

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Tijana S. Durmić

**Klinički i sudskomedicinski značaj analize  
povezanosti polimorfizama *ACE* i *ACTN3*  
gena sa parametrima srčane morfologije i  
funkcije nakon dugotrajnog i intenzivnog  
opterećenja kardiovaskularnog sistema**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE**

Tijana S. Durmić

**Clinical and medico-legal significance of  
the association between polymorphisms  
in *ACE* and *ACTN3* genes and parameters  
of heart morphology and function after  
prolonged and intensive cardiovascular  
load**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2018

## PODACI O MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE

### MENTORI

**dr Oliver Stojković**, vanredni profesor  
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

**dr Zoran Mihailović**, vanredni profesor  
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

**dr Marija Zdravković**, viši naučni saradnik, klinički asistent  
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

### ČLANOVI KOMISIJE

**dr Goran Milašinović**, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

**dr Tatjana Atanasijević**, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

**dr Vladimir Jakovljević**, redovni profesor  
Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka

Datum odbrane: \_\_\_\_\_ 2018. godine

## ZAHVALNICA

Najsrdalnije se zahvaljujem svojim mentorima, prof. dr Oliveru Stojkoviću, prof. dr Zoranu Mihailoviću i višem naučnom saradniku klin. asist. dr Mariji Zdravković, na ukazanom poverenju i nesebičnoj pomoći u toku studija i izrade ove doktorske disertacije.

Posebno se zahvaljujem gospodinu Goranu Bojoviću, dr Tamari Gavrilović i svim zaposlenima u Zavodu za sport i medicinu sporta Republike Srbije koji su mi svojom nesebičnom stručnom, tehničkom i ljudskom podrškom otvorili vrata svoje ustanove i dali osnovu za moje istraživanje.

Veliku zahvalnost dugujem i svojim kolegama iz Instituta za sudsku medicinu i DNK laboratorije Instituta za sudsku medicinu na nesebičnom razumevanju, svim savetima, zajedničkom radu i uspešnoj saradnji.

Posebno se zahvaljujem i svim članovima Katedre za medicinsku fiziologiju, koji su me, ne samo kroz osnovne studije, već i tokom doktorskih studija mudro vodili kroz nauku i praksu, neprestano šireći moje naučne i stručne vidike.

Posebno se zahvaljujem doc. dr Marini Đelić koja me je uvela u svet medicine i nauke i imala strpljenja za mene i sva moja pitanja od osnova fiziologije pa do poslednje stranice ove teze.

Veliku zahvalnost dugujem i Nikoli Atanasijeviću na zajedničkom radu i svesrdnoj pomoći koju sam imala tokom izrade doktorske teze.

Veliko hvala svim mojim prijateljima koji su bili uz mene u različitim fazama i situacijama i činili moj život zabavnijim i ispunjenijim. Mom Aleksandru, čija je blizina i podrška, uvek i u svemu, bila moj oslonac i stabilnost proteklih godina.

Ipak, najveću zahvalnost dugujem svojim roditeljima, Slobodanu i Evi, i svom bratu Strahinji, čija podrška mi je uvek davala snagu da kroz život koračam hrabro, neprestano me podsećajući da ja to „mogu“.

Tijana Durmić

**Klinički i sudskomedicinski značaj analize povezanosti polimorfizama *ACE* i *ACTN3* gena sa parametrima srčane morfologije i funkcije nakon dugotrajnog i intenzivnog opterećenja kardiovaskularnog sistema**

**SAŽETAK**

**Uvod.** Intenzivna i kontinuirana fizička aktivnost, karakteristična za vrhunske sportiste, dovodi do adaptivnih promena kardiovaskularnog sistema (KVS), čija magnituda može zavisiti i od genetičke predispozicije.

**Cilj** istraživanja je bio da se utvrdi klinički i sudskomedicinski značaj povezanosti polimorfizama *ACE* i *ACTN3* gena sa parametrima srčane morfologije i funkcije nakon dugotrajnog i intenzivnog fizičkog opterećenja kod vrhunskih sportista koji se bave različitim vrstama fizičke aktivnosti.

**Materijal i metode.** Vrhunski sportisti podeljeni su u tri grupe: sportovi tipa snage, izdržljivosti i mešoviti sportovi. Nakon antropometrijskih merenja, fizikalnog i ultrazvučnog pregleda srca, sportisti su bili izloženi testu fizičkog opterećenja. Kontrolnu grupu činile su osobe sličnog uzrasta, sedentarnog načina života, umrle nasilnom smrću. U obe grupe ispitanika sprovedena je analiza funkcionalnih genskih polimorfizama u genima *ACE* i *ACTN3*.

**Rezultati.** Tip sporta značajno utiče ne samo na antropometrijske karakteristike sportiste, već i na obim i specifičnost ispitivanih adaptivnih promena kardiovaskularnog sistema. Sportisti iz mešovite grupe sportova su pokazali najbolju radnu efikasnost srca. Multivarijantna analiza (PCA) je pokazala da kod muških sportista tip sporta, ali ne i genska predispozicija, utiče na koadaptiranost kompleksnih osobina, dok je kod sportistkinja uočen i značajan efekat interakcije genotipa i tipa predominantne fizičke aktivnosti na ispitivane parametre kardiovaskularne adaptacije.

**Zaključak.** Efekat genotipa, tipa sporta i njihove interakcije na uočenu varijabilnost u morfo-funkcionalnim adaptivnim promenama KVS kod vrhunskih sportista može poslužiti za bolje razumevanje kliničkog fenomena sportskog srca i sindroma iznenadne srčane smrti sportista.

**Ključne reči:** vrhunski sportisti, fizička aktivnost, polimorfizmi *ACE* i *ACTN3* gena, sportsko srce

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Fiziologija, Genetika, Sudska medicina

**Clinical and medico-legal significance of the association between polymorphisms in  
*ACE* and *ACTN3* genes and parameters of heart morphology and function after  
prolonged and intensive cardiovascular load**

**ABSTRACT**

**Introduction.** Intensive and continuous physical activity, characteristic for elite athletes, leads to adaptive changes in the cardiovascular system whose magnitude can also depend on the genetic predisposition.

**The aim** of this study was to determine clinical and medico-legal significance of association between polymorphisms in *ACE* and *ACTN3* genes and parameters of heart morphology and function after prolonged and intensive cardiovascular load in elite athletes involved in different types of sports.

**Material and methods.** Athletes were divided into three groups: sprint/power; endurance and mixed sports. After anthropometric measurements, physical examination and echocardiographic evaluation, they were exposed to the cardiopulmonary exercise testing. Control group consisted of similar age, sedentary individuals, who died violently. Both groups were analysed for functional variant alleles in *ACE* and *ACTN3* genes.

**Results.** Type of sport significantly affects not only on anthropometric characteristics, but also on the extent and specificity of examined adaptive cardiovascular changes. Athletes from a mixed sports have the most prominent heart work effectiveness. Multivariate statistical analysis (PCA) showed that, in males, predominant type of sport, but not the genetic predisposition, have the influence on the coadaptation of the complex traits, while, in females, analysed polymorphisms in interaction with the type of sport are significantly associated with the examined cardiovascular adaptive changes.

**Conclusions.** Effects of genotype, predominant type of sport and its interactions on morpho-functional adaptive cardiovascular changes could use in better understanding of not only „athlete’s heart“, as a clinical phenomenon, but also of sudden cardiac death in elite athletes.

**Keywords:** elite athletes, physical activity, *ACE* and *ACTN3* gene polymorphisms, athlete's heart

**Scientific field:** Medicine

**Scientific subfield:** Physiology, Genetics, Forensic medicine



## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1-1. ADAPTIVNI ODGOVOR KARDIOVASKULARNOG SISTEMA NA FIZIČKU AKTIVNOST .....	2
1-1.1. <i>Adaptivni odgovor vaskularnog sistema na fizičku aktivnost</i> .....	2
1-1.1.1. Specifičnost akutnog i hroničnog odgovora vaskularnog sistema na fizičku aktivnost.....	5
1-1.1.2. Maksimalna potrošnja kiseonika - parametar kardiovaskularne sposobnosti sportista .....	8
1-1.1.3. Uticaj vrste sporta na adaptivni odgovor maksimalne potrošnje kiseonika.....	9
1-1.2. <i>Adaptivne promene srčanog mišića</i> .....	10
1-1.2.1. Sportsko srce - definicija, fiziološke karakteristike, mehanizam nastanka.....	10
1-1.2.2. Uticaj vrste sporta na adaptivni odgovor srčanog mišića.....	14
1-2. GENETIČKA PREDISPOZICIJA ZA VRHUNSKE REZULTATE U SPORTU .....	15
1-2.1. <i>Uticaj genetike na kardiovaskularnu sposobnost sportista</i> .....	16
1-2.2. <i>Angiotenzin konvertujući enzim (ACE)</i> .....	16
1-2.2.1. ACE gen i njegovi polimorfizmi.....	17
1-2.3. <i>Polimorfizam ACTN3 gena</i> .....	19
1-3. SUDSKOMEDICINSKI ZNAČAJ PROMENA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA.....	21
1-3.1. <i>Iznenadna srčana smrt u sportu - definicija, obim problema i epidemiologija</i> .....	21
1-3.2. <i>Uzroci iznenadne srčane smrti sportista</i> .....	22
1-3.3. <i>Sudskomedicinski značaj skrininga kardiovaskularnih sposobnosti sportista u prevenciji iznenadne srčane smrti</i> .....	24
1-3.4. <i>Obdukcione karakteristike sportskog srca</i> .....	25
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>28</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>29</b>
3-1. DIZAJN STUDIJE.....	29
3-2. SELEKCIJA ISPITANIKA .....	29
3-3. PRIPREMA ISPITANIKA ZA TESTIRANJE.....	31
3-4. ANTROPOMETRIJSKA MERENJA I FIZIKALNI PREGLED.....	31
3-4.1. <i>Antropometrijska merenja</i> .....	31
3-4.2. <i>Fizikalni pregled</i> .....	33
3-4.3. <i>Procedura merenja krvnog pritiska</i> .....	33
3-4.4. <i>Protokol elektrokardiografskog pregleda</i> .....	33
3-5. PROTOKOL ERGOSPIROMETRIJSKOG TESTIRANJA.....	34
3-5.1. <i>Protokol ergospirometrijskog testiranja na tredmilu</i> .....	35

3-5.2. Protokol ergospirometrijskog testiranja na ergobiciklu.....	36
3-6. PROTOKOL ULTRAZVUČNOG PREGLEDA SRCA .....	37
3-7. PROTOKOL SUDSKOMEDICINSKE OBDUKCIJE.....	38
3-7.1. Obdukcija srca.....	38
3-8. GENOTIPIZACIJA I/D POLIMORFIZMA ACE GENA I R577X POLIMORFIZMA U ACTN3 GENU.....	39
3-8.1. Real Time PCR genotipizacija.....	40
3-8.1.1. Genotipizacija HRM metodom .....	40
3-9. STATISTIČKA ANALIZA REZULTATA.....	41
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>43</b>
4-1. OPŠTE I KARAKTERISTIKE TELESNOG SASTAVA KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA I KONTROLNE GRUPE .....	43
4-2. REZULTATI FUNKCIONALNIH ISPITIVANJA KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA.....	46
4-3. ELEKTROKARDIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA.....	53
4-4. REZULTATI ULTRAZVUČNOG PREGLEDA SRCA KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA I OBDUKCIJSKE KARAKTERISTIKE SRCA KONTROLNE GRUPE.....	56
4-5. REZULTATI ISPITIVANJA POLIMORFIZAMA ACE I ACTN3 GENA KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA I KONTROLNE GRUPE .....	66
4-6. REZULTATI ISPITIVANJA POVEZANOSTI POLIMORFIZAMA ACE I ACTN3 GENA SA PARAMETRIMA ADAPTACIJE KARDIOVASKULARNOG SISTEMA NA FIZIČKO OPTEREĆENJE KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA .....	75
4-7. REZULTATI ANALIZE GLAVNIH KOMPONENTI (PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS) NA PARAMETRIMA ADAPTACIJE KARDIOVASKULARNOG SISTEMA NA FIZIČKO OPTEREĆENJE KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA .....	94
<b>5. DISKUSIJA .....</b>	<b>99</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>127</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>129</b>

## 1. UVOD

Dobro je poznato da kontinuirano bavljenje fizičkom aktivnošću umerenog intenziteta, predstavlja nezavisan faktor smanjenja ukupnog i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Štaviše, sedentarni način života povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti, čak je i u nekoliko velikih studija opisan uticaj nedovoljne fizičke aktivnosti i na pojavu malignih oboljenja, anksio-depresivnih sindroma i osteoporoze (Löllgen i sar., 2009). Za muškarce srednjih godina koji se svakodnevno bave sportom rizik od oboljevanja od kardiovaskularnih oboljenja je za 22-35% niži u poređenu sa osobama koje nisu fizički aktivne, a opšti mortalitet je čak za 35% niži (Nocon i sar., 2008).

U svakodnevnom govoru pod pojmom „fizička aktivnost“ podrazumeva se niz srodnih pojmova: sport, fizičko vaspitanje, fizička kultura... Međutim, definicija fizičke aktivnosti podrazumeva svaku rekreativnu ili aktivnost takmičarskog karaktera, u čijoj su osnovi pokreti i promena položaja tela, sa ciljem da se postigne rezultat koji zavisi isključivo od lične sposobnosti izvođača (Mijailović i sar., 2009).

Sa druge strane, pod pojmom sport podrazumeva se organizovano (amatersko ili profesionalno) i najčešće takmičarsko bavljenje fizičkom aktivnošću. Termin „fizički trening“ podrazumeva sistematsku fizičku aktivnost na nivou većem od uobičajenih aktivnosti (Hadži-Pešić, 2011).

Iako su još stari Latini imali izreku „*mens sana in corpore sano*“, i isticali važnost bavljenja fizičkim treningom, Hipokrat je u svojim delima prvi izrazio svoje mišljenje da previše intenzivan fizički trening može biti štetan za “srce i ostale organe”. Prva žrtva iznenadne srčane smrti nakon akutnog izlaganja intenzivnom fizičkom naporu bio je Atinjanin Filipides, 490. godine p.n.e., koji je pao mrtav nakon pretrčanih 40 km od polja Maraton, da bi doneo vest o pobedi Atinjana nad Persijancima (Kujala, 2005). Takođe, u IX veku je američki lekar Jakob Mendez da Kosta opisao pojam „vojničko srce“, sindrom koji podrazumeva tegobe u vidu tahikardija, aritmija i vrtoglavice, koje su se javljale kod vojnika učesnika američkog civilnog rata zbog izlaganja dugotrajnom, intenzivnom fizičkom naporu.

U današnje vreme su znanja u naučnoj i stručnoj oblasti sportske medicine veoma raznovrsna i podrazumevaju istraživanje ne samo adaptacije\*<sup>1</sup>, već i rizika koje sa sobom nosi bavljenje intenzivnom i kontinuiranom fizičkom aktivnošću u različitim sportovima i na različitim nivoima utreniranosti. Naime, iznenadna srčana smrt sportista je i dalje u fokusu brojnih studija, s obzirom da je problem koji uz sva postojeća znanja ne prestaje da bude aktuelan.

## **1-1. ADAPTIVNI ODGOVOR KARDIOVASKULARNOG SISTEMA NA FIZIČKU AKTIVNOST**

Tokom više od dve decenije postoji ekspanzija istraživanja koja se tiču pozitivnih efekata fizičke aktivnosti na ceo organizam, a naročito na kardiovaskularni, osteomuskularni, respiratorni, nervni, endokrini, metabolički i hematopoezni sistem. U ovom radu biće reči o kardiovaskularnoj adaptaciji na dugotrajnu i intenzivnu fizičku aktivnost i njenoj povezanosti sa polimorfizmima *ACE* i *ACTN3* gena, kao i značaju ove adaptacije sa sudskomedicinskog aspekta.

### **1-1.1. Adaptivni odgovor vaskularnog sistema na fizičku aktivnost**

Za vreme fizičke aktivnosti dolazi do niza promena koje su značajne u kontroli cirkulacije. Pre svega u toku teškog mišićnog rada javlja se potreba za povećanjem protoka krvi u aktivnoj muskulaturi. To povećanje protoka se jednim delom može objasniti lokalnim širenjem krvnih sudova u samom mišiću (vazodilatacijom) zbog povećanog metabolizma mišićnih ćelija.

Naime, povećanje metaboličke aktivnosti tkiva, dovodi do stvaranja velikog broja vazodilatacijskih supstanci u tkivu (adenozin, histamin, ili joni vodonika koji nastaju kao produkt mlečne kiseline tokom fizičke aktivnosti), koje difunduju do prekapilarnih sfinktera

---

<sup>1</sup> Termin „adaptacija“ u biologiji i genetici predstavlja osobinu koja je proizvod višegeneracijskog delovanja prirodne selekcije na genetičku varijabilnost prisutnu u nekoj populaciji. U ovoj disertaciji će, međutim, ovaj termin biti korišćen u tradicionalnijem značenju prilagođavanja jedinke na nametnute uslove spoljašnje sredine.

i arteriola uzrokujući njihovo širenje. Sa druge strane, aktivacijom mišićnog tkiva, ćelije brzo istroše hranljive supstance iz intersticijske tečnosti, što, takođe, dovodi do oslobađanja vazodilatacijskih supstanci i posledičnog povećanja protoka krvi.

Kontrola cirkulacije drugim delom nastaje i zbog istovremenog povećanja arterijskog krvnog pritiska koje nastaje kao posledica simpatičke stimulacije celokupne cirkulacije tokom fizičkog napora.

Naime, izlaganje fizičkom radu dovodi do kontrakcije (konstrikcije) gotovo svih arteriola u sistemske cirkulaciji, što dovodi do povećanja perifernog otpora protoku krvi i povećanja arterijskog krvnog pritiska. Takođe, snažna konstrikcija vena dovodi do preraspodele krvi iz velikih krvnih sudova prema srcu, što dovodi do povećanja ukupne zapremine krvi koja se u njemu nalazi. Momenat mobilizacije krvi u srce povećava snagu njegove kontrakcije i povećava ukupnu zapreminu krvi koju srce ispumpa u jedinici vremena - minutni volumen srca. Konačno, srčana aktivnost se pojačava i njegovom direktnom stimulacijom putem autonomnog nervnog sistema. Imajući prethodno navedene činjenice u vidu posebno se ističe važnost regulacije arterijskog pritiska u toku fizičkog napora.

Kada je u pitanju odgovor vaskularnog sistema na jednokratno fizičko opterećenje, dobro je poznato da prilikom maksimalnog fizičkog opterećenja hemodinamski odgovor je takav da se uglavnom zapaža porast sistolnog arterijskog pritiska (obično na 160 - 200 mm Hg), dok su promene u dijastolnom pritisku neznatne (Perrea i sar., 2014).

U savremenoj literaturi, najbolje proučen refleksni mehanizam za održavanje normalnog arterijskog pritiska prilikom akutnog izlaganja fizičkom naporu predstavlja arterijski baroreceptorski kontrolni sistem - baroreceptorski refleks. Naime, baroreceptori predstavljaju razgranate nervne završetke koji se nalaze u zidovima arterijskih krvnih sudova, a koji bivaju stimulisani istezanjem. Ovi receptori reaguju na promene arterijskog pritiska, šaljući impulse u centar u produženoj moždini (*nucleus tractus solitarii*), odakle sekundarni impulsi dovode do vazodilatacije vena i arteriola u perifernoj cirkulaciji i promene srčane frekvencije i snage kontrakcije, što se ogleda u promeni minutnog volumena srca (Guyton, 2017).

Kod sportista, kao rezultat adaptacionih mehanizama, udarni volumen se povećava na prosečnih 90 ml. Isto tako, potrebe u minutnom volumenu u bazalnim uslovima nisu

bitnije promenjene, te srce uspeva da održi povećan minutni volumen nižom frekvencijom, od oko 50-55/min (Ilić, 2017). Porast minutnog volumena srca tokom napora u većoj meri je uslovljen povećanjem srčane frekvencije, a u manjoj meri porastom udarnog volumena srca. Naime, tokom napora, zbog povećanih zahteva za kiseonikom, dolazi do povećanja cirkulacije u angažovanim mišićima na račun cirkulacije u drugim organima (Guyton, 2017).

Naravno, ne treba zaboraviti i na ulogu posebnih oblika nervne kontrole arterijskog pritiska. Prethodno pomenuta stimulacija simpatičkog vazokonstriktorskog sistema tokom fizičke aktivnosti između ostalog dovodi i do povećanja tonusa abdominalne muskulature, što dovodi do kompresije venskih rezervoara u abdomenu i dodatne redistribucije krvi u srce. Takođe, kontrakcija skeletne muskulature u toku mišićnog rada dovodi do kompresije krvnih sudova u celom organizmu, što dovodi do preraspodele krvi iz perifernih krvnih sudova ka srcu i plućima (Hadži-Pešić, 2000).

Prethodno navedene činjenice ističu da odgovor organizma na fizičko opterećenje podrazumeva aktivaciju niza regulatornih mehanizama, koji dovode do trajnih adaptivnih promena, a koje značajno variraju u odnosu na tip fizičke aktivnosti.

Najpre dolazi do klinički značajnog sniženja arterijskog krvnog pritiska kao rezultat aerobnog i progresivnog treninga snage. Literaturni podaci ukazuju na činjenicu da samo 2 mmHg sniženja prosečnog sistolnog krvnog pritiska u miru u opštoj populaciji može smanjiti mortalitet od koronarne bolesti srca i moždanog udara za 6% i ostalih uzroka za 10% (Lewington i sar., 2002).

Naime, meta-analiza koju su sprovedli Cornelissen i saradnici obuhvatila je podatke iz 72 studije, sa gotovo 4000 ispitanika (muškaraca i žena starosti 21-83 godine) podeljenih u 3 grupe: osobe sa hipertenzijom, prehipertenzivne i normotenzivne osobe. Program treninga koji je uključivao dinamičke vežbe izdržljivosti (uglavnom hodanje, džoging, trčanje i vožnju bicikla), u svim kategorijama ispitanika doveo je do sniženja sistolnog krvnog pritiska od 2 do 5 mm Hg (2-4%) i 2 do 3 mm Hg (2-3%) dijastolnog krvnog pritiska u miru (Cornelissen i sar., 2005).

Sa druge strane, ista meta-analiza evaluirala je 9 randomiziranih kontrolisanih istraživanja različitih grupa vežbača koji su bili izloženi progresivnim treninzima snage

pokazala je statistički značajno sniženje od 3,1 mm Hg dijastolnog krvnog pritiska u miru i tendenciju ka sniženju sistolnog krvnog pritiska od 3,1 mm Hg (Cornelissen i sar., 2005).

Sa druge strane, dugotrajni efekti intenzivne i kontinuirane fizičke aktivnosti se ogledaju u promeni balansa autonomnog nervnog sistema. Naime, u fazi mirovanja kod sportista dolazi do smanjenja simpatičke i povećane parasimpatičke aktivnosti. Smanjeno je ekcesivno izlučivanje kateholamina u bilo kom stresu. Smanjeno je stvaranje aritmogenog cikličnog AMP. Povećana je električna stabilnost miokarda, a u zavisnosti od intenziteta fizičke aktivnosti dolazi i do promena osovine sistema renin-angiotenzin-aldosteron (Hadži-Pešić, 2000).

Pokazano je i da fizička aktivnost smanjuje vaskularni oksidativni stres preko povećane aktivnosti endotelne azotoksid sintetaze i ekstracelularne superoksid dismutaze, koji ispoljavaju povoljne vaskularne efekte. Oslobođaju se važne vazodilatatorne supstance kao što su prostaciklin (PGI<sub>2</sub>), endotelijum hiperpolarizacioni faktor (EDHF) i azotoksid (Hadži-Pešić, 2000).

Pored ovih vazodilatatornih efekata fizičke aktivnosti, prvenstveno u mikrocirkulaciji aktivnih mišića i miokardu, popravljja se funkcija endotela i u očuvanju permabilnosti krvnog suda, hemostazi, adheziji leukocita i antiinflamatornim reakcijama.

