyte DNA to oxidative damage? *Am J Clin Nutr*. 1999;69:712-718.
- Nemzer B, Chang T, Xie Z, Pietrzowski Z, Reyes T, Ou B. Decrease of free radical concentrations in humans following consumption of a high antioxidant capacity natural product. *Food Sci Nutr*. 2014;2: 647-654.
- Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, Pischon T, Ferrari P, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: The prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control*. 2006;17:957-969.
- Mullner E, Brath H, Pleifer S, Schiermayr C, Baierl A, et al. Vegetables and PUFA-rich plant oil reduce DNA strand breaks in individuals with type 2 diabetes. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57:328-338.
- Włodarczyk M, Nowicka G. Obesity, DNA damage, and development of obesity-related diseases. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(5):1146.
- Bukhari SA, Rajoka MI, Ibrahim Z, Jalal F, Rana SM, Nagra SA. Oxidative stress elevated DNA damage and homocysteine level in normal pregnant women in a segment of Pakistani population. *Mol Biol Rep*. 2011;38:2703-2710.
- Sancar A. Excision repair in mammalian cells. *J Biol Chem*. 1995;270:15915-15918.
- Yuzefovych LV, Musiyenko SI, Wilson GL, Rachek LI. Mitochondrial DNA damage and dysfunction, and oxidative stress are associated with endoplasmic reticulum stress, protein degradation and apoptosis in high fat diet-induced insulin resistance mice. *PLoS ONE*. 2013;8:e54059.
- Pazmandi K, Agod Z, Kumar BV, Szabo A, Fekete T, Sogor V, Veres A, Boldogh I, Rajnavolgyi E, Lanyi A, Bacsi A. Oxidative modification enhances the immunostimulatory effects of extracellular mitochondrial DNA on plasmacytoid dendritic cells. *Free Radic Biol Med*. 2014;77:281-290.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796-1808.
- Gao CL, Zhu C, Zhao YP, Chen XH, Ji CB, et al. Mitochondrial dysfunction is induced by high levels of glucose and free fatty acids in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Cell Endocrinol*. 2010;320:25-33.
- Heo JW, No MH, Park DH, Kang JH, et al. Effects of exercise on obesity-induced mitochondrial dysfunction in skeletal muscle. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2017;21:567-577.
- Setayesh T, Nersesyan A, Mišik M, Ferk F, Sabine Langie S, et al. Impact of obesity and overweight on DNA stability: Few facts and many hypotheses. *Mutat Res Rev Mutat*. 2018;777: 64-91.

23. Andreassi MG, Barale R, Iozzo P, Picano E. The association of micronucleus frequency with obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Mutagenesis*. 2011;26:77-83.
24. Tyson J, Spiers A, Caple F, Hesketh JE. Effects of age, body mass index and genotype on nucleotide excision repair in healthy adults. *P Nutr Soc*. 2006;114.
25. Azzarà A, Pirillo C, et al. Different repair kinetic of DSBs induced by mitomycin C in peripheral lymphocytes of obese and normal weight adolescents. *Mutat Res Fund Mol M*. 2016; 789:9-14.
26. Wolin KY, Carson K, et al. Obesity and cancer. *The oncologist*, 2010;15(6):556.
27. Avgerinos KI, Spyrou N, et al. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121-135.
28. Kyrgiou M, Kalliala I, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: Umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017;28:356:j477.
29. Chen J. Multiple signal pathways in obesity-associated cancer. *Obes Rev*. 2011;12:1063-1070.
30. Harvey AE, Lashinger LM, et al. The growing challenge of obesity and cancer: An inflammatory issue. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1229:45-52.
31. Gandhi G, Kaur G. Assessment of DNA damage in obese individuals. *Res J Biol*. 2012;2(2):37-44.
32. Setayesh T, Nersesyan A, et al. Impact of obesity and overweight on DNA stability: Few facts and many hypotheses. *Mutat Res Rev Mutat*. 2018;777:64-91.
33. Zaki ME, El-Bassyouni HT, et al. Body image, anxiety, depression and DNA damage in obese egyptian women. *Middle East J Med Genet*. 2019;8(1):42.
34. Tomasello B, Malfa G, et al. DNA damage in normal-weight obese syndrome measured by Comet assay. *Mediterr J Nutr Metab*. 2011;2:99-104.
35. Scarpato R, Verola C, et al. Nuclear damage in peripheral lymphocytes of obese and overweight Italian children as evaluated by the gamma-H2AX focus assay and micronucleus test. *FASEB J*. 2011;25:685-693.
36. Dupont C, Faure C, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *J androl*. 2013;15(5):622-625.
37. Dönmez-Altuntas H, Sahin F, et al. Evaluation of chromosomal damage, cytostasis, cytotoxicity, oxidative DNA damage and their association with body-mass index in obese subjects. *Mutat Res Gen Tox En*. 2014;771:30-36.
38. Cerdá, C, Sánchez C, et al. Oxidative stress and DNA damage in obesity-related tumorigenesis. In *oxidative stress and inflammation in non-communicable diseases-molecular mechanisms and perspectives in therapeutics*. Springer Cham. 2014;5-17.
39. Milić M, Kišan M, et al. Level of primary DNA damage in the early stage of metabolic syndrome. *Mutat Res Gen Tox En*. 2013;758(1-2):1-5.
40. Usman M, Volpi EV. DNA damage in obesity: Initiator, promoter and predictor of cancer. *Mutat Res Rev in Mutat Res*. 2018;778:23-37.