#### ***1-1.1.1. Specifičnost akutnog i hroničnog odgovora vaskularnog sistema na fizičku aktivnost***

Odgovor organizma na jednokratno višeminutno fizičko opterećenje prolazi kroz tri perioda:

1. tranzitorni period (faza uvođenja u rad)
2. period stabilnih uslova i
3. period oporavka.

Tranzitorni period karakterišu dve faze - faza startne reakcije i faza primarne (relativne) stabilizacije. Fazu startne reakcije karakteriše promptno povećanje svih parametara kardiovaskularnog sistema (srčane frekvencije, udarnog volumena i arterijskog krvnog pritiska), koje nastaju kao posledica promena u neurovegetativnoj regulaciji.

Naime, neposredno nakon uvođenja organizma u fizičku aktivnost dolazi do porasta tonusa simpatikusa i smanjenja tonusa parasimpatikusa, što dovodi do povećane kontraktilnosti srčanog mišića i venske vazokonstrukcije, koji posledično dovode do povećanja udarnog volumena srca. Karakteristika ove faze je i povećanje minutnog volumena srca, koji uglavnom nastaje zahvaljujući povećanju udarnog volumena srca, dok se sa nastavkom fizičke aktivnosti povećan minutni volumen održava zahvaljujući povećanju srčane frekvencije. Nakon ove faze, sledi faza primarne (relativne) stabilizacije koja nastupa već nakon minut-dva posle startne reakcije, kada dolazi do stabilizacije kardiovaskularnih parametara na višem nivou u odnosu na bazalne vrednosti uz manje ili veće oscilacije (Levine, 2001).

Svi prethodno pomenuti parametri se zatim održavaju u ovom postignutom stabilnom stanju, što predstavlja glavnu odliku perioda stabilnih uslova. Fazu oporavka karakteriše snižavanje parametara kardiovaskularnog sistema do nivoa početnih vrednosti, ali uz "otplatu" metaboličkih dugova koji nastaju tokom fizičke aktivnosti, što ovu fazu čini posebno značajnom sa aspekta trajnih adaptivnih promena na intenzivnu i kontinuiranu fizičku aktivnost (Hadži-Pešić, 2000).

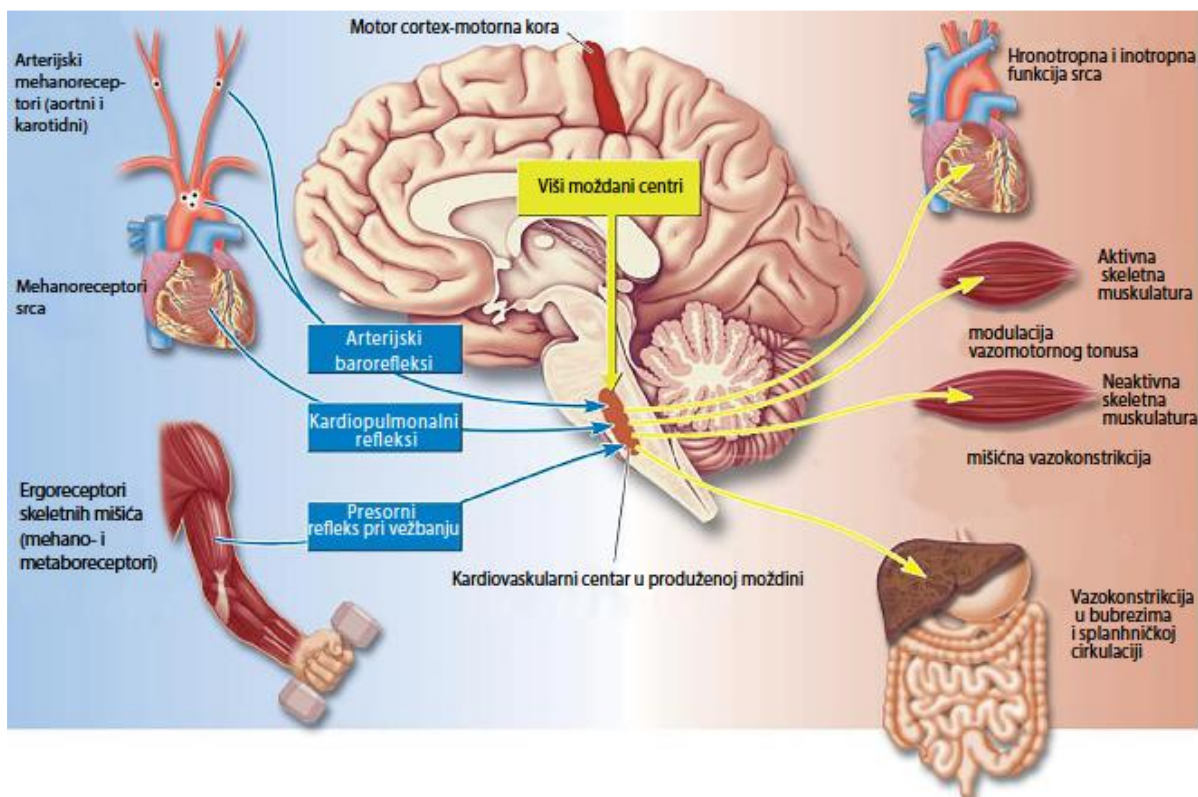
Naime, ukoliko se fizička aktivnost kontinuirano i programirano sprovodi, dolazi do stvaranja fiksiranih shema reagovanja kardiovaskularnog sistema, što dovodi do toga da odstupanje kardiovaskularnih parametara postaje sve manje za isti fizički stimulus, što predstavlja prvi trajni efekat fizičkog treninga na adaptaciju kardiovaskularnog sistema na fizički napor (Hadži-Pešić, 2000).

Kontinuirano izlaganje organizma fizičkoj aktivnosti dovodi do trajnih i korisnih adaptivnih promena pod uticajem različitih tipova fizičke aktivnosti, koje se ogledaju kroz hemodinamske, morfološke, metaboličke, neurohumoralne i psihološke adaptacije.

Dolazi do povećanja ukupne radne efikasnosti srca, što se ogleda kroz smanjenje miokardne potrošnje kiseonika u miru, uz poboljšanje sistolne funkcije. Adaptivne promene se dešavaju i na nivou skeletne muskulature - dolazi do poboljšanja perfuzije mišića, uz povećanje količine oksidativnih enzima i broja mitohondrija. Takođe, dolazi i do povećanja koncentracije mioglobina, hemoproteina prisutnog u mišićnim ćelijama srca i oksidativnim vlaknima skeletnih mišića, čija je glavna uloga transport kiseonika od crvenih krvnih zrnaca do mitohondrija mišića za vreme pojačane metaboličke aktivnosti. Navedene



promene doprinose poboljšanju metaboličkih performansi mišića i povećanju ekstrakcije kiseonika i do 20%. Takođe dolazi i do poboljšanja lipidnog statusa zbog pojačane aktivnosti lipoproteinske lipaze i lecitin-holesterol acetiltransferaze i poboljšanje insulinske rezistencije. Stimulisanje fibrinolitičke aktivnosti i smanjenje adhezivnosti trombocita takođe predstavlja jednu od korisnih adaptivnih promena. Fizička aktivnost povoljno deluje i na autonomni balans. Naime dolazi do smanjenja simpatičke i povećanja parasimpatičke aktivnosti. Smanjeno je i ekcesivno izlučivanje kateholamina i aritmogenog cAMP koji predstavljaju nezaobilazne članove reakcije organizma na stres. Fizička aktivnost povoljno deluje i na epikardne krvne sudove dovodeći do njihovog širenja koje nastaje zbog lučenja vazoaktivnih hormona - NO i prostaciklina, i posledično dovodi do povećanja električne stabilnost srca. Takođe, deprimira se aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron sistema (Guyton, 2017; Levine, 2001).



**Slika 1: Regulacija kardiovaskularnog odgovora na fizičko opterećenje**

(Prilagođeno iz McArdle et al. Exercise physiology: Nutrition, Energy and Human Performance. 8th ed, Wolters Kluwer Health, Baltimore, 2015.)

### ***1-1.1.2. Maksimalna potrošnja kiseonika - parametar kardiovaskularne sposobnosti sportista***

Potrošnja kiseonika ( $VO_2$ ) predstavlja količinu kiseonika koja je neophodna za vršenje fizičkog rada. Prosečna potrošnja kiseonika u stanju budnog mirovanja iznosi 3,5 ml  $O_2$ /min/kg, što predstavlja vrednost od 1 metaboličkog ekvivalenta (MET-a). U toku mirovanja, mozak, srce i bubreg predstavljaju najveće potrošače kiseonika, dok skeletna muskulatura ima veoma male metaboličke zahteve. Međutim, tokom izlaganja fizičkom radu ona je sposobna da, usled povećanja protoka krvi kroz aktivnu muskulaturu, poveća i metaboličke zahteve čak i do 25 puta kod vrhunskih sportista, što je zapravo čini najvećim potrošačem kiseonika tokom fizičke aktivnosti (Guyton, 2017; McArdle i sar., 2015).

Kardiovaskularni sistem predstavlja centralni medijator transporta kiseonika, ne samo skeletnoj, već i srčanoj muskulaturi. Autonomni nervni mehanizmi, uz lokalnu regulaciju mehaničke funkcije srca i perifernog vaskularnog otpora, predstavljaju glavne faktore regulacije ove uloge kardiovaskularnog sistema. Naime, smatra se da u povećanju potrošnje kiseonika tokom fizičke aktivnosti centralnu ulogu igra povećanje sposobnosti kardiovaskularnog sistema da dopremi kiseonik do perifernih tkiva, uz potpomažuću ulogu perifernih tkiva koja ekstrahuju kiseonik (McArdle i sar., 2015).

Mehanizam složenog odgovora kardiovaskularnog sistema na fizičko opterećenje leži u dejstvu lokalnih vazodilatatornih supstanci, koje se objašnjava terminom „funkcionalna simpatoliza“. Kardiovaskularni odgovor na fizičko opterećenje počinje iniciranjem presornih refleksa ergoreceptora (mehano- i baroreceptora), koji su povećani i podržavani od strane kardiopulmonalnih i arterijskih baroreceptora. Aktiviranje eferentnog odgovora putem autonomnog nervnog sistema dovodi do povećanja srčane frekvence i kontraktilnosti, vazokonstrikcije u neaktivnoj i vazodilatacije u aktivnoj skeletnoj muskulaturi (McArdle i sar., 2015).

Međutim, regulacija prilikom dinamičkog i statičkog fizičkog opterećenja, kod različitih vrsta sporta se takođe razlikuje.

### ***1-1.1.3. Uticaj vrste sporta na adaptivni odgovor maksimalne potrošnje kiseonika***

Dobro je poznato da tip fizičke aktivnosti igra značajnu ulogu u regulaciji adaptivnog odgovora maksimalne potrošnje kiseonika tokom fizičke aktivnosti. Naime, u sportovima izdržljivosti, glavna je karakteristika postojanje dinamičkih kontrakcija, koje podrazumevaju ritmične, izotonične kontrakcije velikih mišićnih grupa. Mišići se prilikom ovakvog tipa vežbanja ponašaju kao mišićna pumpa, opterećujući srce dodatnom količinom krvi koja biva vraćena u srce. Periferni otpor pada kako bi se povećala prokrvljenost aktivnih mišića, dok dolazi do porasta potrošnje kiseonika i minutnog volumena. Dugotrajno izlaganje ovakvom vidu fizičke aktivnosti dovodi do trajnih promena koje se ogledaju u promenama u volumenu i sastavu krvi, kao i povećanju kapilarizacije aktivne muskulature (McArdle i sar., 2015).

Sa druge strane, sportovi snage se karakterišu produženim izometrijskim kontrakcijama, koje ograničavaju protok krvi u aktivnom mišiću. Ovakva aktivnost podrazumeva manje povećanje potrošnje kiseonika, minutnog volumena, ali rezultuje opterećenjem kardiovaskularnog sistema i srca pritiskom (Guyton, 2017).

Naravno da svi sportovi ne mogu striktno pripadati jednoj ili drugoj kategoriji, već često predstavljaju kombinaciju sportova snage i izdržljivosti. Kod sportista koji se bave sportovima „mešovitog tipa“ koji podrazumevaju kombinaciju dva prethodno navedena tipa fizičke aktivnosti, kardiovaskularne promene uslovljene fizičkim treningom predstavljaju kompleksan zbir mehanizama vezanih za srčani mišić kao centralni organ prilagođavanja i krvnih sudova u mišićima i organima na periferiji. Adaptivni odgovor maksimalne potrošnje kiseonika u ovom slučaju predstavlja kombinaciju svih prethodno pomenutih mehanizama i zavisi od procentualnog udela statičke ili dinamičke komponente u celokupnoj fizičkoj aktivnosti (Miloni i sar., 2017).

## **1-1.2. Adaptivne promene srčanog mišića**

### ***1-1.2.1. Sportsko srce - definicija, fiziološke karakteristike, mehanizam nastanka***

Aktivno bavljenje sportom podrazumeva uključivanje svih antioksidativnih mehanizama na nivou cirkulacije i srčanog mišića, ali i na ćelijskom nivou, za koje je dokazano da utiču na usporavanje biološkog starenja organizma. Iako je uobičajeno mišljenje da su sportisti najzdravija podgrupa u opštoj populaciji, specifične adaptivne promene na srcu do kojih bavljenje sportom neminovno dovodi, sindrom sportskog srca svrstava među uvek aktuelne teme. Najvažniji uzrok njegove aktuelnosti je pojava naprasne srčane smrti kod sportista, koja je uvek iznenadni tragični događaj praćen reakcijom opšte javnosti, medija, sportskih i medicinskih struktura.

Pod pojmom atletske - sportske srca podrazumeva se niz morfoloških, funkcionalnih i elektrofizioloških promena koje nastaju kao posledica adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizički trening u zoni maksimalnih opterećenja (Levine, 2001).

Sportsko srce predstavlja još uvek nedovoljno istražen, kompleksan fenomen. Ono je „siva zona“ između fiziologije i patologije i dalje nepoznato područje i podložno različitim tumačenjima.

#### ***1-1.2.1.1. Morfološke promene karakteristične za sportsko srce***

Morfološke promene na srčanom mišiću sportiste predstavljaju fiziološku adaptaciju u cilju povećanja mogućnosti srca i celog kardiovaskularnog sistema za zadovoljenjem povećanih potreba u stanju povećanog volumena i perifernog otpora, a sve u okviru povećanog obima fizičkog napora u toku treninga (Levine, 2001).

Srce se i uvećava i zadebljava, odnosno povećava svoju masu. Povećanje mase miokarda predstavlja prototip univerzalnog odgovora tkiva koja su izložena povećanom zahtevu, a zavisi od vrste sporta, pola, uzrasta i telesne konstitucije.

End-dijastolni dijametar, kao adaptivni odgovor na fizičku aktivnost, povećava se u proseku za oko 10% u odnosu na fizički neaktivnu populaciju. Takođe, debljina zadnjeg

zida leve komore i interventrikularnog septuma je u proseku za oko 15-20% veća u odnosu na sedentarnu populaciju, mada u principu ne prelazi vrednosti zadate za opštu populaciju. Prema većini sprovedenih studija prosečna vrednost debljine zadnjeg zida leve komore kod vrhunskih sportista iznosi 10,6 mm, dok je debljina međukomorske pregrade iznosila 10,4 mm (Santoro i sar., 2014). Takođe, Pellicia i sar. ističu da je kod svega 0,3% sportista debljina zadnjeg zida leve komore veća od 12 mm, što je gornja granica vrednosti ovog parametra za opštu populaciju (Pellicia i sar., 1991).

Jedan od najznačajnijih parametara morfološkog/patološkog stanja srca je odnos između debljine septuma i zadnjeg zida leve komore, koji pruža korisne informacije o simetričnosti komore. Takođe, ova relativna debljina zida leve komore predstavlja parametar za razlikovanje koncentrične i ekscentrične hipertrofije, što može biti značajno u razlikovanju adaptivnih promena od hipertrofične kardiomiopatije. Masa mišića leve komore se takođe menja pod uticajem treninga i ona je u proseku za oko 45-50% veća kod aktivnih sportista u poređenju sa sedentarnom populacijom. Uz povećanje mase leve komore dolazi i do povećanja mase desne komore, kao i masa zidova i volumena šupljine pretkomora, što dovodi do ravnomernog uvećanja srca (Pellicia i sar., 1991).

#### ***1-1.2.1.2. Funkcionalne promene karakteristične za sportsko srce***

Funkcionalne promene sportskog srca se odražavaju na metabolizam srca i na njegov funkcionalni kapacitet za vršenje spoljnog rada, ali u uslovima budnog mirovanja ne predstavljaju karakteristični adaptivni odgovor na fizičko opterećenje.

Iako povećanje ranog dijastolnog punjenja i odnosa ranog i kasnog dijastolnog punjenja (E/A) tokom napora predstavlja pravilo, sistolna i dijastolna funkcija srca su, uprkos brojnim morfološkim promenama, u većini slučajeva nepromenjene u odnosu na fizički neaktivnu populaciju i ne koreliraju sa obimom morfoloških adaptivnih promena na srčanom mišiću. Ova karakteristika ih suštinski odvađa od patoloških stanja u kojima je hipertrofija srca nastala kao adaptacija na različite patološke uslove i stanja (Pelliccia i sar., 2000).

### *1-1.2.1.3. Elektrofiziološke promene karakteristične za sportsko srce*

Na osnovu dosadašnjih istraživanja EKG-a aktivnih sportista može se izvesti pravilo da je fiziološki EKG bez varijacija, odnosno uslovno rečeno normalni EKG, prava retkost, a ne pravilo u ovoj grupi. Ovo je sasvim logično ukoliko imamo na imu da je EKG električni zapis morfoloških i funkcionalnih promena koje nastaju u srčanom mišiću kao posledica intenzivnog treninga.

Vrsta sporta značajno utiče na fiziološke varijacije u EKG-u. Fiziološke varijacije su izraženije kod sportista koji se bave sportovima izdržljivosti i kod sportista koji imaju veliki nivo aerobnog treninga. S druge strane, sportisti koji se bave sportovima snage imaju značajno manje alteracije u EKG-u (Brosnan i sar., 2014a; Brosnan i sar., 2014b).

Sinusna bradikardija je najčešća varijacija u EKG-u sportista na redovnom programu treninga. Ona je više pravilo nego izuzetak. Posledica je predominacije vagusa indukovane intenzivnim fizičkim treningom, a posebno je česta kod sportista sa intenzivnim aerobnim treningom. Njena učestalost varira od 50-100% ispitivanih sportista (Wu i sar., 2006).

Poremećaji sprovođenja su, takođe, veoma čest nalaz kod aktivnih sportista. Atrioventrikularni blok prvog stepena je čak 20 puta češći kod sportista nego u opštoj populaciji, a uzrokovan je povišenim tonusom parasimpatikusa i smanjenim tonusom simpatikusa u miru. Blok II stepena, tipa Mobitz I i II može se sresti u do 10% sportista, dok se blok trećeg stepena retko sreće. Ovaj blok obično ne progredira u blokove višeg stepena (Lawless i sar., 2008).

Produženi P talas, povremeno bifazan, sreće se kod 2% vrhunskih sportista. Smatra se benignim EKG nalazom, s obzirom da ne korelira sa veličinom leve pretkomore. Posledica je usporavanja širenja srčanog impulsa kroz levu pretkomoru, te se klasifikuje kao blaga varijanta poremećaja sprovođenja srčanog impulsa kroz pretkomoru (Brosnani sar., 2014b).

Promene u repolarizaciji pod uticajem sportskog treninga se odlikuju ushodnom elevacijom ST segmenta od 0,5 mm ili većom, pojavom bifazičnog T talasa (juvenilni T talas) u odvodima V1-V4, kao i terminalnom inverzijom T talasa u lateralnim ili

prekordijalnim odvodima. Rana repolarizacija je uzrokovana povećanim tonusom vagusa u miru, te se stoga gubi pri naporu – treningu i testu opterećenja (Pelliccia i sar., 2015).

Takođe, kod sportista se često sreću i promene u voltaži QRS kompleksa. Ove promene koreliraju sa fiziološkim odnosno normalnim promenama hipertrofije leve komore u izraženom naporu pri redovnim teškim treninzima. Ove strukturne fiziološke promene su dinamičke prirode u vezi sa intenzitetom treninga, te nakon prestanka intenzivnog treninga dolazi do njihove regresije (Zdravkovic i sar., 2017).

Naime, EKG nalaz koji se sreće u HLK kod sportista je tipičan i podrazumeva povećan Sokolow-Lyon index, odnosno visoke R zupce u V5 i V6 i duboke S zupce u V1 i V2, sa pratećim promenama na ST i T segmentu koje odgovaraju sistolnom opterećenju leve komore – nishodna ST depresija sa negativnim T talasom u D1, aVL i V4-6.

Takođe, učestalost postojanja EKG kriterijuma za hipertrofiju leve komore je veća kod sportista koji se bave intenzivnim aerobnim treninzima i opisana je u 29% ispitanika, dok se njena incidenca progresivno smanjuje sa smanjenjem intenziteta fizičke aktivnosti (Pelliccia i sar., 2002).

**Tabela 1: Zbirni kriterijum za razlikovanje hipertrofične kardiomiopatije od sportskog srca**

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <b>HIPERTROFIČNA KARDIOMIOPATIJA</b> </div>	<div style="border: 1px solid gray; border-radius: 50%; width: 60px; height: 60px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>SIVA ZONA</b> </div> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <b>SPORTSKO SRCE</b> </div>
↓		↓
DA	<b>neobični oblici hipertrofije leve komore</b>	NE
DA	<b>EDD manji od 4,5 cm</b>	NE
NE	<b>EDD veći od 5,5 cm</b>	DA
DA	<b>uvećanje leve pretkomore</b>	NE
DA	<b>bizaran EKG</b>	NE
DA	<b>poremećaj punjenja leve komore</b>	NE
DA	<b>ženski pol</b>	NE
NE	<b>smanjenje debljine zidova leve komore sa prestankom treniranja</b>	DA
DA	<b>pozitivna porodična anamneza za HCMP</b>	NE
NE	<b>VO<sub>2</sub>max veći od 50 ml/kg/min i veći od 120% predviđenih vrednosti</b>	DA

(preuzeto i prilagođeno prema Maron BJ, et al. Cardiac Disease in Young Trained Athletes: Insights Into Methods for Distinguishing Athlete's Heart From Structural Heart Disease, With Particular Emphasis on Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation 1995;91(5):1596–601.)

### ***1-1.2.2. Uticaj vrste sporta na adaptivni odgovor srčanog mišića***

Opterećenja kardiovaskularnog sistema postoje ne samo na sportskim takmičenjima nego i tokom treninga, a predstavljaju dinamičko i/ili statičko opterećenje za kardiovaskularni sistem. Iako je sportove teško klasifikovati na samo dinamičke ili statičke, imajući u vidu činjenicu da svaki od njih sadrži makar malu komponentu drugog, Mitchell i saradnici su, kao vodič kroz kardiovaskularna opterećenja u različitim sportovima, napravili klasifikaciju sportova na osnovu tipa i intenziteta aktivnosti (Mitchell i sar., 2005). Ova klasifikacija je zasnovana na maksimalnim dinamičkim i statičkim komponentama sportova koje se postižu tokom takmičenja.

Dinamičko opterećenje (kakvo se sreće u sportovima tipa izdržljivosti) odgovara promenama u dužini mišića i pokretima zglobova sa ritmičnom kontrakcijom mišića. Pri mišićnom radu ovog tipa dolazi do koncentrične, izotonične kontrakcije mišića, pri kojoj se stvara mala intramuskularna snaga. Dinamički naponi dovode do opterećenja leve komore volumenom, što sa sobom povlači specifične, ehokardiografski vidljive adaptivne promene na srčanom mišiću. Naime, kod ovih sportista dolazi do uvećanja dijastolne dimenzije leve komore i povećanja debljine njenih zidova. Karakteristika ovakvog tipa fizičke aktivnosti je zadebljanje interventrikularnog septuma, koje dovodi do posledičnog porasta mase leve komore usled njene „ekscentrične“ hipertrofije.

Sa druge strane, statičko opterećenje (koje karakteriše sportove tipa snage) razvija veliku intramuskularnu snagu sa malom promenom ili bez promene u dužini mišića ili pokreta zgloba. Ovaj tip mišićnih kontrakcija je predominantno izometričan i nastaje pri podizanju, guranju nepokretnih objekata ili odupiranju o podlogu. Mišićni rad se odvija prevashodno anaerobno, te dolazi do brzog zamaranja. Statički naponi dovode do specifičnog prilagođavanja ne samo telesne kompozicije, već i do ehokardiografski vidljivog opterećenja leve komore pritiskom. Naime, dolazi do povećanja minutnog rada srca (engl. - *minute work output*) i srčane frekvencije, ali bez promena u udarnom volumenu. Takođe, dolazi i do značajnog povećanja i sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska. Ehokardiografski, ove adaptivne promene su vidljive kao zadebljanje zidova leve komore u vidu njene koncentrične hipertrofije, ali bez uvećanja dimenzija srčanih šupljina.



**Tabela 2: Razvoj hipertrofije miokarda leve komore**

<b>Opterećenje pritiskom</b>	<b>Opterećenje volumenom</b>
Povećanje sistolnog stresa zida	Povećanje dijastolnog stresa zida
Paralelna replikacija sarkomera	Serijska replikacija sarkomera
Povećana debljina zida i normalna šupljina leve komore	Povećana šupljina leve komore i povećanje debljine zida
<b>KONCENTRIČNA HIPERTROFIJA</b>	<b>EKSCENTRIČNA HIPERTROFIJA</b>

## **1-2. GENETIČKA PREDISPOZICIJA ZA VRHUNSKRE REZULTATE U SPORTU**

Dobro je poznato da dugotrajna i intenzivna fizička aktivnost dovodi do brojnih trajnih i korisnih hemodinamskih, morfoloških, metaboličkih, neurohumoralnih i psiholoških promena u organizmu sportiste. Sa druge strane, popularizacija sporta u današnje vreme u prvi plan stavlja uslove koji su neophodni za uspeh u modernom sportu. Štaviše, zadnjih nekoliko decenija mnogobrojne naučne studije su proučavale vezu između fizičke aktivnosti i genetičke osnove za ostvarenje vrhunskog rezultata u sportu. U prilog ovome govori i činjenica da se u „genetičkoj mapi“ danas nalazi 214 autozomnih gena i 7 gena na X hromozomu koji se povezuju sa nekim od parametara adaptacije organizma na fizičku aktivnost. Dok pojedine studije povezuju pojedine genetičke polimorfizme sa promenama u sastavu skeletnih mišića, postoje i studije koje asociraju pojedine polimorfizme sa suptilnim metaboličkim i molekularnim promenama na nivou različitih tkiva i organa (Bray i sar., 2009). Međutim, u velikom broju studija koje su tražile genetičku osnovu za adaptivne promene koje se odigravaju u organizmu sportista kao odgovor na intenzivno fizičko opterećenje kome su svakodnevno izloženi, kao jedini pravi odgovor nameće se složena interakcija fizioloških, psiholoških, socioloških i genetičkih faktora.

Dakle, istovremenim istraživanjem genetičke osnove i parametara adaptacije organizma u funkciji fizičke utreniranosti i adaptacije organizma na intenzivnu i kontinuiranu fizičku aktivnost dobili bi se novi podaci o povezanosti i ulozi genetike, ne

samo u ostvarenju vrhunskog rezultata u sportu, već i u povezanosti sa „graničnim“ promena koje se odigravaju u organizmu vrhunskih sportista.

### **1-2.1. Uticaj genetike na kardiovaskularnu sposobnost sportista**

Pored interesovanja za klinički i sudskomedicinski aspekt adaptivnih promena organizma sportista na dugotrajno intenzivno fizičko opterećenje, sve veće je interesovanje za ispitivanje udela genetičke predispozicije u adaptivnim promenama kardiovaskularnog sistema i ostvarenim sportskim rezultatima. Koliko je važna uloga genetike u ostvarenju vrhunskog rezultata u sportu govori i činjenica da se njenom udelu pridaje čak i do 60% (Sessa i sar., 2011). Postoje brojni genetički faktori za koje je poznato da dovode do prednosti na sportskim terenima: od genskih varijanti koje za posledicu imaju povećavanje oksigenacije krvi, do onih koje dovode do poboljšanja funkcionalnih sposobnosti muskuloskeletnog sistema. Genetička identifikacija ovih alelskih varijanti pomaže da se proceni potencijal sportiste za ostvarivanje vrhunskog sportskog rezultata, ukazuje na individualnu predispoziciju ka određenom tipu sporta ali i, najbitnije za lekare, ka određenim patološkim stanjima.

Tokom protekle decenije, sportskomedicinska genetika je identifikovala nekoliko najvažnijih gena povezanih sa sportskim rezultatima, među kojima su i geni za angiotenzin konvertujući enzim (*ACE*) i za  $\alpha$ -aktinin 3 (*ACTN3*). Međutim, ovi geni se povezuju ne samo sa osvarivanjem vrhunskih sportskih rezultata, već i sa izvesnim patološkim stanjima - hipertrofičnom kardiomiopatijom, akutnim infarktom miokarda, ubrzanim razvojem ateroskleroze (Maron i sar., 2014; Schmied i sar., 2014; Woods i sar., 2003; Gunel i sar., 2014; Bernardez-Pereira i sar., 2014).

### **1-2.2. Angiotenzin konvertujući enzim (ACE)**

Angiotenzin konvertujući enzim, predstavlja centralnu komponentu renin-angiotenzin-aldosteron sistema, koga, kako mu samo ime kaže, čine tri podjednako važne komponente: renin, angiotenzin i aldosteron. Renin je proteolitički enzim koga luče

jukstaglomerulske ćelije bubrega prilikom pada krvnog pritiska ili pada koncentracije natrijuma u krvi. Ovaj enzim se u bubrezima nalazi u svom neaktivnom obliku, proreninu, koji na svom N terminalnom kraju sadrži dodatne aminokiseline. Aktivacija prorenina se u organizmu dešava njegovim vezivanjem za specifični multifunkcionalni proteinski membranski receptor (PRR - (pro) renin receptor), kada prokonvertaze koje se nalaze u jukstaglomerulskim ćelijama bubrega dovode do pretvaranja prorenina u renin (proteolitička aktivacija). Sa druge strane, moguća je i njegova neproteolitička aktivacija, opisana u *in vitro* uslovima, koja se provocira smanjenjem pH ili modifikacijom temperature (Nguyen, 2006).

Renin je, sam po sebi enzim, te se njegovo delovanje ogleda u uticaju na protein angiotenzinogen, koji se proizvodi u jetri, a rezultat ove reakcije je oslobađanje angiotenzina I iz angiotenzinogena. Angiotenzin konvertujući enzim je važna komponenta renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Njegova glavna uloga je da konvertuje dekapeptid angiotenzin 1 u oktapeptid angiotenzin 2, jedan od najmoćnijih vazokonstriktora u organizmu. Takođe, ACE razgrađuje i vazodilatatorne kinine u organizmu (Woods i sar., 2003).

#### ***1-2.2.1. ACE gen i njegovi polimorfizmi***

Količina ACE enzima u plazmi tokom života je relativno konstantna. Međutim, velika interindividualna varijabilnost u izmerenim vrednostima ACE, sugerise značajno učešće genetičkih faktora u dugotrajnoj kontroli nivoa ovog enzima u plazmi. Gen za ACE se sastoji iz 26 egzona i 25 introna i lociran je na dugom kraku hromozoma 17 (17q23). Poznato je da ovaj gen nosi informaciju za dve različite forme enzima, za čiju su ekspresiju odgovorni različiti promotori - somatsku formu (sACE) molekulske mase oko 170 kDa, koja je eksprimirana u somatskim tkivima i testikularnu formu (tACE), molekulske mase oko 100 kDa, koja se nalazi u germinativnim ćelijama testisa.

Somatski ACE molekul nastaje kao iRNK transkript od egzona 1 do egzona 26, isključujući egzon 13, dok testikularni ACE nastaje transkripcijom od egzona 13 do egzona 26. Smatra se da struktura ACE gena može biti rezultat duplikacije u okviru predačkog gena. Egzoni 4 do 11 i 17 do 24, kodiraju 2 homologa domena ACE molekula, koja su vrlo

slična i po veličini i po sekvenci. Za razliku od egzona u ova dva klastera, intronske sekvence se značajno razlikuju po dužini (Hubert i sar., 1991).

Pretpostavlja se da se u svim sisarskim vrstama u kojima je ovaj gen ispitan (ljudi, miševi i zec) dogodila duplikacija, dok se kod *Drosophila melanogaster*, homolog *ACE* gena javlja bez duplikacije, što može predstavljati njegovu predačku formu (Coates i sar., 2000). Sugeriraju se da se ova duplikacija desila pre oko 300-600 miliona godina.

Od više od 160 do danas identifikovanih polimorfizama *ACE* gena, 34 polimorfizma se nalazi u kodirajućim regionima, od čega su 18 misens mutacije (Sayed-Tabatabaei i sar., 2006). Međutim, u mnoštvu genetičkih studija predmet istraživanja bio je inserciono-delecioni polimorfizam sekvence dugačke 287 nukleotida u intronu 16 ovog gena. Ovim polimorfizmom, koji je zbog svoje lokalizacije najverovatnije nefunkcionalan, može se objasniti gotovo polovina inter-individualnih razlika u proizvodnji i aktivnosti ovog enzima, ne samo u tkivima, već i u cirkulaciji (Sayed-Tabatabaei i sar., 2006). Činjenica da, iako je pomenuti polimorfizam nefunkcionalan, nesumnjivo utiče na proizvodnju i aktivnost *ACE* u tkivima i cirkulaciji, može se objasniti postojanjem tzv. neravnoteže vezanosti (engl. *linkage disequilibrium*). Naime, najverovatnije se radi o povezanosti sa nekim funkcionalnim varijabilnim lokusom unutar gena za *ACE* ili nekog obližnjeg gena, koji ima efekat na ekspresiju pomenutog proteina u plazmi i tkivima (Tiret i sar., 1992).

Naime, osobe sa homozigotnom insercijom imaju dva puta manju količinu ovog enzima od homozigotnih nosilaca varijante bez insercije. Takođe, povećana aktivnost ovog enzima se povezuje ne samo sa povećanim arterijskim krvnim pritiskom, već i sa rizikom za mnoge druge kardiovaskularne bolesti (Wang i sar., 2000).

Sa druge strane, manjak ovog enzima se, zbog izraženije proširenosti krvnih sudova, povezuje sa većom izdržljivošću mišića pri dugotrajnim, napornim fizičkim aktivnostima, kakvi se zahtevi postavljaju naročito u sportovima u kojima se očekuje povećana izdržljivost (Ma i sar., 2013; Saber-Ayad i sar., 2014; Gunel i sar., 2014).

Iako su literaturni podaci pokazali da opisani polimorfizam daje prednosti određenim sportistima na terenu, ipak su rezultati dosadašnjih istraživanja i dalje kontradiktorni.

### 1-2.3. Polimorfizam *ACTN3* gena

Poprečno-prugasti (skeletalni) mišići čine 40% ukupne mase ljudskog tela i imaju važnu ulogu u funkcioniranju lokomotornog sistema - omogućavaju kretanje, održavane ravnoteže, govora i disanja. Pojedinačni mišići imaju različiti sastav što zavisi od vrste mišića i predominantnog tipa kontrakcije koju izvršavaju. U njihov sastav ulaze spora oksidativna vlakna (tip I), brza oksidativno/glikolitička vlakna (tip IIa) i brza glikolitička vlakna (tip IIb). Svako mišićno vlakno sadrži mnoštvo miofibrila, sagrađenih od aktinskih i miozinskih proteinskih filamenata, odgovornih za mišićnu kontrakciju. Krajevi aktinskih filamenata su pričvršćeni za Z disk, odakle se pružaju u oba pravca, međusobno se preklapajući sa miozinskim filamentima. Upravo deo mišića između dva susedna Z diska čini osnovnu kontraktilnu jedinicu skeletnog mišića - sarkomeru.

*ACTN3* je deo familije alfa-aktinina, koji imaju važnu ulogu u održavanju i regulaciji ćelijskog skeleta. Ovi proteini ne samo da imaju strukturnu ulogu u sarkomeri, već i novije studije pokazuju da alfa-aktinin 3 igra značajnu ulogu u regulaciji metabolizma mišića. Otuda je drugi, u sportskomedicinskoj nauci najčešće izučavani, gen upravo *ACTN3* gen koji kodira sintezu  $\alpha$ -*ACTN3* proteina, zastupljenog skoro isključivo u brzim skeletnim mišićnim vlaknima.

Ovaj gen, dugačak 16934 bazna para, je lociran na dugom kraku hromozoma 11q13.2 (Vincent B i sar., 2007). U ljudskoj populaciji postoje 4 gena koja kodiraju sintezu proteina iz porodice alfa aktinina: *ACTN1*, *ACTN2*, *ACTN3* i *ACTN4*. Dok su *ACTN1* i *ACTN4* ne-mišićni proteini, *ACTN2* i *ACTN3* su miofibrilarni proteini lokalizovani na Z disku poprečno-prugastih mišića (Roth i sar., 2008).

Jedini do sada opisani polimorfizam u *ACTN3* genu se kod osoba koje imaju tačkastu mutaciju rs1815739 u ovom genu prezentuje, promenom kodona za arginin na poziciji 577 u stop kodon, što kao finalnu posledicu ima nepostojanje funkcionalnog  $\alpha$ -aktinin 3 proteina. Osobe kod kojih nema promena u navedenom kodonu i kod kojih samim tim postoji neometana sinteza  $\alpha$ -aktinin 3 proteina, predisponirane su za bavljenje aktivnostima kod kojih su važne velika mišićna snaga i eksplozivnost, što sportiste sa ovim varijantama polimorfizma čini posebno uspešnim u sportovima koji zahtevaju eksplozivnu snagu (Clarksoni sar., 2005).

Naučne studije su pokazale da neizmenjen oblik *ACTN3* gena, 577R ima veliki uticaj na brzinu i eksplozivnost pri fizičkom naporu. Neki autori bi rekli da je “gotovo svaki muški olimpijski sprinter koji je ikada testiran nosi 577R varijantu *ACTN3* gena” (Lippi i sar., 2010), dakle ovakav profil vrlo je čest kod sportista kojima je potrebna brzina. Polazeći od ovih pretpostavki, Yang i saradnici (2003) su našli veću frekvenciju 577R alela u sportovima sprinta i snage, dok su sportisti iz sportova izdržljivosti pokazali malo veću frekvenciju XX genotipova u odnosu na kontrolnu grupu (Yang i sar., 2003).

Takođe, sve se češće pominje moguća uloga *ACTN3* gena u determinaciji distribucije tipa mišićnog vlakna. Yangova pretpostavka da alfa-aktinin 3 unapređuje formiranje brzih mišićnih vlakana je potvrđena, ali se ne isključuju drugi putevi i interakcije alfa-aktinina sa metaboličkim enzimima u regulaciji distribucije mišićnog vlakna.

Takođe, najnovije studije opisuju ulogu ovog polimorfizma u povećanju stope preživljavanja kod osoba sa hroničnom srčanom insuficijencijom, sugerišući na taj način njegovu potencijalnu ekstra-sarkomeričnu ulogu (Bernardez-Pereira i sar., 2014). Naime, široka ekspresija ovog proteina, ne samo u poprečno-prugastoj muskulaturi, već i u drugim tkivima, a naročito u plućnoj arteriji, otvara nove horizonte koji govore o njegovoj ulozi u regulaciji vaskularnog miogenog tonusa (Kim, i sar., 2014).

Sa druge strane, iako su identifikovane mnoge asocijacije polimorfizma ovog gena, ne samo sa ostvarenjem vrhunskog rezultata u sportu, već i kroz povezivanje sa brojnim patološkim stanjima kardiovaskularnog sistema, ipak su rezultati dosadašnjih istraživanja i dalje kontradiktorni.

### **1-3. SUDSKOMEDICINSKI ZNAČAJ PROMENA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA**

#### **1-3.1. Iznenađna srčana smrt u sportu - definicija, obim problema i epidemiologija**

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije, naprasna smrt predstavlja iznenadnu smrt prividno zdravih osoba ili osoba kod kojih priroda oboljenja nije takva da bi se očekivao smrtni ishod, a koja nastupa do 24 sata od pojave nekih kliničkih simptoma. Kardiovaskularne bolesti predstavljaju najčešći uzrok naprasne smrti (Veljković i sar., 2009). Veoma je važno napomenuti da preminuli može imati prethodno dijagnostikovano srčano oboljenje, koje, međutim, ne mora biti neposredni uzrok smrti. Naime, opseg patoloških promena na srcu kod osoba umrlih od iznenadne srčane smrti varira - od minimalnih (zanemarljivih), do uznapredovalih bolesti kardiovaskularnog sistema (Thiene i sar., 2016).

Procenjuje se da u Sjedinjenim Američkim državama godišnje dogodi oko 300-400 000 iznenadnih srčanih smrti. Neželjeni događaji se najčešće događaju tokom treninga ili takmičenja, za vreme maksimalnih naprezanja kardiovaskularnog sistema. Prema novijim podacima incidenca iznenadne srčane smrti kod sportista mlađih od 35 godina iznosi oko 1 na 200 000 sportista godišnje (Oliva i sar., 2017). Korado je u svojoj studiji istakao da je rizik od iznenadne srčane smrti u populaciji sportista 2,8 puta viši u odnosu na rizik u opštoj populaciji i da češće pogađa muškarce nego žene, sa približnim odnosom 9:1. Sve dobne grupe su zahvaćene pojavom iznenadne smrti u sportu, međutim, najzastupljenija je dobna grupa od 20-30 godina, što znači da su najviše pogođeni aktivni sportisti u svom najperspektivnijem dobu života. Ovaj problem nema manji značaj ni kada su u pitanju stariji sportisti, naročito u sportovima kao što su trčanje po snegu, skijaški maraton i tenis, gde se toleriše i veća starost vrhunskih sportista, a naponi koje ti sportovi iziskuju su veliki. Rizik za iznenadnu srčanu smrt je kod njih 4 – 5 puta veći nego u opštoj populaciji iste starosne dobi (Corrado i sar., 2003).

U našoj zemlji, na žalost, ne postoji sistematizovani registar podataka o incidenci naprasnih smrti sportista, ali se ovoj temi posvećuje velika pažnja. Koliki je značaj ovog

problema govori i činjenica da domaću javnost neretko potresaju slučajevi tragičnih smrti mladih sportista. Međutim, i pored ogromnog medijskog publiciteta koji ovakvi tragični slučajevi dobiju, neretko se dešava da smrti mladih sportista ostanu nerazjašnjene. Na Institutu za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu postoje podaci za samo nekolicinu aktivnih sportista koji su umrli iznenadnom smrću, a koji su obdukovani u ovoj ustanovi. Svi ovi događaji, iako se dešavaju sporadično, predstavljaju tragediju, ne samo za klub koji je izgubio mladog i perspektivnog igrača, već i za celokupnu zdravstvenu javnost. Zbog toga se posebno ističe potreba za razvojem preventivne strategije kao primarnog cilja u sportskomedicinskoj praksi, imajući u vidu činjenicu o brojnim sudskomedicinskim aspektima koje za sobom povlači ova tema.

### **1-3.2. Uzroci iznenadne srčane smrti sportista**

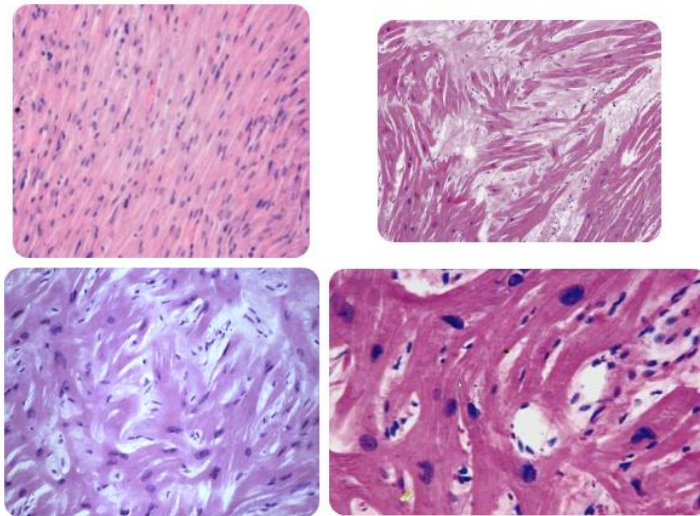
Koronarna bolest predstavlja vodeći uzrok iznenadne srčane smrti kod sportista starijih od 35 godina, dok je kod sportista u adolescentnom dobu i mlađih od 35 godina, najčešći uzrok iznenadne srčane smrti nedijagnostikovano oboljenje srca, u najvećem broju slučajeva hipertrofična kardiomiopatija. Na drugom mestu po smrtnosti su kongenitalne anomalije koronarnih arterija, a u značajno manjem broju kongenitalne valvularne mane, dilatativna kardiomiopatija, ateroskleroza koronarnih arterija i urođene bolesti jonskih kanala (produžen QT interval i Brugada sindrom) (Thiene i sar., 2016).

Hipertrofična kardiomiopatija (HCMP) je najčešći uzrok naprasne srčane smrti kod mladih aktivnih sportista i čini 40-50% uzroka smrti u ovoj populaciji. Najveći broj sportista koji su imali iznenadnu srčanu smrt uzrokovanu ovim patološkim stanjem nije imalo nikakve prethodne tegobe, ali manji broj sportista ima u ličnoj anamnezi podatak o blagim nesvesticama, sinkopi, bolovima u grudima, preskakanju srca i skraćenog daha odnosno nedostatka vazduha u naporu. Patofiziološki mehanizam naprasne srčane smrti u ovom oboljenju obuhvata ventrikularne poremećaje srčanog ritma po tipu ventrikularne tahikardije koji uzrokuju hipotenziju, na terenu već postojeće relativne miokardne ishemije zbog hipertrofije srčanog mišića i varijabilne opstrukcije izlaznog trakta leve komore (Thiene i sar., 2016).





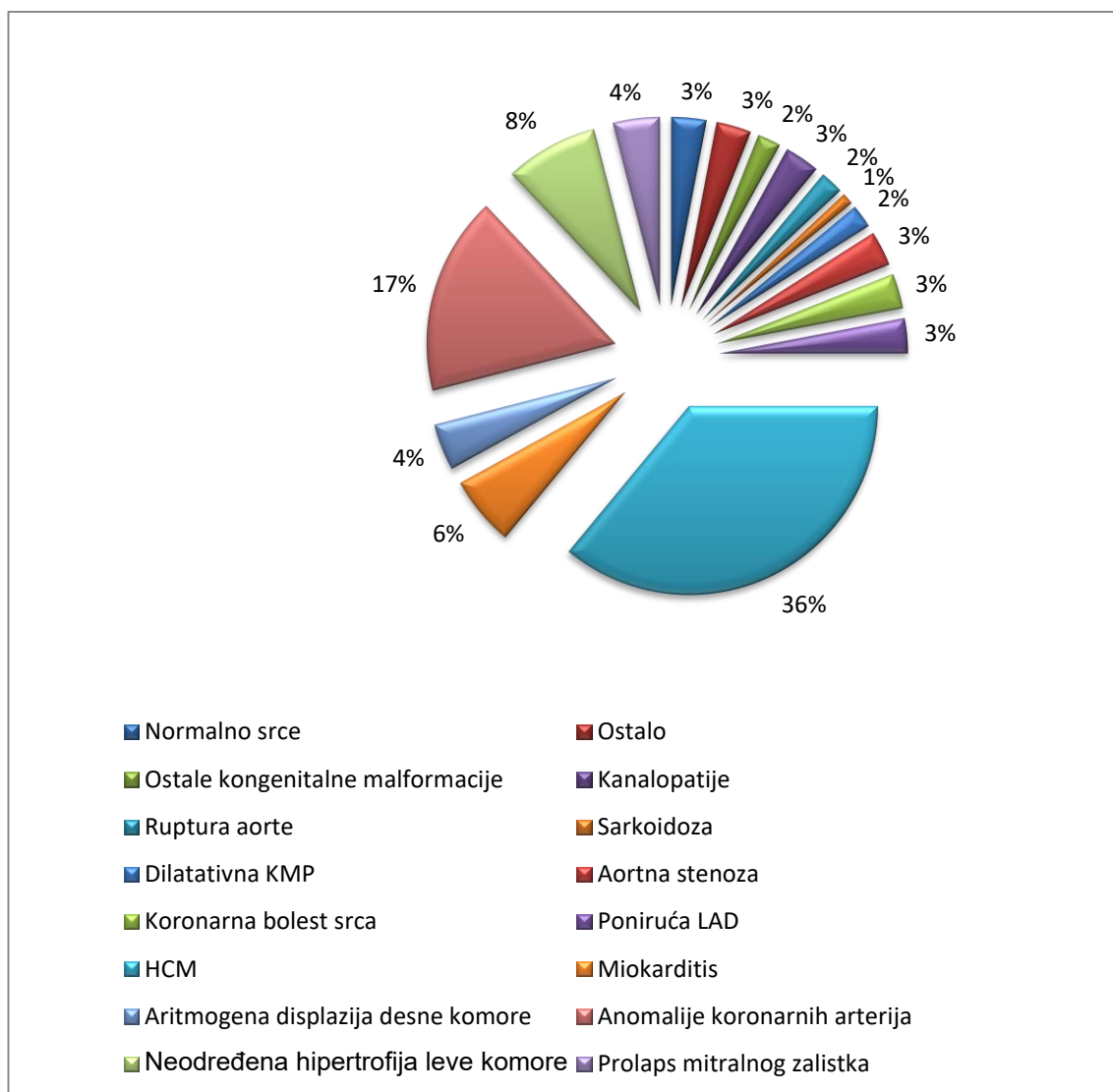
**Slika 2: Obdukcioni nalaz hipertrofične kardiomiopatije**



**Slika 3: Histološka slika poremećaja arhitekture, hipertrofije kardiomiocita i fibroze srčanog mišića kod hipertrofične kardiomiopatije**

Anomalije koronarnih arterija predstavljaju drugi najčešći uzrok naprasne srčane smrti sportista. Najčešće se sreće anomalno polazište leve koronarne arterije iz desnog sinusa Valsalve. Naime, stvaranje oštrog ugla savijanja arterije i pojava njenog kolapsa pri adaptacionoj dilataciji korena aorte predstavlja osnovni patofiziološki mehanizam koji dovodi do miokardne ishemije.

Kao ostali, ređi, uzroci naprasne srčane smrti se opisuju aritmogena displazija desne komore, Marfanov sindrom, sindrom produženog QT intervala (LQTS), miokarditis, WPW sindrom i Brugada sindrom. (Corrado i sar., 2003).



**Slika 4: Uzroci iznenadnih smrti sportista** (Preuzeto i prilagođeno iz: Maron i sar., 2007)

### 1-3.3. Sudskomedicinski značaj skrininga kardiovaskularnih sposobnosti sportista u prevenciji iznenadne srčane smrti

Prevenција iznenadne srčane smrti predstavlja značajan izazov, jer zahteva precizan balans benefita i rizika koje odluka o zabrani ili odobrenju bavljenjem fizičkom aktivnošću predstavlja za vrhunskog sportistu.

Sa druge strane, adekvatna i pravovremena dijagnoza anomalija kardiovaskularnog sistema kod vrhunskih sportista ima ogroman značaj, uzimajući u obzir intenzitet i učestalost ekstremnog fizičkog opterećenja kakvom su izloženi.

Kontroverzna pitanja koja se nameću tokom redovnih pregleda sportista, u prvi plan ističu, ne samo pitanje zdravstvenog značaja pravovremene dijagnoze kardiovaskularnih anomalija, već i odgovornosti lekara u slučaju kobnog događaja. Naime, neadekvatna primena dijagnostičkih testova, pa samim tim i nedovoljno tačna ili kasno postavljena dijagnoza, za sobom povlači brojne sudskomedicinske nedoumice. Sa druge strane, dodatni problem pred lekarima koji obavljaju preglede sportista predstavljaju ne samo sportisti bez simptoma ili oni koji tegobe skrivaju, već i činjenica da ne postoji pravi konsenzus oko toga šta su čije obaveze, što u ovakvim slučajevima može imati kobne posledice.

Dijagnostikovanje oboljenja kardiovaskularnog sistema tokom redovnih preparticipacionih pregleda sportista ima veliki značaj u smanjenju rizika od iznenadne srčane smrti, koja je najčešće posledica ekstremnog fizičkog napora kod sportista sa nedijagnostikovanim kardiološkim bolestima. U svakom slučaju, sveobuhvatni učestali, opširni i stručni pregledi sportista, uz uvođenje nacionalnih standarda u preparticipacionom skriningu sportista, povećavaju šansu da se otkriju skrivene bolesti.

#### **1-3.4. Obdukcione karakteristike sportskog srca**

Uzroci iznenadne srčane smrti, nažalost, vrlo retko bivaju otkriveni samo na osnovu prisutne simptomatologije pre nastupanja fatalnog ishoda. Imajući ovu činjenicu u vidu, obdukcioni nalaz predstavlja ključnu kariku koja povezuje uzrok i mehanizme nastanka iznenadnih srčanih smrti u sportu. Svi ovi događaji, ukazuju na potrebu za ozbiljnim bavljenjem ovim problemom, ne samo sa aspekta medicine sporta, već i sa sudskomedicinskog aspekta, kroz brojne autopsijske studije koje sumiraju uzroke ovakvih događaja i bacaju novu svetlost na postojeća znanja.

Pre nešto više od pola veka počela je da se obraća pažnja na tragične događaje u sportu, dok su se prve ozbiljnije studije na ovu temu javile pre nešto više od 30-ak godina.

U studiji Marona i saradnika iz 2015. godine, koji su objavili rezultate praćenja duge preko 35 godina, od 1866 iznenadno umrlih aktivnih sportista prosečne starosti 18

godina, 805 je umrlo za vreme i neposredno posle izlaganja naporu, a 690 njih je imalo strukturnu abnormalnost srca. Hipertrofična kardiomiopatija je bila uzrok smrti u gotovo 40% slučajeva, abnormalnost koronarnih krvnih sudova u 17%. Ređi uzroci su bili miokarditis, aritmogena displazija desne komore, kao i urođene anomalije jonskih kanala srca (kanalopatije). Kod sportista starijih od 35 godina, najčešći uzrok smrti je bio aterosklerotska bolest koronarnih arterija (Maron i sar., 2015).

Kod sportista obolelih od hipertrofične kardiomiopatije, obdukcionni nalaz pokazuje nesumnjivo zadebljanje zidova leve komore (preko 15 mm), praćeno povećanjem mase srca u celini (>500g). Takođe, mikroskopskim pregledom srčanog mišića moguće je videti hipertrofiju kardiomiocita, praćenu poremećajem arhitektonike mišića, uz fibrozne promene. Takođe, aterosklerotska bolest koronarnih krvnih sudova, uz makroskopski viđeno suženje njihovog lumena preko 75%, vrlo često mikroskopski rezultuje lokalnom ili globalnom ishemijom srčanog mišića, koja biva neposredni uzrok smrti (Thiene i sar., 2016).

**Tabela 3: Makroskopske i mikroskopske karakteristike srca u sklopu najčešćih uzroka iznenadne srčane smrti kod sportista**

<b>Tip poremećaja</b>	<b>Makroskopski nalaz</b>	<b>Mikroskopski nalaz</b>
<b><i>Kardiomiopatija</i></b>		
Hipertrofična kardiomiopatija	debljina zidova leve komore >15 mm i/ili masa srca >500 g	hipertrofija kardiomiocita, intersticijska fibroza, dezorganizacija strukture kardiomiocita
Idiopatska hipertrofija leve komore	debljina zidova leve komore >15 mm i/ili masa srca >500 g	hipertrofija kardiomiocita sa/bez fibroze, uz očuvanu arhitektoniku tkiva
Aritmogena displazija desne komore	Istanjenje miokarda desne komore, uz zamenu vezivnim i masnim tkivom	distrofija kardiomiocita u regionu desne i/ ili leve komore i njihova zamena fibroznim i masnim tkivom
Idiopatska fibroza	Normalna debljina zidova leve komore <15 mm	Fokalna ili difuzna intersticijska fibroza sa/bez fibroze kardiomiocita komorskih zidova
<b><i>Koronarne arterije</i></b>		
Ateroskleroza	suženje lumena krvnog suda > 75%	akutne/hronične ishemijske promene miokarda leve komore
Anomalije koronarnih arterija	poremećaji ishodišta koronarnih arterija, atrezije i stenozе	Fibroza, akutne/hronične ishemijske promene miokarda leve komore
Spazam koronarnih arterija	cirkumferentni subendokardni hemoragijski infarkt, uz normalan nalaz na koronarnim arterijama	akutni infarkt u regiji leve komore
Disekcija koronarnih arterija	Rascep mišićnog sloja arterijskog zida	akutni infarkt u regiji zahvaćene arterije
<b><i>Ostalo</i></b>		
Miokarditis	Normalan nalaz ili dilatacija srčanih šupljina	inflamacija, praćena nekrozom kardiomiocita
Prolaps mitralnog zalistka	Prolaps mitralnog zalistka	mikroidna degeneracija strome mitralnog zalistka
Vazo-okluzivne krize u sklopu anemije srpastih ćelija	Bez patološkog nalaza	konglomerati srpastih ćelija u zidu koronarne arterije, praćeni mikroinfarktima miokarda

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Analiza učestalosti određenih funkcionalnih polimorfizama gena za *ACE* i *ACTN3* kod vrhunskih sportista koji se bave predominantno sportovima snage, odnosno sportovima tipa izdražljivosti i mešovitim sportovima.
2. Analiza konstitucije i antropometrijskih karakteristika kod vrhunskih sportista koji se bave predominantno sportovima snage, odnosno sportovima tipa izdražljivosti i mešovitim sportovima.
3. Utvrđivanje morfoloških (dimenzije leve komore srca-debljina zida na kraju dijastole, debljina zida na kraju sistole, debljina međukomorske pregrade i zadnjeg zida na kraju dijastole) i funkcionalnih (srčana frekvencija u miru, maksimalnom naporu i u oporavku, visina arterijskog krvnog pritiska, maksimalna potrošnja kiseonika) adaptivnih promena kod vrhunskih sportista koji se bave predominantno sportovima snage, odnosno sportovima tipa izdražljivosti i mešovitim sportovima.
4. Utvrđivanje povezanosti svih adaptivnih promena sa polimorfizmima gena za *ACE* i *ACTN3* unutar ispitivanih grupa, kao i poređenje sa kontrolnom grupom fizički neaktivnih ispitanika, čiji je uzorak dobijen tokom sudskomedicinske obdukcije.

### **3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA**

#### **3-1. DIZAJN STUDIJE**

Ova randomizovana studija preseka sprovedena je u periodu od januara do decembra 2016. godine u Zavodu za sport i medicinu sporta Republike Srbije (ZSMS) i na Institutu za sudsku medicinu, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Studija je planirana u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji (revidirana verzija iz 1983. godine) i u skladu sa pravilima Etičkih komiteta ZSMS i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, koji su istraživanje i odobrili.

#### **3-2. SELEKCIJA ISPITANIKA**

Ova studija je obuhvatila grupu fizički aktivnih ispitanika (grupa slučajeva), koji su prema predominantnom tipu fizičke aktivnosti podeljeni na tri grupe, kao i kontrolnu grupu, u kojoj su se nalazili ispitanici sličnog uzrasta, sedentarnog načina života, čije je nasilna smrt nastupila usled zadesa, samoubistva ili ubistva, a koji su obdukovani na Institutu za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu.

U grupi slučajeva učestvovalo je 392 mlada, zdrava fizička aktivna ispitanika oba pola (muškarci 72%; žene 28%) približno istih godina starosti (muškarci  $24.2 \pm 5.0$ ; žene  $23.6 \pm 4.9$  godina).

Kriterijumu za uključivanje u grupu slučajeva za sve ispitanike bio je potpisan informisani pristanak za učešće u istraživanju, uzrast  $\geq 18$  godina, kao i kriterijum da je ispitanik vrhunski sportista. Vrhunskim sportistom smatrao se sportista nacionalne selekcije koji se najmanje pet godina aktivno, takmičarski bavio sportom i trenirao najmanje 15 sati nedeljno. Kriterijum za vrhunskog sportistu limitirao je veličinu uzorka. Uslovi za isključenje iz studije za sve ispitanike bili su: 1. prisustvo ili ranije lečenja od kardiovaskularnih oboljenja, šećerne bolesti, respiratornih oboljenja, 2. postojanje kriterijuma za metabolički sindrom, 3. prisutvo simptoma zapaljenskih bolesti, 4. aktivni pušači, 5. želja ispitanika da ne učestvuje u istraživanju. Sportisti su testirani na kraju zimske sezone, u “najširem” sastavu.

Svi ispitanici u ovoj grupi su prema tipu sporta, koristeći modifikovanu klasifikaciju prema Casselli i sar., bili podeljeni u tri grupe: prvu grupu činili su vrhunski sportisti koji se bave predominantno sportovima tipa snage (dizanje tegova, body building, borilački sportovi, pojedine discipline u atletici - bacanja, trčanje na kratke staze, rvanje, kajak, jedrenje, motosport), drugu grupu činili su vrhunski sportisti koji se bave predominantno sportovima izdržljivosti (trčanje na duge staze, fudbal, futsal, tenis, košarka, plivanje, rukomet, biciklizam, planinarstvo, skijanje, stoni tenis, američki fudbal), dok su treću grupu činili vrhunski sportisti koji se bave mešovitim sportovima (vaterpolo, rukomet, odbojka, trčanje na srednje duge staze, hokej, veslanje, kajak). Ispitanici koji su prema originalnoj klasifikaciji bili svrstani u grupu sportista koji se bave sportovima koji podrazumevaju određene veštine (stoni tenis, kao i borilački sportovi), su u našoj studiji, zbog malog broja slučajeva, a poštujući predominantni tip fizičke aktivnosti, svrstani u grupu vrhunskih sportista koji se bave predominantno sportovima tipa snage. (Caselli i sar., 2015).

Svi ispitanici su nekoliko dana pre ispitivanja pismeno informisani o protokolu, ciljevima i eventualnim rizicima testiranja. Svojim potpisom davali su pristanak za učešće u studiji, prethodno odobren od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu pod brojem 29/VI-3.

Kontrolnu grupu sačinjavale su odrasle osobe istog uzrasta i istog etničkog porekla obdukovane na Institutu za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu u periodu od aprila 2016. godine do maja 2017. godine. U kontrolnu grupu uključeno je 88 ispitanika, oba pola (muškarci 69%; žene 31%) približno istih godina starosti (muškarci  $31.5 \pm 8.5$ ; žene  $31.1 \pm 7.5$  godina).

Kriterijumi za uključivanje u grupu kontrola za sve ispitanike bio je podatak da je smrt na osnovu rezultata obdukcije bila nasilna prema poreklu – zadesna ( $n=49$ ), ubilačka ( $n=6$ ) ili samoubilačka ( $n=33$ ) i koja je nastupila odmah nakon povređivanja. S obzirom na to da je neophodno isključiti nastanak i razvoj ranih postmortalnih promena, analizirani su samo oni slučajevi kod kojih od nastupanja smrti do smeštanja tela u Institut za sudsku medicinu nije prošlo više od 24 sata. Uslovi za isključenje iz studije za sve ispitanike bili su: 1. podatak o prisustvu ili ranijem lečenju od kardiovaskularnih oboljenja, šećerne bolesti, respiratornih oboljenja, 2. postojanje kriterijuma za metabolički sindrom, 3. prisutvo simptoma zapaljenskih bolesti, 4. podatak o zloupotrebi psihoaktivnih supstanci i



alkoholičari, 5. podatak o kontinuiranom i organizovanom bavljenju sportom, odnosno fizičkom aktivnošću više od 10 sati nedeljno. Korišćenjem heteroanamnestičkih podataka i nalaza same obdukcije, izvršena je standardizacija uzorka, odnosno isključene su osobe koje su za života imale neki od navedenih bolesti i poremećaja.

### **3-3. PRIPREMA ISPITANIKA ZA TESTIRANJE**

Testiranje ispitanika u grupi slučajeva je otpočinjano popunjavanjem standardizovanog sportskomedicinskog upitnika (Pravilnik o utvrđivanju zdravstvene sposobnosti sportista za obavljanje sportskih aktivnosti i učestvovanje na sportskim takmičenjima, Službeni glasnik RS br. 15/2012; upitnik u prilogu). Ovaj upitnik sadrži 36 pitanja na koja ispitanik odgovara sa da ili ne. Pitanja se odnose na ličnu anamnezu, anamnezu po sistemima i porodičnu anamnezu. Svaki potvrdni odgovor je posebno obrazložen. Upitnik je dopunjen podacima o tome kada je ispitanik počeo da trenira, koliko puta dnevno i nedeljno trenira, koji je tip treninga, kao i koliko je vremensko trajanje svakog treninga. Na kraju upitnika ispitanici su svojim potpisom potvrdili tačnost podataka. Popunjen, a zatim pregledan upitnik služio je za definitivni odabir prijavljenih ispitanika.

Pre pristupanja testiranju ispitanici su se presvlačili u “antropometrijsko odelo” (samo donji deo sportskog dresa i patike). Sva merenja su izvršena u laboratorijskim uslovima, uvek u isto doba dana, istim instrumentima, istom tehnikom. U laboratoriji je kontinuirano merena temperatura, vlažnost vazduha i atmosferski pritisak (ATPS uslovi neophodni za baždarenje ergospirometra). Merenja su izvršena pri standardnim ambijentalnim uslovima; temperaturi komfora (između 18-22°C), atmosferskom pritisku od 760 mmHg i relativnoj vlažnosti vazduha od 30 do 60%. Zbog uticaja cirkadijalnog ritma na određene vitalne funkcije, sva merenja su vršena između 8 i 12 sati pre podne.

### **3-4. ANTROPOMETRIJSKA MERENJA I FIZIKALNI PREGLED**

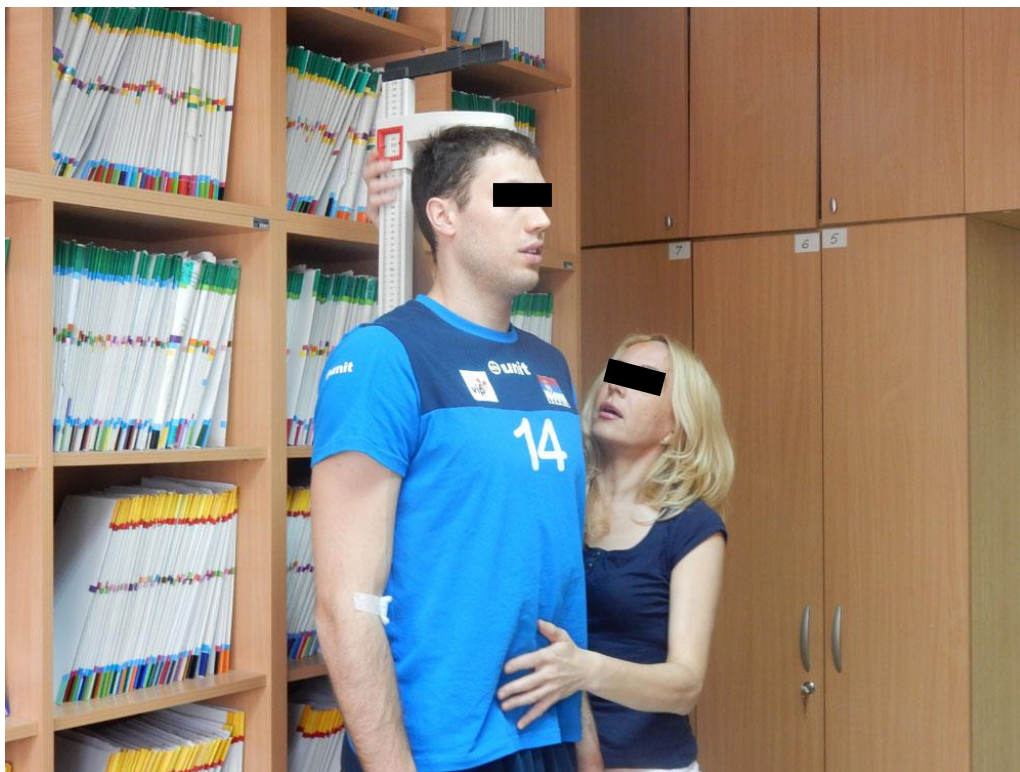
#### **3-4.1. Antropometrijska merenja**

Telesna visina (TV) određivana je prema uputstvima iz Internacionalnog biološkog programa (IBP- International Biological Programme, Weiner i Lourie, 1981), koji sadrži

standardizovanu listu antropometrijskih mera koje se određuju prema uniformnoj proceduri. Pri merenju ispitanici su zauzimali standardni položaj tela, koji podrazumeva: sastavljene, jednako opterećene i ispružene noge, pete sastavljene, a vrhovi stopala u odnosu na pete divergentno za oko 60° stepeni, ruke opuštene uz telo i sa uspravnom glavom.

Za neposredno merenje TV korišćen je antropometar Seca (Seca709, Hamburg, Germany). To je 210 cm dugačak graduisani štap ugaonog profila sa pomičnim delom koji klizi celom dužinom. Na pomičnom delu je horizontalna letvica koja se prisloni na fiksnu antropometrijsku tačku na temenu – vertex ispitanika. Vrednosti se očitavaju na gornjem otvoru. Vrednosti su prema opštem matematičkom pravilu zaokruživanja decimalnih brojeva, zaokruživane na najbližu vrednost, sa greškom od  $\pm 0,5$  cm.

Telesna masa (TM) i ukupni i segmentni procenat telesnih masti (%BF) direktno su očitavane na vagi tipa bioimpedance (InBody 370, InBody, Seoul, Korea). Vaga poseduje CA sertifikat. Ispitanik bos staje na za to određena mesta, posle unošenja podataka o visini i polu i izbora moda merenja (standardni ili atletski) na displeju se očitaju vrednosti TM i %BF.



**Slika 5: Ispitanik na merenju telesne visine pomoću antropometra**

### **3-4.2. Fizikalni pregled**

Fizikalni pregled otpočinjan je zapisom EKG (Schiller Cardiovit AT101, Schiller, Baar, Switzerland), u ležećem položaju, posle petominutnog mirovanja. Fizikalni pregled obavljan je prema standardizovanom postupku (*FIMS, Team Physician Manual, 2012, 3<sup>rd</sup> edition*). Fizikalni pregled je služio za procenu kontraindikacija za izvođenje ergospirometrijskog testa. U slučajevima u kojima lekar, zbog objektivnih ili subjektivnih razloga sportiste (zamor nakon takmičenja, nedovoljno zaceljena povreda, nedavna bolest, nespремnost za ergospirometrijski test...) sportisti nisu bili podvrgnuti testu provokacije naporom.

### **3-4.3. Procedura merenja krvnog pritiska**

Svim ispitanicima meren je arterijski krvni pritisak - TA (mm Hg), u sedećem stavu, uvek na levoj ruci. Za merenje sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska auskultacijskom metodom korišćeni su živin manometar i stetoskop, uz odgovarajuću veličinu manžetne. Pre merenja arterijskog krvnog pritiska sportisti su provodili 15 minuta u sedećem položaju. Nakon toga, arterijski krvni pritisak je meren u tri uzastopna merenja, a zatim je srednja vrednost uzimana za analizu.

### **3-4.4. Protokol elektrokardiografskog pregleda**

EKG pregled je rađen u miru na standardnom 12-kanalnom EKG aparatu. P talas i PQ interval su mereni u D2 odvodu, a QRS kompleks, T talas, i QTc interval u V6 odvodu. Analizirani su sledeći EKG parametri:

- 1) srčana frekvenca,
- 2) trajanje EKG intervala:
  - a) PQ intervala,
  - b) QT intervala,
  - c) QTc intervala,
- 3) trajanje EKG talasa:
  - a) P talasa,
  - b) T talasa,

c) QRS kompleksa,

4) određivanje voltaže EKG talasa:

a) S talasa

b) T talasa,

c) R talasa

d) Određivanje Sokolow-Lyon indexa ( $S_{1,2}+R_{5,6}$ )

Takođe je analizirano i:

1. prisustvo poremećaja sprovođenja na nivou AV čvora (AV I stepena, AV blok II stepena – Weckenbach),
2. prisustvo poremećaja sprovođenja na nivou komora (inkompletni blok desne grane – RBBB)
3. kao i prisutvo poremećaja srčanog ritma – supraventrikularnih ekstrasistola (SVES) i ventrikularnih ekstrasistola (VES).

### **3-5. PROTOKOL ERGOSPIROMETRIJSKOG TESTIRANJA**

Ergospirometrijski test je izvođen u standardnim uslovima i sa prethodnom standardnom pripremom ispitanika, prema preporukama CEPR/CCC/AHA (*Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; Council on Clinical Cardiology; American Heart Association. Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Applications, 2000*).

Za merenje zapremine gasnih frakcija u izdahnutom vazduhu metodom „*breath by breath*” (dah za dahom, tj. svaki izdah se posebno meri), kao i za kontinuirani (dvanaesto kanalni) EKG monitoring korišćen je ergospirometar (Quark b<sup>2</sup>, Cosmed, Italy). Kalibracija analizatora gasova vršena je svakodnevno (ATPS uslovi). Sastojala se iz kalibracije volumena vazduha i kalibracije gasova koji se mere uz korišćenje parametara koji se odnose na ambijentalne uslove. Kalibracija volumena vazduha, vršena je pumpom zapremine 1L korišćenjem ambijentalnog vazduha. Kalibracija koncentracije gasova vršena je pomoću poznate smeše gasova: 15% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> i 80% N<sub>2</sub> koja se nalazila u odgovarajućoj boci. U parametre kalibracije upisivana je nadmorska visina i relativna vlažnost vazduha, dok je sam analizator merio ambijentalnu temperaturu. Laboratorija je

bila opremljena medikamentom terapijom i automatskim spoljašnjim defibrilatorom (Medtronic), neophodnim u slučaju poremećaja srčanog ritma ili srčanog zastoja.

U odnosu na predominantni tip fizičke aktivnosti, a u cilju postizanja maksimalnih rezultata sportisti su test fizičkog opterećenja radili ili na tredmilu (Treadmill T200, Cosmed, Italy, dugačak 200 cm) (n=374) ili na ergobiciklu (Kettler Ergoracer GT, Kettler, Ense, Germany) (n=18).

### **3-5.1. Protokol ergospirometrijskog testiranja na tredmilu**

Test se sastojao iz tri faze. Prva, faza mirovanja trajala je 3 minuta, tokom kojih su ispitanici bili u stojećem položaju. Druga, test faza otpočinjala je pokretanjem trake brzinom od 4 km/h. Brzina trake bi se svaki naredni minut povećavala za još 1 km/h, dok je tokom celog testa elevacija tredmila bila konstantna. Treća, faza oporavka trajala je 3 minuta.

Tokom testiranja određivane su sledeće varijable: srčana frekvencija (HR), potrošnja kiseonika ( $VO_2$ ), rezerva srčane frekvencije (HRR), respiracijski koeficijent (RER-RQ), maksimalne vrednosti arterijskog krvnog pritiska (STA max, DTA max) i srčane frekvencije (HRmax), vrednosti pulsa u 1. i 3. minutu oporavka (HRrec1, HRrec3), kao i vrednosti arterijskog krvnog pritiska u 1. i 3. minutu oporavka (STA rec1, STAre3, DTAre1, DTA rec3).

Testiranje bi bilo završeno onog momenta kada se ispune bar dva od sledećih kriterijuma za maksimalni test opterećenja: dostizanje maksimalne srčane frekvencije, platoa u potrošnji kiseonika, vrednosti RER veće od 1.2 ili zbog subjektivnih razloga - kada je ispitanik tražio prekid testa. Kao maksimalna srčana frekvencija uzeta je vrednost 220 umanjena za godine starosti ispitanika. Srčana frekvencija (HR) je određivana iz EKG u mirovanju (u ležećem položaju i pri stajanju), tokom ergometrijskog testa na svakom sukcesivnom nivou progresivnog opterećenja, na kraju testa opterećenja (HRmax) kao i u 1. i 3. minutu oporavka. Kao plato u potrošnji kiseonika uzeta je vrednost  $VO_2$  max, kada u dva uzastopna nivoa opterećenja  $VO_2$  max nije rastao više od 150 ml min<sup>-1</sup> (Waserman et al., 1999). Test je prekidan i u slučaju pojave promena u EKG-a u smislu određenih aritmija ili promena ST segmenta.



**Slika 6. Ispitanik na pokretnoj traci ergospirometra**

### **3-5.2. Protokol ergospirometrijskog testiranja na ergobiciklu**

Ukoliko su ispitanici testirani na ergobiciklu, test se takođe sastojao iz tri faze. Prva, faza mirovanja trajala je tri minuta, tokom koje su ispitanici sedeli na ergobiciklu. Druga, test faza otpočinjala je pokretanjem ergobicikla opterećenjem od 50 W. Opterećenje bi se svaki naredni minut povećavalo za još 25 W. Treća, faza oporavka, trajala je 3 minuta.

Tokom testiranja određivane su sledeće varijable: srčana frekvencija (HR), potrošnja kiseonika ( $VO_2$ ), rezerva srčane frekvencije (HRR), respiracijski koeficijent (RER-RQ), maksimalne vrednosti arterijskog krvnog pritiska (STA max, DTA max) i srčane frekvencije (HRmax), vrednosti pulsa u 1. i 3. minutu oporavka (HRrec1, HRrec3), kao i vrednosti arterijskog krvnog pritiska u 1. i 3. minutu oporavka (STA rec1, STAre3, DTAre1, DTA rec3).

Testiranje bi bilo završeno onog momenta kada se ispune bar dva od sledećih kriterijuma za maksimalni test opterećenja: dostizanje maksimalne srčane frekvencije, platoa u potrošnji kiseonika, vrednosti RER veće od 1.2 ili zbog subjektivnih razloga - kada je ispitanik tražio prekid testa. Kao maksimalna srčana frekvencija uzeta je vrednost 220 umanjena za godine starosti ispitanika. Srčana frekvencija (HR) je određivana iz EKG u mirovanju (u ležećem položaju i pri stajanju), tokom ergometrijskog testa na svakom sukcesivnom nivou progresivnog opterećenja, na kraju testa opterećenja (HRmax) kao i u 1. i 3. minutu oporavka. Kao plato u potrošnji kiseonika uzeta je vrednost  $VO_2$  max, kada u dva uzastopna nivoa opterećenja  $VO_2$  max nije rastao više od  $150 \text{ ml min}^{-1}$  (Waserman et

al., 1999). Test je prekidan i u slučaju pojave promena u EKG-a u smislu određenih aritmija ili promena ST segmenta.

### 3-6. PROTOKOL ULTRAZVUČNOG PREGLEDA SRCA

Ehokardiografski pregled je vršen u standardnom levom bočnom položaju, kompjuterizovanim ultrazvučnim aparatom uz sondu od 3,5 MHz, prema preporukama *American Society of Echocardiography* (Lang i sar., 2015). Za ehokardiografski pregled korišćena je kompjuterizovani ultrazvučni aparat uz sondu od 3,5 MHz (Philips CX50, Hamburg, Germany).

U ovoj studiji korišćeni su standardni preseci: parasternalni uzdužni i poprečni, uzdužni presek četiri šupljine i uzdužni presek dve šupljine. Analizirani su sledeći ehokardiografski parametri:

I - Dimenzije srčanih šupljina, merene u standardnom M modu i parasternalnom uzdužnom preseku.

1. end-dijastolna dimenzija leve komore – EDDLK (mm)
2. end-sistolna dimenzija leve komore – ESDLK (mm)
3. debljina interventrikularnog septuma u dijastoli – IVS (mm)
4. debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli – ZZ (mm)

II - Sistolna funkcija leve komore.

Sistolna funkcija je kvantifikovana na osnovu vizuelnom metodom određene ejeckione frakcije (EF%). Normalnom sistolnom funkcijom leve komore je smatrana ejeckiona frakcija veća od 55%.

III - Masa leve komore.

Masa leve komore je izračunavana na osnovu end-dijastolnih dimenzija leve komore korišćenjem formule po Devereux-u, a zatim je standardizovana na BSA (engl. *body surface area*) ispitanika.

$$\text{LVM} = [ 1.04 \times (\text{IVS} + \text{ZZ} + \text{EDDLK})^3 - \text{EDDLK}^3 ] - 13.6 \text{ g}$$

- LVM = masa leve komore (g)

- IVS = interventrikularni septum-debljina (mm)

- ZZ = zadnji zid – debljina (mm)

- EDDLK = end-dijastolni dijametar leve komore (mm)

BMI – indeks telesne mase, engl. *body mass index* – je izračunavan po standardnoj formuli koju je osmislio belgijski statističar Adolphe Quetelet (1796-1874), pa je zbog toga ranije korišćen izraz i Quetelet-ov index (Devereux, 1987).

$$\text{BMI ( kg/m}^2 \text{ )} = \text{Masa (kg) / Visina}^2 \text{ (m)}$$

BSA predstavlja izračunatu površinu tela i izračunavana je računarski po formuli Mosteller-a. Mostellerova formula predstavlja modifikovanu varijantu DuBois i DuBois-ove formule, a ujedno se smatra naj reprezentativnijom i najobjektivnijom.

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = ([\text{Visina(cm)} \times \text{Masa(kg)} ] / 3600 )^{1/2}$$

Odnosno

$$\text{BSA} = \sqrt{[\text{Visina(cm)} \times \text{Masa(kg)} ] / 3600}$$

Sve mere su merene iz M-moda. Zatim su izračunavane relativne vrednosti masa leve komore, kao indeks mase LK /BMI i indeks mase LK/ BSA.

IV - Indeks hipertrofije leve komore-masa leve komore/BSA

Indeks leve komore je određivan na osnovu predloženog metoda De Simone-a i Ford-a (Sosnowski i sar., 2006; De Simone i sar., 1992).

### **3-7. PROTOKOL SUDSKOMEDICINSKE OBDUKCIJE**

Nakon fotografisanja, skidanja tragova i odeće, kao i spoljašnjeg pregleda i merenja antropometrijskih parametara leš je postavljen na obdukcioni sto nakon čega su otvarane telesne duplje i sečeni organi, u skladu sa propisanom obdukcionom tehnikom.

#### **3-7.1. Obdukcija srca**

U cilju bolje vizualizacije i što preciznijeg merenja ciljnih parametara morfologije srca, obdukcija srca vršena je prilagođenom obdukcionom tehnikom prema Burke i saradnicima (Burke i sar., 2011). Nakon otvaranja srčane kese u predelu vrha sa prednje strane u obliku latiničnog slova „V“ do osnove srca, pregledana je osrčnica i nasrčnica.



Potom je ustanovljen oblik i veličina srca. Merenje srca je vršeno od vrha srca do početka plućne arterije - visina srca, a poprečno preko venačne brazde (*sulcus coronarius*) je određivana širina srca.

Otvaranje srca je vršeno sečenjem po kraćoj osi, rezovima paralelnim sa zadnjim atrioventrikularnim sulkusom, na po 1 cm, počev od vrha srca do na oko 2,5 cm ispod njega, vodeći računa da se ne preseku atrioventrikularne valvule.

Ova obdukciona tehnika je izvođena kako bi se:

- odredile dimezije šupljine leve komore, debljina prednjeg, lateralnog i zadnjeg zida leve komore, debljina septuma na različitim nivoima, kao i debljina zida desne komore,
- utvrdila morfološka struktura miokarda radi makroskopskog isključenja hipertrofične kardiomiopatije i drugih makroskopski vidljivih promena na srčanom mišiću,
- korelirali izmereni kardiološki parametri sa in vivo ehokardiografskim nalazom.

Nakon toga je otvarana baza srca što je podrazumevalo sečenje kroz fibrozne anuluse pretkomorno-komornih i arterijskih otvora i određivanje njihovih dimenzija.

Nakon završetka obdukcije uzimana je krv iz leša u tečnom stanju pomoću sterilnih briseva. Iz uzetog obdukcionog uzorka krvi su izolovani molekuli DNK u kojima su analizirani geni koji određuju stepen prokrvljenosti mišića kao i procenat različitih vrsta mišićnih vlakana (*ACE* i *ACTN3*).

### **3-8. GENOTIPIZACIJA I/D POLIMORFIZMA ACE GENA I R577X POLIMORFIZMA U ACTN3 GENU**

Polimorfizmi u genima *ACE* i *ACTN3* ispitanika u grupi slučajeva, određivani su korišćenjem reakcije lančanog umnožavanja u realnom vremenu (engl. *Real-time PCR*) iz DNK ispitanika koja je izolovana iz brisa bukalne sluznice (unutrašnje strane obraza). Za uzimanje bukalnog brisa koristio se plastični štapić (kolektor) kojim se nekoliko puta protrljala unutrašnja strana obraza. U kontrolnoj grupi je tokom sudskomedicinske obdukcije uziman uzorak biološkog materijala (krv leša u tečnom stanju uzeta sterilnim brikom tokom obdukcije), koji je obrađivan i iz njega izolovana i čuvana genomska DNK i analizirani isti geni.

Iz prikupljenih uzoraka krvi i brisa izolovana je ukupna DNK za analizu, pomoću komercijalno dostupnog kita za neorgansku izolaciju (Qiagen, GmbH, Hilden, Nemačka).

Genotipizacija navedenih gena je izvršena u DNK laboratoriji Instituta za sudsku medicinu, Medicinskog fakulteta u Beogradu.

### 3-8.1. Real Time PCR genotipizacija

#### 3-8.1.1. Genotipizacija HRM metodom

Rezultati za ispitivani *ACE* I/D i *ACTN3* R577X polimorfizam dobijeni su primenom HRM (engl. *High Resolution Melting* - HRM) PCR metode koja je razvijena i validirana u našoj laboratoriji (engl. *in house*). U reakciji je korišćen HRM Master Mix (Thermo Fisher Scientific, SAD) u totalnom volumenu reakcije od 20µL, dok je finalna koncentracija prajmera u reakciji iznosila po 0.45µM. Sekvence prajmera prikazane su u Tabeli 4 (Munhoz i sar., 2005).

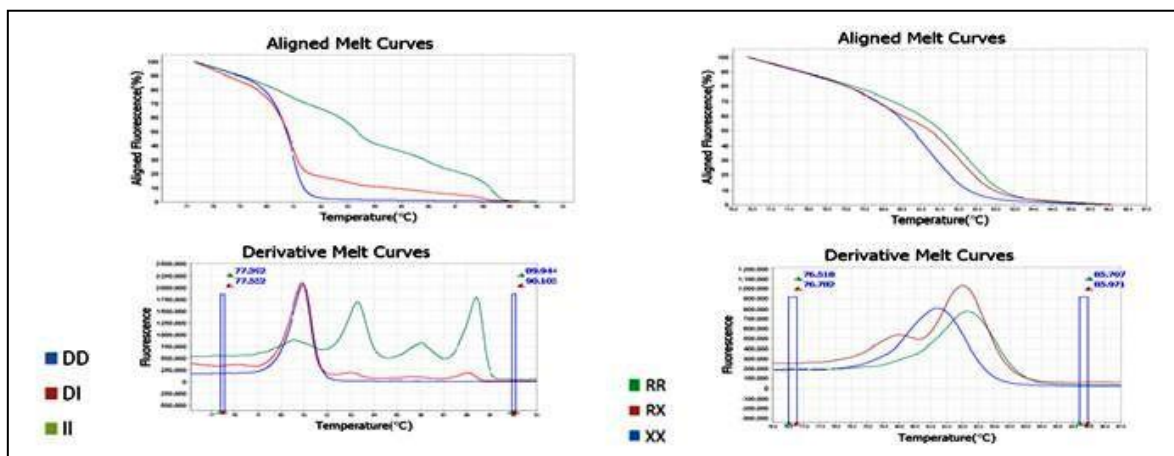
**Tabela 4: Sekvence uzvodnog (F) i nizvodnog (R) prajmera za ACE i ACTN3 polimorfizam**

Gen	Polimorfizam	HGVS nomenklatura	Sekvence uzvodnog (F) i nizvodnog (R) prajmera
ACE	I/D (rs1799752)	NM_000789.3:c.2306-119_2306-118insATACAGTCACTTTTTTTT TTTTTTTTGAGACGGAGTCT CGCTCTGTCGCC	F:5' CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT 3' R:5'GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT 3'
ACTN3	R577X (rs1815739)	NM_001104.3:c.1729C>T	F: 5'CAC GAT CAG TTC AAG GCA ACA 3' R: 5'CCC TGG ATG CCC ATG ATG 3'

HGVS-engl. Human Gene Variants Society

PCR amplifikacija i utvrđivanje krive topljenja amplikona rađeni su na ViiA 7 Real Time instrumentu (Applied Biosystems, SAD), a rezultati su analizirani korišćenjem QuantStudio Real Time PCR softvera, v. 3.2 (Applied Biosystems, SAD). Nakon 40 ciklusa amplifikacije (15 sekundi denaturacije na 95°C i 1 minut hibridizacije i ekstenzije prajmera na 62°C), dobijeni PCR produkti su denaturisani 10 sekundi na 95°C, zatim hibridizovani 15 sekundi na 62°C, zatim 1 minut na 72°C (u slučaju *ACE* I/D polimorfizma), nakon čega je rađen korak topljenja fragmenata na temperaturama od 62°C do 95°C, sa brzinom promene od 0.02°C/sekundi. Profili topljenja su analizirani

korišćenjem HRM Softver Modula za ViiA7 System (Applied Biosystems, SAD), koji nam omogućava razlikovanje *ACE* (D ili I), odnosno *ACTN3* (R ili X) genotipova na osnovu oblika krive topljenja i vrednosti tačke topljenja amplicona ( $T_m$  vrednost). Dobijeni genotipovi za *ACE* I/D polimorfizam su provereni na podgrupi od 20 uzoraka, elektroforezom na 2% agaroznom gelu, pri čemu su dobijeni rezultati bili 100% konzistentni sa rezultatima HRM analize.



**Slika 7. Krive topljenja amplicona na ViiA 7 Real Time instrumentu za I/D polimorfizam u *ACE* genu i R577X polimorfizam u *ACTN3* genu**

### 3-9. STATISTIČKA ANALIZA REZULTATA

Distribucija izmerenih vrednosti analiziranih fizioloških i kliničkih svojstava je opisana merama centralne tendencije (aritmetrička sredina, modus, medijana), kao i statističkim parametrima disperzije (standardna devijacija, standardna greška, koeficijent varijacije, minimalna i maksimalna vrednost). Nakon provere tipa raspodele analiziranih svojstava Kolmogorov-Smirnov testom, primenjena je odgovarajuća statistička analiza za testiranje postavljenih hipoteza. Varijable koje zadovoljavaju kriterijume normalne raspodele su analizirane parametarskim testovima, kako bi se detektovale statističke značajnosti razlika između eksperimentalnih i kontrolne grupe. Primenjeni su modeli statističkih analiza, koji uključuju analize varijanse (ANOVA), kovarijanse (ANCOVA) sa

različitim faktorima (tip sporta, genotip, starost, dužina bavljenja sportom) i analiza glavnih komponenti (PCA- engl. *principal component analysis*). Neparametarski statistički modeli (Kruskal-Volis) su primenjeni na parametrima koji nisu zadovoljavaju kriterijume normalne distribucije. Kovariranje i funkcionalna zavisnost analiziranih svojstava su testirani parametarskim i neparametarskim modelima korelacija i regresija (Pirsonov proizvod momenata i Spirmanov test redosleda rangova).

## 4. REZULTATI

Rezultati dobijeni ovom studijom predstavljeni su u sedam poglavlja. U prvom delu prikazana je analiza osnovnih antropometrijskih karakteristika fizički aktivnih ispitanika i kontrolne grupe, u odnosu na pol, a zatim su prikazane ustanovljene razlike u ispitivanim parametrima između navedenih grupa (4.1). Nakon toga prikazani su rezultati testa opterećenja grupe fizički aktivnih ispitanika (4.2), kao i rezultati njihovog elektrokardiografskog (4.3) pregleda. U sledećem poglavlju prikazani su rezultati ultrazvučnog pregleda srca kod fizički aktivnih ispitanika, kao i obdukcijske karakteristike srca kontrolne grupe (4.4). Nakon toga navedeni su rezultati analize polimorfizama u genima asociranim sa sportskim performansama, učestalosti alela i genotipova pojedinačnih lokusa u grupi slučajeva (4.5), kao i rezultati analize polimorfizama u genima asociranim sa sportskim performansama, učestalosti alela i genotipova pojedinačnih lokusa u kontrolnoj grupi. U poslednjem poglavlju prikazani su rezultati ispitivanja interakcija između svih analiziranih polimorfizama u genima asociranim sa sportskim performansama i sredine (4.6), kao i rezultati analize glavnih komponenti (PCA- *principal component analysis*) (4.7).

### 4-1. OPŠTE I KARAKTERISTIKE TELESNOG SASTAVA KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA I KONTROLNE GRUPE

Grupa fizički aktivnih ispitanika je obuhvatila 106 ispitanica ženskog pola i 281 ispitanika muškog pola, koji su prema predominantnom tipu fizičke aktivnosti svrstani u tri grupe: sportovi snage (nž=17; nm=41; ukupno=58), sportovi izdržljivosti (nž=11; nm=68; ukupno=79) i mešoviti sportovi (nž=77; nm=168; ukupno=245).

Kontrolna grupa obuhvatila je 27 ispitanika ženskog pola i 61 ispitanika muškog pola. U kontrolnoj grupi, u odnosu na poreklo smrti, u najvećem broju slučajeva smrt je nastupila usled zadesa (n=16, u grupi ispitanica ženskog pola i n=33, u grupi muških ispitanika), zatim slede samoubistva (n=10, u grupi ispitanica ženskog pola i n=23, u grupi

muških ispitanika), i u najmanjem broju slučajeva, ubistva (n=1, u grupi ispitanica ženskog pola i n=5, u grupi muških ispitanika).

Postojala je statistički značajna razlika u odnosu na starost ispitanika između sportista u grupi sportova izdržljivosti i sportista koji se bave mešovitim sportovima i sportovima snage ( $p < 0.01$ ). Naime, sportisti koji se bave sportovima izdržljivosti su bili statistički značajno stariji ( $26,2 \pm 4,9$  godina) u odnosu na ostale dve grupe fizički aktivnih ispitanika ( $25,0 \pm 4,2$  godina, sportovi snage;  $22,9 \pm 4,6$  godina mešoviti sportovi). Takođe, postojala je i statistički značajna razlika u odnosu na starost ispitanika između grupe fizički aktivnih ispitanika i kontrolne grupe ( $p < 0.01$ ). Naime, ispitanici u kontrolnoj grupi su bili statistički značajno stariji ( $31,1 \pm 8,2$  godina) u odnosu na grupu fizički aktivnih ispitanika ( $23,9 \pm 4,9$  godina).

Iz neposredno izmerenih vrednosti telesne mase (TM) i telesne visine (TV), izračunat je indeks telesne mase (BMI) fizički aktivnih ispitanika i kontrolne grupe. Procenat telesnih masti (BF%) je direktno očitavan sa vage. Osnovne antropometrijske karakteristike ispitanika muškog pola u posmatranim grupama, kao i rezultati statističkog poređenja između njih, primenom t-testa) je prikazana u Tabeli 5.

Sportisti iz grupe mešoviti sportova su imali najveću telesnu masu i telesnu visinu, koja se statistički značajno razlikovala u odnosu na vrednosti dobijene za sportiste iz ostale dve ispitivane grupe ( $p < 0,001$ ). Procenat telesnih masti se nije značajno razlikovao između ispitivanih grupa fizički aktivnih ispitanika ( $p > 0,05$ ).

Takođe, utvrđena je statistički značajna razlika u telesnoj visini između eksperimentalne i kontrolne grupe ( $p < 0,001$ ). Naime, ispitanici iz kontrolne grupe su bili statistički značajno niži u odnosu na ispitanike iz eksperimentalne grupe. Postojala je i statistički značajna razlika u telesnoj masi ( $78,2 \pm 13,2$  kg vs.  $86,9 \pm 15,1$  kg) i telesnoj visini ( $180,3 \pm 7,6$  vs.  $188,9 \pm 9,8$  cm) između kontrolne grupe i grupe fizički aktivnih ispitanika iz grupe mešoviti sportova ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 5. Antropometrijske karakteristike fizički aktivnih ispitanika muškog pola (n=281)**

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EXP vs KG p	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p	KG vs EG p	KG vs PG p	KG vs MG p
<b>TM (kg)</b>	<b>EG</b>	78,1 ±10,1	58	118	<i>ns</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>&lt;0,001</i>
	<b>PG</b>	84,5± 19,8	59	139							
	<b>MG</b>	91,0±13,8	64	174							
	<b>EXP</b>	86,9±15,1	58	174							
	<b>KG</b>	78,2±13,2	52	105							
<b>TV (cm)</b>	<b>EG</b>	181,7±7,3	164	204	<i>&lt;0,001</i>	<i>ns</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>&lt;0,001</i>
	<b>PG</b>	182,6± 8,2	167	207							
	<b>MG</b>	193,4 ±8,4	174	215							
	<b>EXP</b>	188,9±9,8	164	215							
	<b>KG</b>	180,3±7,6	162	205							
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>EG</b>	23,6 ±2,2	18	30	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
	<b>PG</b>	25,2±5,3	19	40							
	<b>MG</b>	24,3±3,4	18	52							
	<b>EXP</b>	24,3±3,5	18	52							
	<b>KG</b>	24,1± 3,4	14	30							
<b>BF (%)</b>	<b>EG</b>	11,1±4,7	3	27	/	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	/	/	/
	<b>PG</b>	11,3±6,7	3	29							
	<b>MG</b>	9,4±4,5	3	25							
	<b>EXP</b>	10,1±4,9	3	29							

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovityh sportova, eng. mixed group, (n=171); EXP, grupa fizički aktivnih ispitanika, eksperimentalna grupa; KG, kontrolna grupa; TM, telesna masa; TV, telesna visina; BMI, indeks telesne mase; BF%, procenat telesnih masti; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

Osnovne antropometrijske karakteristike ispitanica ženskog pola u posmatranim grupama su prikazane u Tabeli 6. Nije ustanovljena statistički značajna razlika u odnosu na uzrast između ispitivanih grupa sportistkinja ( $p>0,05$ ). Sportistkinje iz grupe mešovityh sportova su imale statistički značajno veću telesnu masu u poređenju sa ispitanicama iz grupe sportova izdržljivosti ( $p<0,05$ ). Takođe, ustanovljena je i statistički značajna razlika u telesnoj visini između ispitivanih grupa. Naime, sportistkinje iz grupe mešovityh sportova su bile najviše, dok je najmanja telesna visina bila kod sportistkinja koje se bave sportovima izdržljivosti. Sportistkinje iz grupe sportova snage su imale statistički značajno manji procenat telesnih masti u odnosu na ispitanice iz grupe sportova izdržljivosti ( $p<0,02$ ).

Takođe, poređenjem eksperimentalne i kontrolne grupe ispitanica ženskog pola, ustanovljeno je da su ispitanice u kontrolnoj grupi imale statistički značajno veće vrednosti BMI u poređenju sa grupom sportistkinja ( $p < 0,001$ ). Ustanovljena je i statistički značajna razlika u telesnoj visini između kontrolne grupe i grupe mešovityh sportova ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 6. Starost i antropometrijske karakteristike fizički aktivnih ispitanika ženskog pola (n=106)**

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EXP vs KG	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p	KG vs EG p	KG vs PG p	KG vs MG p
TM (kg)	EG	62,5±10,5	43	86	ns	ns	0,021	ns	ns	ns	ns
	PG	68,0±12,7	48	100							
	MG	70,8± 8,2	47	92							
	EXP	69,5±9,6	43	100							
	KG	70,3±18,5	41	113							
TV (cm)	EG	166,1± 4,5	157	171	ns	<0,001	0,001	0,001	ns	ns	0,009
	PG	172,7 ±6,5	15	185							
	MG	180,8 ±9,1	158	196							
	EXP	177,9±9,7	157	196							
	KG	174,2±11,2	157	174							
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	EG	22,6±3,1	17	30	<0,001	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	PG	22,7± 3,9	18	34							
	MG	21,6±1,9	18	26							
	EXP	21,9±2,5	17	34							
	KG	22,9±4,8	14	35							
BF (%)	EG	21,7±5,9	14	36	/	ns	0,021	ns	/	/	/
	PG	17,7±6,4	12	34							
	MG	17,3±4,4	8	28							
	EXP	17,9±5,1	8	36							

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=11); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=17); MG, grupa mešovityh sportova, eng. mixed group, (n=77); EXP, grupa fizički aktivnih ispitanika, eksperimentalna grupa; KG, kontrolna grupa; TM, telesna masa; TV, telesna visina; BMI, indeks telesne mase; BF%, procenat telesnih masti; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

#### 4-2. REZULTATI FUNKCIONALNIH ISPITIVANJA KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA

Funkcionalna ispitivanja su sprovedena maksimalnim ergospirometrijskim testom na tredmilu ili ergobiciklu. Sportisti koji zbog subjektivnih ili objektivnih razloga (umor, rekonvalescencija od prethodne bolesti ili povrede, stanje pretreniranosti) nisu bili u



moćnosti da rade ergospirometrijsko testiranje ili su bili podvrgnuti testu provokacije fizičkim naporom, bili su isključeni iz statističke obrade.

**Tabela 7. Srčana frekvencija (HRmir) i arterijski pritisak - TA (mmHg) u mirovanju u grupi fizički aktivnih ispitanika muškog pola (n=277)**

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p
<b>HRmir</b> (min <sup>-1</sup> )	<b>EG</b>	56,8± 10,8	38	88	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	58,1 ±10,1	41	82			
	<b>MG</b>	56,6±9,7	34	91			
	<b>EXP</b>	56,9±10,0	34	91			
<b>TA sistolni</b> (mm Hg)	<b>EG</b>	110,4 ±9,2	85	145	<b>0,012</b>	<b>0,004</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	116,1±10,1	95	140			
	<b>MG</b>	115,1±9,9	90	60			
	<b>EXP</b>	114,1±9,9	85	160			
<b>TA dijastolni</b> (mm Hg)	<b>EG</b>	69,8±7,3	55	90	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	70,6±7,8	50	85			
	<b>MG</b>	71,1±8,0	50	105			
	<b>EXP</b>	70,8±7,8	50	105			

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=41); MG, grupa mešoviti sportova, eng. mixed group, (n=168); HRmir, vrednost srčane frekvence u mirovanju; TA, vrednosti arterijskog krvnog pritiska; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

Na kraju faze mirovanja (3 minuta u stojećem položaju), pre otpočinjanja ergospirometrijskog testa (pokretanja tredmila ili bicikla) registrovana je srčana frekvencija u stojećem položaju (HRmir). Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u vrednostima srčane frekvence (p>0,05).

Najniže srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska zabeležene su u grupi sportova izdržljivosti, i ove vrednosti su se statistički značajno razlikovale u odnosu na one iz ostalih ispitivanih grupa (Tabela 7). Naime, najniža srednja vrednost arterijskog krvnog pritiska uočena je kod sportista iz grupe sportova sportova izdržljivosti i ona je iznosila 110/70 mm Hg. Ova vrednost je bila značajno niža u poređenju sa sportistima iz grupe mešoviti sportova (115/71 mm Hg, p=0,004), i sportova snage (116/71 mm Hg, p=0,12), kod kojih su izmerene najviše vrednosti arterijskog krvog pritiska.

**Tabela 8. Srčana frekvencija (HRmir) i arterijski pritisak - TA (mmHg) u mirovanju u grupi fizički aktivnih ispitanika ženskog pola (n=105)**

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p
<b>HRmir</b> (min <sup>-1</sup> )	<b>EG</b>	62,1 ±13,3	46	89	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
	<b>PG</b>	61,1 ±11,9	44	88			
	<b>MG</b>	55,9 ±8,2	42	76			
	<b>EXP</b>	57,5±9,7	42	89			
<b>TA sistolni</b> (mm Hg)	<b>EG</b>	100,9 ±8,0	90	110	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
	<b>PG</b>	105,8± 10,7	90	125			
	<b>MG</b>	100,1± 8,9	80	120			
	<b>EXP</b>	101,2±9,4	80	125			
<b>TA dijastolni</b> (mm Hg)	<b>EG</b>	61,4 ±5,5	50	70	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
	<b>PG</b>	66,1±7,8	55	80			
	<b>MG</b>	62,7±6,6	45	80			
	<b>EXP</b>	63,1±6,8	45	80			

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=11); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=17); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=77); HRmir, vrednost srčane frekvence u mirovanju; TA, vrednosti arterijskog krvnog pritiska; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

U grupi ispitanica ženskog pola nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u vrednostima srčane frekvence, kao ni u srednjim vrednostima arterijskog krvnog pritiska u mirovanju ( $p > 0,05$ ).

Poređenjem maksimalnih vrednosti srčane frekvencije ustanovljeno je da je njena vrednost u grupi sportista koji se bave mešovitim sportovima statistički značajno niža u odnosu na vrednosti ovog parametra u grupi sportova izdržljivosti ( $p < 0,001$ ). Poređenjem srednjih vrednosti maksimalnog arterijskog pritiska nije dobijena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa. Maksimalna potrošnja kiseonika izražena je u relativnim jedinicama -  $VO_2\max$  (ml min<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup>). Takođe, pokazano je da nije bilo statistički značajne razlike ni u maksimalnoj potrošnji kiseonika između ispitivanih grupa ( $p > 0,05$ ) (Tabela 9).

**Tabela 9. Maksimalna srčana frekvencija, arterijski pritisak - TA (mmHg) i potrošnja kiseonika u grupi fizički aktivnih ispitanika muškog pola (n=277)**

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p
<b>HR max</b> (min <sup>-1</sup> )	<b>EG</b>	188,6± 11,4	150	210	<b>ns</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	183,9± 8,7	163	203			
	<b>MG</b>	182,4±10,9	152	214			
	<b>EXP</b>	184,1±11,1	150	214			
<b>TA sistolni max</b> (mm Hg)	<b>EG</b>	178,3±17,9	130	210	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	184,8±23,3	145	240			
	<b>MG</b>	185,4±22,7	130	260			
	<b>EXP</b>	183,6±21,9	130	260			
<b>TA dijastolni max</b> (mm Hg)	<b>EG</b>	56,8±13,2	20	80	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	56,6±15,3	10	80			
	<b>MG</b>	54,4±13,6	10	105			
	<b>EXP</b>	55,3±13,7	10	105			
<b>VO<sub>2</sub> max</b> (ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	<b>EG</b>	52,3±6,0	36	66	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	45,3±8,7	28	63			
	<b>MG</b>	50,3±6,5	30	66			
	<b>EXP</b>	50,0±7,1	28	66			

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=41); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=168); HRmax, maksimalna srčana frekvencija; TA, vrednost arterijskog krvnog pritiska; VO<sub>2</sub>max, Maksimalna potrošnja kiseonika; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

U grupi ispitanica ženskog pola nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u maksimalnim vrednostima srčane frekvence, kao ni u srednjim vrednostima maksimalnog arterijskog krvnog pritiska (p>0,05).

Sportisti u grupi mešovitih sportova su imali statistički značajno nižu vrednost srčane frekvencije na kraju prvog i trećeg minuta oporavka u poređenju sa sportistima iz grupe sportova snage i izdržljivost (p<0,05). Takođe, pokazano je da postoji statistički značajna razlika u vrednostima sistolnog pritiska na kraju trećeg minuta oporavka i dijastolnog pritiska na kraju prvog minuta oporavka između sportista koji se bave mešovitim sportovima i sportistima u grupi sportova izdržljivosti (p<0,05). Naime, sportisti iz grupe sportova izdržljivosti su imali statistički značajno nižu vrednost sistolnog pritiska na kraju trećeg minuta oporavka (140 mm Hg) u odnosu na sportiste iz grupe mešovitih sportova (147 mm Hg, p=0,023). Takođe, imali su statistički značajno višu vrednost dijastolnog pritiska na kraju prvog minuta oporavka u odnosu na sportiste iz grupe mešovitih sportova (59 mm Hg vs. 56 mm Hg, p=0,023).

**Tabela 10. Maksimalna srčana frekvencija, arterijski pritisak - TA (mmHg) i potrošnja kiseonika u grupi fizički aktivnih ispitanika ženskog pola (n=105)**

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p
<b>HR max</b> (min <sup>-1</sup> )	<b>EG</b>	185,5± 15,4	156	210	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
	<b>PG</b>	181,8±10,3	167	199			
	<b>MG</b>	187,9 ±9,6	155	208			
	<b>EXP</b>	186,7±10,5	155	210			
<b>TA sistolni max</b> (mm Hg)	<b>EG</b>	164,5±12,1	150	190	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
	<b>PG</b>	159,1±14,4	135	190			
	<b>MG</b>	162,6±16,4	110	210			
	<b>EXP</b>	162,2±15,6	110	210			
<b>TA dijastolni max</b> (mm Hg)	<b>EG</b>	55,4±12,9	40	80	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
	<b>PG</b>	56,2±14,7	20	80			
	<b>MG</b>	57,2±12,2	10	75			
	<b>EXP</b>	56,9±12,6	10	80			
<b>VO<sub>2</sub> max</b> (ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	<b>EG</b>	45,1±9,4	32	58	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
	<b>PG</b>	43,0±7,4	28	61			
	<b>MG</b>	42,5±3,9	34	52			
	<b>EXP</b>	42,8±5,3	28	61			

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=11); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=17); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=77); HRmax, maksimalna srčana frekvencija; TA, vrednost arterijskog krvnog pritiska; VO<sub>2</sub>max, Maksimalna potrošnja kiseonika; VO<sub>2</sub>max, Maksimalna potrošnja kiseonika; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

Poređenjem vrednosti sistolnog pritiska na kraju prvog minuta oporavka, kao i dijastolnog pritiska na kraju trećeg minuta oporavka nisu dobijene statistički značajne razlike u ispitivanim grupama sportista (p>0,05).

**Tabela 11. Srčana frekvencija i arterijski pritisak - TA (mmHg) u oporavku u grupi fizički aktivnih ispitanika muškog pola (n=277)**

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p
<b>HR rec1 (min<sup>-1</sup>)</b>	<b>EG</b>	161,0± 17,9	108	191	<b>ns</b>	<b>0,002</b>	<b>0,047</b>
	<b>PG</b>	159,7±14,9	130	197			
	<b>MG</b>	152,1±18,4	101	187			
	<b>EXP</b>	155,4±18,2	101	197			
<b>HR rec3 (min<sup>-1</sup>)</b>	<b>EG</b>	109,6±15,3	75	170	<b>ns</b>	<b>0,017</b>	<b>0,014</b>
	<b>PG</b>	111,0±13,1	70	147			
	<b>MG</b>	103,8±14,2	53	150			
	<b>EXP</b>	106,2±14,6	53	170			
<b>TA sistolni rec1 (mm Hg)</b>	<b>EG</b>	175,4±18,2	130	210	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	175,0±19,2	145	220			
	<b>MG</b>	181,2±22,2	120	260			
	<b>EXP</b>	178,8±20,9	120	260			
<b>TA sistolni rec3 (mm Hg)</b>	<b>EG</b>	140,1±18,5	100	190	<b>ns</b>	<b>0,023</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	148,4±16,5	130	200			
	<b>MG</b>	147,4±19,5	100	215			
	<b>EXP</b>	145,8±19,1	100	215			
<b>TA dijastolni rec1 (mm Hg)</b>	<b>EG</b>	59,2±11,2	20	80	<b>ns</b>	<b>0,023</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	58,2±16,0	10	100			
	<b>MG</b>	56,4±13,4	10	100			
	<b>EXP</b>	57,3±13,3	10	100			
<b>TA dijastolni rec3 (mm Hg)</b>	<b>EG</b>	67,0± 8,8	40	90	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	70,7±8,9	50	105			
	<b>MG</b>	67,3±10,4	20	100			
	<b>EXP</b>	67,7±9,9	20	105			

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=41); MG, grupa mešovitenih sportova, eng. mixed group, (n=168); rec1, vrednost parametra na kraju prvog minuta oporavka; rec3, vrednost parametra na kraju trećeg minuta oporavka; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

U grupi ispitanica ženskog pola nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u vrednostima srčane frekvence, kao ni u srednjim vrednostima maksimalnog arterijskog krvnog pritiska u oporavku ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 12. Srčana frekvencija i arterijski pritisak - TA (mmHg) u oporavku u grupi fizički aktivnih ispitanika ženskog pola (n=105)**

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p
<b>HR rec1 (min<sup>-1</sup>)</b>	<b>EG</b>	152,3± 23,8	115	185	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	156,3±15,6	110	179			
	<b>MG</b>	159,9±16,2	86	190			
	<b>EXP</b>	158,5±17,0	86	19			
<b>HR rec3 (min<sup>-1</sup>)</b>	<b>EG</b>	106,4±25,1	70	156	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	104,2±13,2	83	130			
	<b>MG</b>	105,1±13,4	70	135			
	<b>EXP</b>	105,1±17,8	70	156			
<b>TA sistolni rec1 (mm Hg)</b>	<b>EG</b>	151,8±19,4	120	180	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	156,2±16,9	130	190			
	<b>MG</b>	161,4±16,1	110	210			
	<b>EXP</b>	159,6±16,7	110	210			
<b>TA sistolni rec3 (mm Hg)</b>	<b>EG</b>	127,7±20,2	100	160	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	129,7±13,9	100	150			
	<b>MG</b>	131,9±11,7	110	170			
	<b>EXP</b>	131,1±13,1	100	170			
<b>TA dijastolni rec1 (mm Hg)</b>	<b>EG</b>	59,1± 11,4	40	80	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	60,0±10,6	40	80			
	<b>MG</b>	58,9±11,9	10	80			
	<b>EXP</b>	59,1±11,6	10	80			
<b>TA dijastolni rec3 (mm Hg)</b>	<b>EG</b>	60,9±10,7	40	75	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>PG</b>	68,2± 8,3	50	80			
	<b>MG</b>	68,2±9,4	40	80			
	<b>EXP</b>	67,4±9,5	40	80			

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=11); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=17); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=77); rec1, vrednost parametra na kraju prvog minuta oporavka; rec3, vrednost parametra na kraju trećeg minuta oporavka; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

### 4-3. ELEKTROKARDIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA

Analizirani su elektrokardiografski parametri dobijeni standardnim 12-kanalnim EKG zapisom. Navedeni parametri prikazani su tabelarno.

**Tabela 13: Elektrokardiografski parametri grupe fizički aktivnih ispitanika muškog pola (n=281)**

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p
Amplituda S talasa (V1 ili V2) (mm)	EG	13,67±5,87	3,00	27,00	ns	ns	0,012
	PG	11,15±4,24	4,00	22,00			
	MG	14,00±5,87	3,00	35,00			
	EXP	13,49±5,70	3,00	35,00			
Amplituda R talasa (V5 ili V6) (mm)	EG	22,61±6,32	9,00	38,00	ns	ns	ns
	PG	20,95±7,97	8,00	39,00			
	MG	23,04±8,28	3,00	48,00			
	EXP	22,62±7,83	3,00	48,00			
S1,2+V5,6 (mm)	EG	34,88±7,17	12,00	42,00	ns	ns	0,016
	PG	31,83±9,24	14,00	51,00			
	MG	37,07±10,93	13,00	74,00			
	EXP	36,05±10,30	13,00	74,00			
Amplituda T talasa (mm)	EG	8,65±2,38	3,00	15,00	0,012	ns	0,019
	PG	7,95±2,25	3,00	14,00			
	MG	8,80±2,95	2,00	21,00			
	EXP	8,63±2,73	2,00	21,00			
Trajanje PQ intervala (s)	EG	0,16±0,02	0,12	0,24	ns	ns	ns
	PG	0,15±0,02	0,08	0,23			
	MG	0,16±0,03	0,10	0,26			
	EXP	0,16±0,03	0,08	0,26			
Trajanje QRS kompleksa (s)	EG	0,10±0,01	0,08	0,12	ns	ns	ns
	PG	0,10±0,01	0,06	0,16			
	MG	0,10±0,01	0,07	0,15			
	EXP	0,10±0,01	0,06	0,16			
Trajanje QTc intervala (s)	EG	0,39±0,02	0,35	0,44	ns	ns	ns
	PG	0,39±0,02	0,35	0,44			
	MG	0,39±0,02	0,34	0,47			
	EXP	0,39±0,02	0,34	0,47			

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=171); X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

Najveća prosečna amplituda S talasa u desnim EKG odvodima (V1 ili V2), koja korelira sa dimenzijama desne komore, kod sportista koji se bave mešovitim sportovima iznosi 14 mm i visoko značajno je veća od najveće prosečne amplitude S talasa u desnim odvodima kod sportista iz grupe sportova snage koja iznosi 11,15 mm ( $p=0,012$ ).

Iako je najveća prosečna amplituda R talasa u levim EKG odvodima (V5 ili V6), koja korelira sa dimenzijama leve komore, kod sportista koji se bave mešovitim sportovima veća od najveće prosečne amplitude S talasa u levim odvodima kod ostale dve grupe fizički aktivnih ispitanika koja iznosi 22,61 mm u sportovima izdržljivosti, odnosno 20,95 mm u sportovima snage, ova razlika nije bila statistički značajna ( $p>0,05$ ).

Najveća prosečna zbirna amplituda S talasa u desnim EKG odvodima (V1 ili V2) i R talasa u levim EKG odvodima (V5 ili V6), odnosno Sokolow-Lyon indeks, koji korelira sa hipertrofijom leve komore, uočena je kod sportista koji se bave mešovitim sportovima i iznosi 37,07 mm i visoko značajno je veća od najveće prosečne zbirne amplitude S talasa u desnim odvodima i R talasa u levim EKG odvodima kod ispitanika iz ostalih grupa sportova koje iznose 31,83 mm kod sportova snage i 34,88 mm kod sportova izdržljivosti ( $p<0,05$ ). Takođe, prosečna vrednost Lyon-Sokolow indexa kod mešovitih sportova je iznosila 37,07 mm, što predstavlja vrednost koja ispunjava kriterijum za hipertrofiju leve komore.

Prosečno trajanje PQ intervala kod aktivnih sportista iz grupe sportova snage iznosi 0,15 sec i niža je u poređenju sa prosečnim trajanjem PQ intervala u ostalim grupama fizički aktivnih ispitanika, koje iznosi 0,16 sec, ali ova razlika nije statistički značajna ( $p>0,05$ ). Niko od ispitanika nije imao skraćeni PQ interval niti sliku delta talasa karakterističnog za WPW sindrom.

Analizom amplitude T talasa kod različitih grupa fizički aktivnih ispitanika može se zaključiti da sportisti koji se bave sportovima snage imaju statistički značajno manju amplitudu T talasa u poređenju sa ostale dve grupe sportova ( $p<0,05$ ).

Prosečna amplituda T talasa kod sportista koji se bave sportovima izdržljivosti iznosi 8,65 mm, dok ispitanici iz grupe mešovitih sportova imaju prosečnu vrednost amplitude T talasa 8,80 mm, a iz grupe sportova snage 7,95 mm. Razlika je i u jednom i u drugom slučaju visoko značajna ( $p<0,05$ ).



Nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima QRS kompleksa i QTc intervala između različitih grupa fizički aktivnih ispitanika. Prosečno trajanje QRS kompleksa je iznosila 0,1 s, dok je prosečna vrednost QTc intervala kod aktivnih sportista iznosila je 0,39 s.

**Tabela 14: Elektrokardiografski parametri grupe fizički aktivnih ispitanika ženskog pola (n=106)**

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p
Amplituda S talasa (V1 ili V2) (mm)	EG	10,82±3,63	5,00	18,00	ns	ns	ns
	PG	9,28±5,77	5,00	28,00			
	MG	11,77±4,59	4,00	24,00			
	EXP	11,24±4,77	4,00	28,00			
Amplituda R talasa (V5 ili V6) (mm)	EG	16,45±5,45	7,00	26,00	ns	ns	ns
	PG	14,67±6,00	7,00	33,00			
	MG	16,31±5,57	5,00	30,00			
	EXP	16,05±5,61	5,00	33,00			
S1,2+V5,6 (mm)	EG	27,27±7,17	12,00	42,00	ns	ns	ns
	PG	23,94±10,39	13,00	61,00			
	MG	28,08±7,05	12,00	46,00			
	EXP	27,29±7,80	12,00	61,00			
Amplituda T talasa (mm)	EG	5,73 ±2,15	2,00	10,00	ns	ns	ns
	PG	5,44± 2,48	2,00	12,00			
	MG	6,84 ±2,63	2,00	16,00			
	EXP	6,49±2,60	2,00	16,00			
Trajanje PQ intervala (s)	EG	0,15 ±0,03	0,90	0,20	ns	ns	ns
	PG	0,14 ±0,02	0,11	0,20			
	MG	0,15± 0,02	0,10	0,23			
	EXP	0,15±0,02	0,09	0,23			
Trajanje QRS kompleksa (s)	EG	0,08 ±0,01	0,07	0,10	ns	ns	ns
	PG	0,09 ±0,01	0,08	0,10			
	MG	0,09±0,01	0,07	0,18			
	EXP	0,09±0,01	0,07	0,18			
Trajanje QTc intervala (s)	EG	0,41 ±0,02	0,38	0,44	ns	ns	ns
	PG	0,41 ±0,14	0,37	0,43			
	MG	0,40 ±0,02	0,34	0,46			
	EXP	0,40±0,02	0,34	0,46			

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=11); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=18); MG, grupa mešovitenih sportova, eng. mixed group, (n=77); X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

U grupi ispitanica ženskog pola nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u ispitivanim elektrokardiografskim parametrima ( $p>0,05$ ).

#### **4-4. REZULTATI ULTRAZVUČNOG PREGLEDA SRCA KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA I OBDUKCIJSKE KARAKTERISTIKE SRCA KONTROLNE GRUPE**

U grupi fizički aktivnih ispitanika analizirani su ehokardiografski parametri dobijeni standardnim merenjima u M-modu u parasternalnom uzdužnom preseku. Navedeni parametri prikazani su tabelarno.

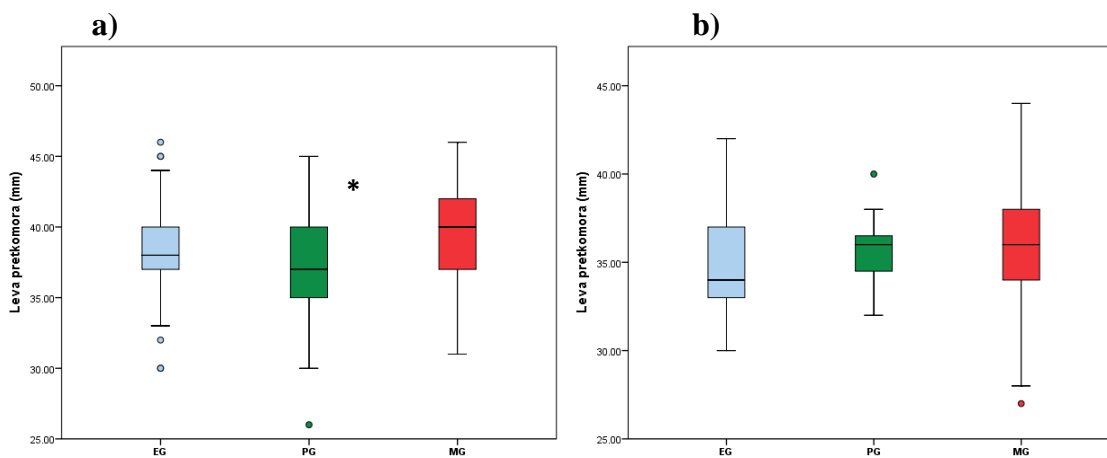
Poređenjem dimenzija leve pretkomore između grupa fizički aktivnih ispitanika muškog pola, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupe sportista koji se bave sportovima tipa snage i sportista iz mešovitih grupa sportova ( $p=0,01$ ). Naime, sportisti iz grupe sportova snage su imali statistički značajno manju levu pretkomoru (LP), u odnosu na sportiste iz mešovite grupe sportova.

**Tabela 15: Ehokardiografski parametri fizički aktivnih ispitanika muškog pola  
(n=281)**

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EXP vs KG p	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p	EG vs KG p	PG vs KG p	MG vs KG p
<b>LP (mm)</b>	<b>EG</b>	38,5±3,2	30	46	/	ns	ns	<b>0,01</b>	/	/	/
	<b>PG</b>	37,2±3,9	26	45							
	<b>MG</b>	39,3±2,9	31	46							
	<b>EXP</b>	38,8±3,2	26	46							
<b>EDDLK (mm)</b>	<b>EG</b>	54,8±3,1	48	61	<b>&lt;0,001</b>	ns	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>PG</b>	53,8±3,9	44	61							
	<b>MG</b>	56,9±3,3	45	65							
	<b>EXP</b>	55,9±3,6	44	65							
	<b>KG</b>	50,3±4,3	39	58							
<b>ESDLK (mm)</b>	<b>EG</b>	35,9±3,2	31	52	/	ns	<b>0,007</b>	<b>&lt;0,001</b>	/	/	/
	<b>PG</b>	35,1±3,0	29	41							
	<b>MG</b>	37,5±3,5	31	60							
	<b>EXP</b>	36,7±3,4	29	60							
<b>IVS (mm)</b>	<b>EG</b>	9,8±0,8	8	12	ns	ns	ns	<b>0,005</b>	ns	ns	ns
	<b>PG</b>	9,5±1,2	7	13							
	<b>MG</b>	10,1±0,9	8	13							
	<b>EXP</b>	9,9±0,9	7	13							
	<b>KG</b>	9,8±2,3	6	17							
<b>ZZ (mm)</b>	<b>EG</b>	9,9±0,8	8	12	<b>0,006</b>	ns	ns	<b>&lt;0,001</b>	ns	<b>0,023</b>	ns
	<b>PG</b>	9,5±1,1	7	12							
	<b>MG</b>	10,2±0,9	8	12							
	<b>EXP</b>	10,0±0,9	7	12							
	<b>KG</b>	10,3±2,7	6	19							
<b>EF (ml)</b>	<b>EG</b>	62,7±3,9	55	74	/	ns	ns	ns	/	/	/
	<b>PG</b>	62,6±3,9	56	75							
	<b>MG</b>	61,8±4,8	32	72							
	<b>EXP</b>	62,2±4,5	32	75							
<b>FS (%)</b>	<b>EG</b>	34,5±2,8	29	43	/	ns	ns	ns	/	/	/
	<b>PG</b>	34,1±3,2	30	44							
	<b>MG</b>	33,8±2,9	29	42							
	<b>EXP</b>	34,0±2,9	29	44							
<b>LVMi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>EG</b>	108,8±19,3	78	181	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	ns	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>PG</b>	94,5±18,2	60	130							
	<b>MG</b>	107,3±21,4	71	212							
	<b>EXP</b>	105,7±20,9	60	212							
	<b>KG</b>	70,3±21,6	40	131							
<b>RWT</b>	<b>EG</b>	0,36±0,03	0,31	0,47	<b>0,013</b>	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	<b>PG</b>	0,36±0,03	0,27	0,45							
	<b>MG</b>	0,35±0,03	0,29	0,43							
	<b>EXP</b>	0,36±0,03	0,27	0,47							
	<b>KG</b>	0,32±0,10	0,15	0,77							

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovitenih sportova, eng. mixed group, (n=171); EXP, grupa fizički aktivnih ispitanika, eksperimentalna grupa; KG, kontrolna grupa, LP- leva pretkomora, EDDLK – enddiastolna dimenzija leve komore, ESDLK – endsistolna dimenzija leve komore, IVS- interventrikularni septum, ZZ- zadnji zid, EF- ejectionna frakcija, FS- frakcija skraćenja, RWT, relativna debljina zida leve komore; LVMi-indeks mase leve komore; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

Prosečna vrednost dimenzija leve pretkomore kod aktivnih sportista iz grupe mešovitih sportova iznosi 39,30 mm, s u grupi sportova snage 37,24 mm.



**Grafikon 1. Prosečne vrednosti dimenzija leve pretkomore u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika a) muškog pola b) ženskog pola**

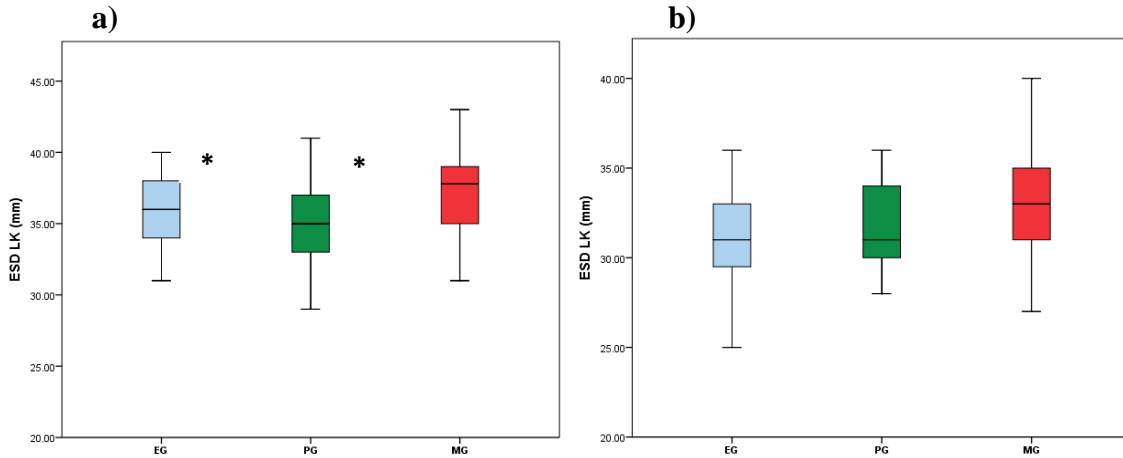
EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=171); \*p=0,01 u odnosu na MG.

Takođe, postojala je i statistički značajna razlika u end-sistolnim i end-dijastolnim dimenzijama leve komore (EDDLK, ESDLK), u korist sportista koji su se bavili mešovitim sportovima ( $p < 0,001$ ).

End-dijastolne dimenzije leve komore kod sportista iz mešovitih sportova su se kretale od minimalnih 45,5 mm do maksimalnih 65 mm, a u grupi sportista koji su se bavili sportovima snage od 44 mm do 61 mm.

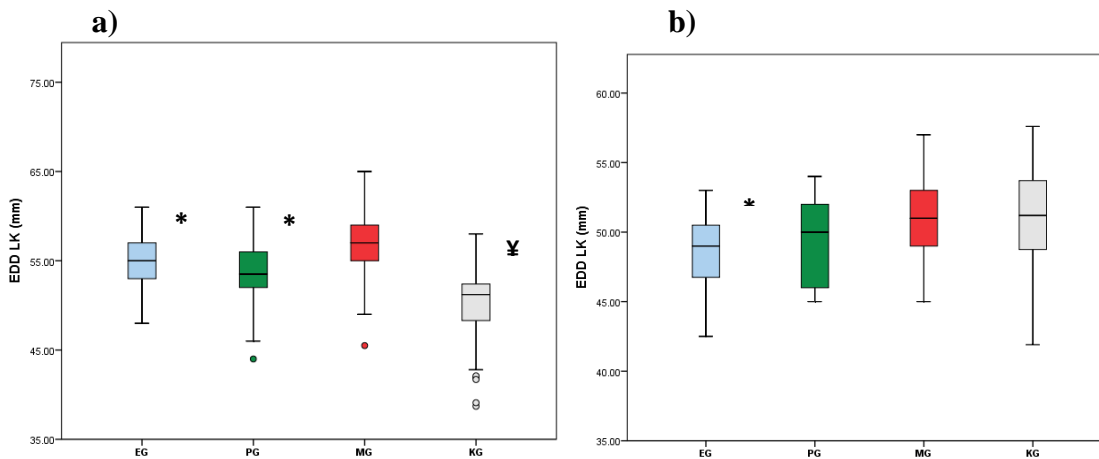
End-sistolne dimenzije leve komore su se kod sportista iz mešovitih sportova su se kretale od minimalnih 31 mm do maksimalnih 60 mm, a u grupi sportista koji su se bavili sportovima snage od 29 mm do 41 mm.

Prosečna vrednost EDDLK kod sportista iz mešovitih sportova su se kretale od minimalnih 56,92 mm do maksimalnih 65 mm, a u grupi sportista koji su se bavili sportovima snage od 44 mm do 61 mm, dok je prosečna ESDLK kod sportista iz mešovitih sportova iznosila 37,46 mm, a u grupi sportista koji su se bavili sportovima snage 35,13 mm.



**Grafikon 2: Prosečne vrednosti ESD leve komore u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika a) muškog pola b) ženskog pola**

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=171); \*p<0,01 u odnosu na MG.

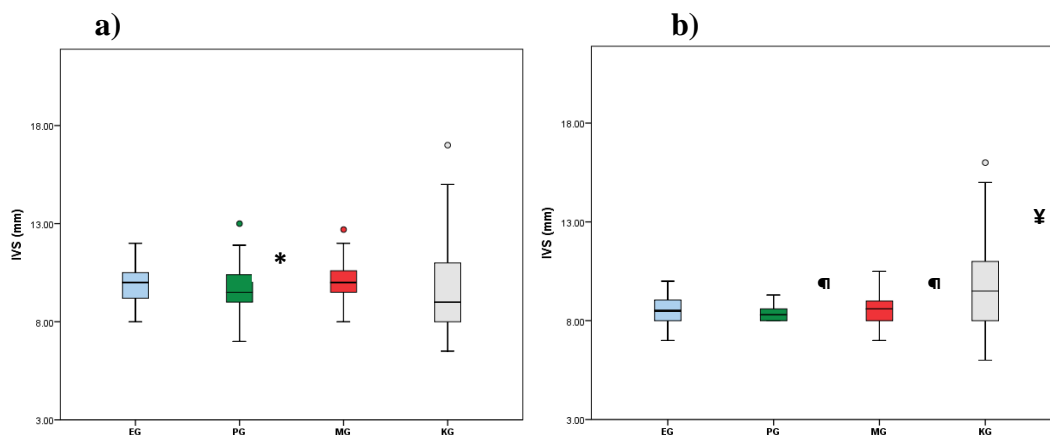


**Grafikon 3: Prosečne vrednosti EDD leve komore u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika i u kontrolnoj grupi a) muškog pola b) ženskog pola**

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=171); KG, kontrolna grupa; EXP, grupa fizički aktivnih ispitanika seu eksperimentalne grupa; \*p<0,05 u odnosu na MG; ¥p<0,001 u odnosu na EXP, EG, PG, MG.

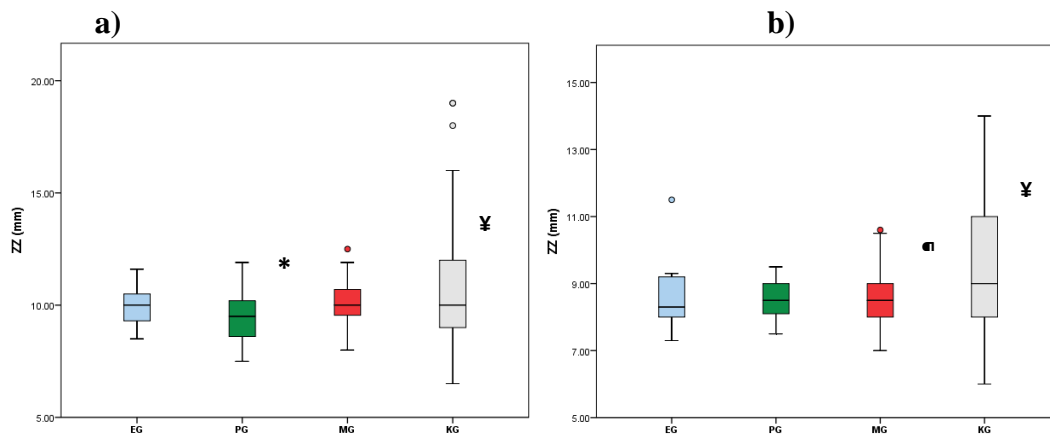
Analizom dimenzija debljine zidova leve komore (interventrikularnog septuma - IVS i zadnjeg zida - ZZ) može se zaključiti da se one razlikuju između grupa fizički aktivnih ispitanika muškog pola. Ispitanici iz grupe mešovitih sportova imali su značajno

veću debljinu zidova leve komore, kako interventrikularnog septuma, tako i zadnjeg zida ( $p < 0,001$ ).



**Grafikon 4: Prosečne vrednosti debljine međukomorske pregrade leve komore u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika i u kontrolnoj grupi a) muškog pola b) ženskog pola**

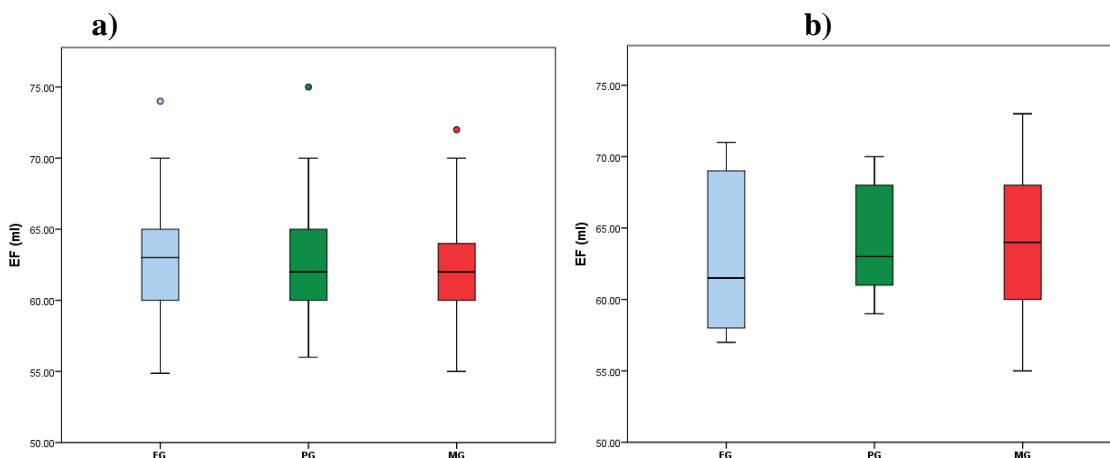
EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=171); KG, kontrolna grupa (n=); \* $p < 0,05$  u odnosu na MG; † $p < 0,05$  u odnosu na KG; ‡ $p < 0,001$  u odnosu na EXP.



**Grafikon 5: Prosečne vrednosti debljine zadnjeg zida leve komore u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika i u kontrolnoj grupi a) muškog pola b) ženskog pola**

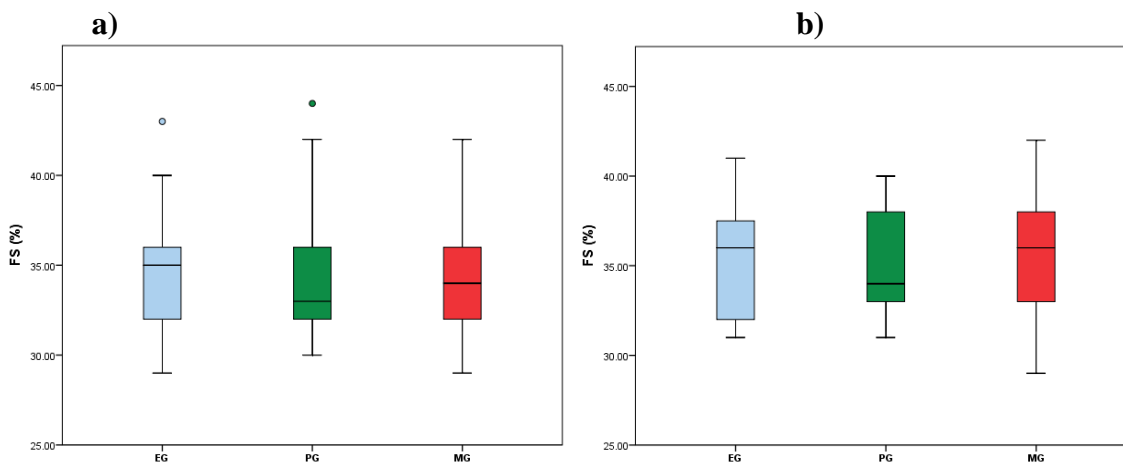
EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=171); KG, kontrolna grupa (n=); \* $p < 0,05$  u odnosu na MG; † $p < 0,05$  u odnosu na KG; ‡ $p < 0,05$  u odnosu na EXP.

Ejekciona frakcija (EF) i frakcija skraćenja se nisu bitno razlikovale u zavisnosti od predominantnog tipa fizičke aktivnosti ( $p>0,05$ ).



**Grafikon 6: Prosečne vrednosti ejekcione frakcije leve komore u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika a) muškog pola b) ženskog pola**

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=171).

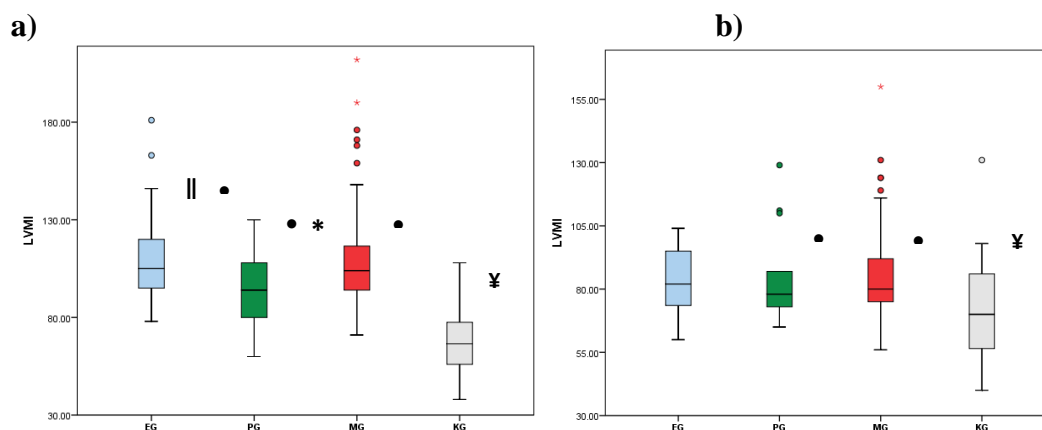


**Grafikon 7: Prosečne vrednosti frakcije skraćenja leve komore u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika a) muškog pola b) ženskog pola**

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=171).

S obzirom da aktivni sportisti imaju visoko značajno veću površinu tela, korišćenjem gore pomenutih ehokardiografskih parametara, izračunata je masa leve komore po površini tela (LVMI) i utvrđeno je da kada se masa standardizuje po BSA postoji visoko statistički značajna razlika između posmatranih grupa fizički aktivnih ispitanika.

Analizirajući indeks mase leve komore zapaža se da je on najveći u grupi aktivnih sportista koji se bave sportovima tipa izdržljivosti, u poređenju sa ispitanicima iz grupe sportista koji se bave sportovima sa predominantnom statičkom komponentom. Takođe, vrednost indeksa mase leve komore je bila statistički značajno viša u grupi mešovitih sportova u poređenju sa sportovima snage ( $p < 0,05$ ).



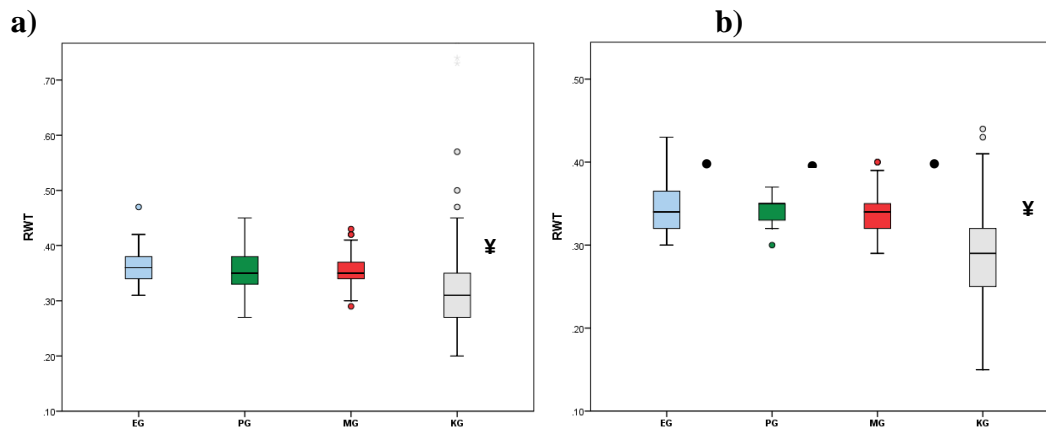
**Grafikon 8: Prosečne vrednosti indeksa mase leve komore u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika i u kontrolnoj grupi a) muškog pola b) ženskog pola**

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=171); KG, kontrolna grupa; EXP, eksperimentalna grupa seu grupa fizički aktivnih ispitanika; \* $p < 0,01$  u odnosu na MG;  $^{\text{||}}$  $p < 0,01$  u odnosu na PG;  $^{\text{¥}}$  $p < 0,01$  u odnosu na EXP; •  $p < 0,05$  u odnosu na KG.

S obzirom na važnost morfoloških adaptivnih promena na srcu kod fizički aktivnih ispitanika, merena je i relativna debljina zida (RWT-debljina zida podeljena sa dijametrom leve komore), koja predstavlja parametar za razlikovanje koncentričnog (relativna debljina zida  $> 0,45$ ) od ekscentričnog remodelinga (relativna debljina zida  $< 0,30$ ), pa je samim tim i jedan od važnih pokazatelja adaptacije srca na fizičko opterećenje.

Međutim, nije uočeno postojanje statistički značajne razlike u relativnoj debljini zida između ispitivanih grupa sportista.





**Grafikon 9: Prosečne vrednosti relativne debljine zida leve komore u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika i u kontrolnoj grupi a) muškog pola b) ženskog pola**

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=68); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=42); MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group, (n=171); KG, kontrolna grupa; EXP, eksperimentalna grupa seu grupa fizički aktivnih ispitanika; ¥p<0,01 vs EXP; • p<0,05 u odnosu na KG.

Poređenjem srednjih vrednosti parametara morfologije leve srčane komore između eksperimentalne i kontrolne grupe omogućeno je primenom modifikovane obdukcione tehnike, kojom su prilagođenom sekcijom srčanih šupljina dobijene vrednosti dimenzija leve komore koje su komparabilne sa ehokardiografski dobijenim parametrima. Takođe, imajući u vidu literaturne podatke koji ukazuju na činjenicu da je debljina zidova srca dobijena tokom obdukcije u proseku za oko 4 mm veća u odnosu na iste parametre dobijene ehokardiografskim merenjem kod živih osoba, sve neposredno izmerene vrednosti debljine zidova leve komore ispitanika u kontrolnoj grupi su umanjene za 4 mm.

Ustanovljeno je postojanje statistički značajne razlike u enddiastolnom dijametri leve komore i indeksu mase leve komore između kontrolne grupe i grupe fizički aktivnih ispitanika. Naime, izmerene vrednosti navedenih parametara su bile statistički značajno niže u kontrolnoj grupi, u poređenju sa istim vrednostima u grupi fizički aktivnih ispitanika. Takođe, vrednosti relativne debljine zida su bile statistički značajno niže u kontrolnoj grupi u poređenju sa grupom sportista (0,32 vs 0,36, p=0,013). Prosečna debljina zadnjeg zida leve komore u kontrolnoj grupi je iznosila 10,3 mm i bila je značajno veća u kontrolnoj

grupi nego u eksperimentalnoj grupi, u kojoj je srednja vrednost navedenog parametra iznosila 10 mm ( $p=0,006$ ).

Analizirajući enddijastolni dijametar i indeks mase leve komore ustanovljeno je da postoji statistički značajna razlika između kontrolne grupe i svih grupa sportista. Naime, vrednost ovih parametara su bile statistički značajno niže u kontrolnoj grupi u odnosu na ispitivane grupe fizički aktivnih ispitanika.

Uočena je statistički značajna razlika u end-dijastolnim dimenzijama leve komore (EDDLK), u korist sportistkinja koje su se bavile mešovitim sportovima ( $p<0,001$ ). Enddijastolne dimenzije leve komore kod sportistkinja iz ove grupe su se kretale od minimalnih 45 mm do maksimalnih 57 mm, u sportovima snage od 45 mm do 54 mm, a kod sportiskinja koje su se bavile sportovima tipa izdržljivosti od 42,5 mm do 53 mm.

U grupi ispitanica ženskog pola nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u ostalim ispitivanim ehokardiografskim parametrima ( $p>0,05$ ).

Takođe, poređenjem srednjih vrednosti debljine zidova leve komore uočena je statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe. Naime ispitanice u kontrolnoj grupi su imale statistički značajno deblji zadnji zid i septum leve komore u poređenju sa eksperimentalnom grupom. Međutim, indeks mase leve komore, kao i relativna debljina zida je bila statistički značajno veća u grupi fizički aktivnih ispitanika nego u kontrolnoj grupi.

Srednja vrednost indeksa mase leve komore kod sportistkinja iz grupe sportova snage je iznosila  $84 \text{ g/m}^2$ , dok je u grupi mešovitih sportova iznosila  $86 \text{ g/m}^2$ , dok je vrednost ovog parametra u kontrolnoj grupi iznosila  $70 \text{ g/m}^2$ . Relativna debljina zida u kontrolnoj grupi je iznosila 0,29, dok je ova vrednost u grupi sportova snage i mešovitim sportovima iznosila 0,34.

**Tabela 16: Ehokardiografski parametri fizički aktivnih ispitanika ženskog pola**

(n=106)

Parametar	Grupa	X ± SD	Min	Max	EXP vs KG p	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p	EG vs KG p	PG vs KG p	MG vs KG p
LP (mm)	EG	35,0±3,6	30	42	/	ns	ns	ns	/	/	/
	PG	35,7±1,9	16	32							
	MG	35,8±3,2	27	44							
	EXP	35,7±3,0	27	44							
EDDLK (mm)	EG	48,6±3,2	42	53	ns	ns	0,021	ns	ns	ns	ns
	PG	49,4±3,1	45	54							
	MG	51,2±2,9	45	57							
	EXP	50,7±3,1	42	57							
	KG	51,1±4,1	42	58							
ESDLK (mm)	EG	31,3±3,1	25	36	/	ns	ns	ns	/	/	/
	PG	31,8±2,5	28	36							
	MG	32,9±2,8	27	40							
	EXP	32,5±2,8	25	40							
IVS (mm)	EG	8,5±0,9	7	10	<0,001	ns	ns	ns	ns	0,023	<0,001
	PG	8,4±0,4	8	9							
	MG	8,7±0,7	7	10							
	EXP	8,6±0,7	7	10							
	KG	9,9±2,6	6	16							
ZZ (mm)	EG	8,7±1,1	7	11	0,001	ns	ns	ns	ns	ns	0,002
	PG	8,5±0,5	7	9							
	MG	8,6±0,8	7	11							
	EXP	8,6±0,8	7	11							
	KG	9,6±2,2	6	14							
EF (ml)	EG	61,1±9,8	37	71	/	ns	ns	ns	/	/	/
	PG	64,3±3,9	59	70							
	MG	63,2±6,4	34	73							
	EXP	63,2±6,5	34	73							
FS (%)	EG	35,3±3,5	31	41	/	ns	ns	ns	/	/	/
	PG	35,0 ±3,1	31	40							
	MG	35,2±3,3	29	42							
	EXP	35,2±3,3	29	42							
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	EG	83,5±14,8	60	104	<0,001	ns	ns	ns	ns	0,038	<0,001
	PG	83,6±17,3	65	129							
	MG	85,8±18,2	56	160							
	EXP	85,2±17,6	56	160							
	KG	70,3±21,6	40	131							
RWT	EG	0,35±0,04	0,30	0,43	<0,001	ns	ns	ns	0,015	0,005	<0,001
	PG	0,34±0,02	0,30	0,37							
	MG	0,34±0,03	0,29	0,40							
	EXP	0,34±0,03	0,29	0,43							
	KG	0,29±0,07	0,15	0,44							

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group (n=11); PG, grupa sportova snage, eng. power group, (n=18); MG, grupa mešovitenih sportova, eng. mixed group, (n=77); EXP, grupa fizički aktivnih ispitanika, eksperimentalna grupa; KG-kontrolna grupa; LP- leva pretkomora, EDDLK – enddiastolna dimenzija leve komore, ESDLK – endsistolna dimenzija leve komore, IVS- interventrikularni septum, ZZ- zadnji zid, EF- ejectionna frakcija, FS- frakcija skraćivanja, RWT, relativna debljina zida leve komore; LVMI-indeks mase leve komore; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja, ns, nema značajnosti (not significant)

#### 4-5. REZULTATI ISPITIVANJA POLIMORFIZAMA ACE I ACTN3 GENA KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA I KONTROLNE GRUPE

Rezultati naše studije ukazuju da se poređenjem učestalosti alela i genotipova *ACE* (I/D) i *ACTN3* (R577X) polimorfizama u grupi fizički aktivnih ispitanika muškog pola zapaža da je u grupi mešovitih i sportova snage značajno veća zastupljenost obe funkcionalne kopije *ACE* gena (DD genotip) i prisutna je u 63%, odnosno 67% ispitanika, dok je učestalost ovog genotipa značajno niža u grupi sportista koji se bave sportovima izdržljivosti (48%) (Tabela 18).

Takođe, učestalost *ACTN3* XX genotipa, koji za posledicu ima potpuni prestanak sinteze strukturnog *ACTN3* proteina, je slična između ispitivanih grupa sportova i zastupljena je u oko 20% fizički aktivnih ispitanika muškog pola (Tabela 18).

**Tabela 18: Učestalost alela i genotipova *ACE* (I/D) i *ACTN3* (R577X) polimorfizama u grupi fizički aktivnih ispitanika muškog pola (n=268)**

	EG n = 68		PG n = 41		MG n = 159		Svi sportisti n = 268	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%
<b><i>ACE</i></b>								
II	16	23,53	5	12,19	19	11,95	40	14,92
ID	19	27,94	10	24,39	32	20,12	61	22,76
DD	33	48,53	26	63,41	108	67,92	167	62,31
I alel	51	37,50	20	24,39	70	22,01	141	26,30
D alel	85	62,50	62	75,61	248	77,99	395	73,70
	EG n = 65		PG n = 41		MG n = 155		Svi sportisti n = 261	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%
<b><i>ACTN3</i></b>								
RR	28	43,08	14	34,15	53	34,19	95	36,40
RX	24	36,92	18	43,90	66	42,58	108	41,37
XX	13	20,00	9	21,95	36	23,22	58	22,22
R alel	80	61,54	46	56,09	172	55,48	298	57,09
X alel	50	38,46	36	43,91	138	44,52	224	42,91

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group; *ACE* –angiotenzin-konvertujući enzim; *ACTN3* -  $\alpha$ -actinin 3

**Tabela 19: Učestalost alela i genotipova *ACE* (I/D) i *ACTN3* (R577X) polimorfizama u grupi fizički aktivnih ispitanika ženskog pola (n=101)**

	EG n = 11		PG n = 17		MG n = 73		Svi sportisti n = 101	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%
<b><i>ACE</i></b>								
II	4	36,36	11	64,70	48	65,75	63	62,38
ID	5	45,45	3	17,64	19	26,03	27	26,73
DD	2	18,18	3	17,64	6	8,22	11	10,89
I alel	13	59,09	25	73,53	115	78,77	153	75,74
D alel	9	40,91	9	26,47	31	21,23	49	24,26
	EG n = 11		PG n = 15		MG n = 72		Svi sportisti n = 98	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%
<b><i>ACTN3</i></b>								
RR	3	27,27	6	40	24	33,33	33	33,67
RX	4	36,36	5	33,33	21	29,17	30	30,61
XX	4	36,36	4	26,67	27	37,50	35	35,71
R alel	10	45,45	17	56,67	69	47,92	96	48,98
X alel	12	54,55	13	43,33	75	52,08	100	51,02

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group; *ACE* –angiotenzin-konvertujući enzim; *ACTN3* -  $\alpha$ -actinin 3

Sa druge strane, rezultati poređenja učestalosti alela i genotipova *ACE* (I/D) i *ACTN3* (R577X) polimorfizama u grupi fizički aktivnih ispitanika ženskog pola zapaža se da je u grupi sportova izdržljivosti i mešovitih sportova veća zastupljenost nefunkcionalne kopije *ACE* alela (I alel) u poređenju sa sportistkinjama iz grupe sportova snage (Tabela 19).

Takođe, učestalost *ACTN3* RR genotipa, je najveća u grupi sportova snage (40%), u poređenju sa njegovom učestalošću u grupi sportova izdržljivosti i mešovitih sportova gde je zastupljen u 27%, odnosno 33% sportistkinja (Tabela 19).

Analiza pojedinačnih lokusa, distribucija alela i genotipova rađena je u SPSS statističkom programu. Kod sportista muškog pola uočeno je postojanje odstupanja od očekivanih učestalosti iz Hardi Vajnbergove proporcije (engl. Hardy-Weinberg Equilibrium - HWE) kod *ACE* I/D polimorfizma u svim grupama sportista, kao i kod *ACTN3* R577X

polimorfizma u celokupnoj grupi sportista, bez uzimanja vrste sporta u razmatranje (Tabela 20).

**Tabela 20: Dobijene i očekivane učestalosti genotipova za ispitivane polimorfizme u genima asociranim sa sportskim performansama u ispitivanim grupama fizički aktivnih ispitanika muškog pola**

Gen	Genotip	EG n (%) dobijeno	EG n (%) očekivano	PG n (%) dobijeno	PG n (%) očekivano	MG n (%) dobijeno	MG n (%) očekivano	Svi sportisti n (%) dobijeno	Svi sportisti n (%) očekivano
<b>ACE I/D</b>	<b>II</b>	16,0 (23,53)	9,6 (14,12)	5,0 (12,19)	2,4 (5,85)	19,0 (11,95)	7,7 (4,84)	40,0 (14,92)	18,5 (6,90)
	<b>ID</b>	19,0 (27,94)	31,9 (46,91)	10,0 (24,39)	15,1 (12,44)	32,0 (20,12)	54,6 (34,34)	61,0 (22,76)	103,9 (38,77)
	<b>DD</b>	33,0 (48,53)	26,6 (38,97)	26,0 (63,41)	23,4 (81,71)	108,0 (67,92)	96,7 (60,82)	167,0 (62,31)	145,5 (54,33)
	<b>HWE - p</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>0,03</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	
<b>ACTN3 R577X</b>	<b>RR</b>	28 (43,08)	24,6 (37,85)	14,0 (34,15)	12,9 (31,46)	53,0 (34,19)	47,7 (30,77)	95,0 (36,40)	85,1 (32,60)
	<b>RX</b>	24,0 (36,92)	30,8 (47,38)	18,0 (43,90)	20,2 (49,27)	66,0 (42,58)	76,6 (49,42)	108,0 (41,37)	127,9 (49,00)
	<b>XX</b>	13,0 (20,00)	9,6 (14,77)	9,0 (21,95)	7,9 (19,27)	36,0 (23,22)	30,7 (19,81)	58,0 (22,22)	48,1 (18,40)
	<b>HWE - p</b>	<b>ns</b>		<b>ns</b>		<b>ns</b>		<b>0,001</b>	

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovitenih sportova, eng. mixed group; ACE – angiotenzin-konvertujući enzim; ACTN3 -  $\alpha$ -actinin 3

Kod sportistkinja je uočeno postojanje odstupanja od očekivanih učestalosti iz Hardi Vajnbergove proporcije (engl. *Hardy-Weinberg Equilibrium* - HWE) kod ACE I/D polimorfizma u grupi sportova snage, kao i kod ACTN3 R577X polimorfizma u grupi mešovitenih sportova (Tabela 21). Takođe je uočeno i odstupanje od očekivanih učestalosti u celokupnoj grupi fizički aktivnih ispitanica ženskog pola.

**Tabela 21. Dobijene i očekivane učestalosti genotipova za ispitivane polimorfizme u genima asociranim sa sportskim performansama u ispitivanim grupama fizički aktivnih ispitanika ženskog pola**

Gen	Genotip	EG n (%) dobijeno	EG n (%) očekivano	PG n (%) dobijeno	PG n (%) očekivano	MG n (%) dobijeno	MG n (%) očekivano	Svi sportisti n (%) dobijeno	Svi sportisti n (%) očekivano
<i>ACE</i> <i>I/D</i>	<b>II</b>	2,0 (18,18)	1,8 (2,72)	3,0 (17,65)	1,2 (7,06)	6,0 (8,22)	3,3 (4,53)	11,0 (10,89)	5,9 (5,84)
	<b>ID</b>	5,0 (45,45)	5,3 (48,18)	3,0 (17,65)	6,6 (38,82)	19,0 (26,03)	24,4 (33,42)	27,0 (26,73)	37,1 (36,73)
	<b>DD</b>	4,0 (36,37)	3,8 (48,80)	11,0 (64,70)	9,2 (54,12)	48,0 (65,75)	45,3 (62,05)	63,0 (62,38)	57,9 (57,43)
	<b>HWE - p</b>	<b>ns</b>		<b>0,02</b>		<b>ns</b>		<b>0,006</b>	
<i>ACTN3</i> <i>R577X</i>	<b>RR</b>	3,0 (27,27)	2,3 (20,91)	6,0 (40,00)	4,8 (32,00)	24,0 (33,33)	16,5 (22,92)	33,0 (33,67)	23,5 (23,98)
	<b>RX</b>	4,0 (36,36)	5,5 (50,00)	5,0 (33,33)	7,4 (49,33)	21,0 (29,17)	35,9 (49,86)	30,0 (30,61)	49,0 (50,00)
	<b>XX</b>	4,0 (36,36)	3,3 (29,09)	4,0 (26,67)	2,8 (18,67)	27,0 (40,50)	19,5 (27,22)	35,0 (35,72)	25,5 (26,02)
	<b>HWE - p</b>	<b>ns</b>		<b>ns</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group; *ACE* – angiotenzin-konvertujući enzim; *ACTN3* -  $\alpha$ -actinin 3

**Tabela 22. Dobijene i očekivane učestalosti genotipova za ispitivane polimorfizme u genima asociranim sa sportskim performansama u kontrolnoj grupi**

Gen	Genotip	muškarci n (%) dobijeno	muškarci n (%) očekivano	žene n (%) dobijeno	žene n (%) očekivano	Svi ispitanici n (%) dobijeno	Svi ispitanici n (%) očekivano
<i>ACE</i> <i>I/D</i>	<b>II</b>	5,0 (8,47)	10,6 (17,97)	8,0 (32,00)	9,0 (36,00)	8,0 (9,52)	4,3 (5,12)
	<b>ID</b>	40,0 (67,80)	28,8 (48,81)	14,0 (56,00)	12,0 (33,33)	22,0 (26,19)	29,4 (35,00)
	<b>DD</b>	14,0 (23,73)	19,6 (33,29)	3,0 (12,00)	4,0 (30,67)	54,0 (64,29)	50,3 (59,88)
	<b>HWEp</b>	<b>0,03</b>		<b>ns</b>		<b>0,02</b>	
<i>ACTN3</i> <i>R577X</i>	<b>RR</b>	10,0 (20,83)	6,0 (12,50)	3,0 (13,64)	3,7 (16,82)	13,0 (18,57)	9,7 (13,86)
	<b>RX</b>	14,0 (29,17)	22,0 (45,83)	12,0 (54,54)	10,6 (48,18)	26,0 (41,43)	32,7 (46,71)
	<b>XX</b>	24,0 (50,00)	20,0 (41,67)	7,0 (31,82)	7,7 (34,7)	31,0 (40,00)	27,7 (39,43)
	<b>HWEp</b>	<b>0,01</b>		<b>ns</b>		<b>ns</b>	

*ACE* – angiotenzin-konvertujući enzim; *ACTN3* -  $\alpha$ -actinin 3; HWE, Hardy-Weinberg Equilibrium

U kontrolnoj grupi uočeno je postojanje odstupanja od očekivanih učestalosti iz Hardi Vajnbergove proporcije (engl. Hardy-Weinberg Equilibrium - HWE) kod *ACE I/D* polimorfizma, kod osoba muškog pola i u celokupnoj kontrolnoj grupi, kao i kod *ACTN3 R577X* polimorfizma kod osoba muškog pola (Tabela 22).

Rezultati analize učestalosti alela i genotipova u genima asociranim sa sportskim performansama kod sportista i pripadnika kontrolne grupe muškog pola prikazani su u Tabeli 23.

Za ispitivani polimorfizam *ACE I/D* uočena je statistički značajna razlika u učestalosti I alela između grupe sportova izdržljivosti i grupe sportova snage (37% vs. 24%,  $p=0.04$ ,  $X^2$  test), kao i između grupe sportova izdržljivosti i mešovitih sportova (37% vs. 22%,  $p<0.01$ ,  $X^2$  test) kod fizički aktivnih ispitanika muškog pola. Takođe je uočena statistički značajna razlika u učestalosti R alela između grupe sportova snage i mešovitih sportova (68% vs. 55%,  $p=0.02$ ,  $X^2$  test).

Ispitivanjem razlika u učestalosti alela *ACE I/D* polimorfizma, rezultati naše studije su pokazali da postoji značajna razlika u učestalosti I alela između kontrolne grupe i grupe sportista. Naime, učestalost nefunkcionalnog insercionog alela ispitivanog *ACE I/D* polimorfizma značajno je veća u kontrolnoj grupi nego u grupi fizički aktivnih ispitanika (42% vs. 26%,  $p=0.0005$ ,  $X^2$  test). Navedena razlika postaje još upečatljivija poređenjem učestalosti I alela u kontrolnoj grupi i grupi sportova snage i mešovitih sportova (42% KG vs. 24%, sportovi snage,  $p=0.0087$ ; 22% mešoviti sportovi,  $p<0.001$ ,  $X^2$  test).

Takođe, ispitivanjem razlika u učestalosti alela *ACTN3 R577X* polimorfizma, rezultati naše studije su pokazali da postoji značajna razlika u učestalosti R alela između kontrolne grupe i grupe sportista. Naime, učestalost funkcionalnog R alela ispitivanog *ACTN3 R577X* polimorfizma značajno je veća u grupi fizički aktivnih ispitanika nego u kontrolnoj grupi (57% vs. 35%,  $p<0.001$ ,  $X^2$  test). Navedena razlika postaje još upečatljivija poređenjem učestalosti R alela u kontrolnoj grupi i različitim grupama sportova (35% KG vs. 55%, mešoviti sportovi,  $p=0.0006$ ; 62% sportovi izdržljivosti,  $p=0.001$ ; 68/ sportovi snage,  $p<0.001$ ,  $X^2$  test). Rezultati analize učestalosti alela i genotipova u genima asociranim sa sportskim performansama kod sportista ženskog pola prikazani su u Tabeli 24.



**Tabela 23. Učestalost alela ispitivanih polimorfizama u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika i u kontrolnoj grupi muškog pola**

<b>Gen</b>	<b>Alel</b>	<b>KG n (%)</b>	<b>EXP n (%)</b>	<b>PG n (%)</b>	<b>EG n (%)</b>	<b>MG n (%)</b>	<b>EXP vs KG p</b>	<b>EG vs KG p</b>	<b>PG vs KG p</b>	<b>MIX vs KG p</b>	<b>EG vs PG p</b>	<b>EG vs MG p</b>	<b>PG vs MG p</b>
<b>ACE I/D</b>	<b>I</b>	50 (42,37)	141 (26,31)	20 (24,39)	51 (37,50)	70 (22,01)	<b>0,0005</b>	<b>ns</b>	<b>0,0087</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,0400</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>ns</b>
	<b>D</b>	68 (57,63)	395 (73,69)	62 (75,61)	85 (62,50)	248 (77,99)							
<b>ACTN3 R577X</b>	<b>R</b>	34 (35,42)	298 (57,09)	76 (67,86)	80 (61,54)	172 (55,48)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,0006</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>0,0226</b>
	<b>X</b>	62 (64,58)	224 (42,91)	36 (32,14)	50 (38,46)	138 (44,52)							

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group; EXP, grupa fizički aktivnih ispitanika, eksperimentalna grupa; KG, kontrolna grupa; ACE – angiotenzin-konvertujući enzim; ACTN3 -  $\alpha$ -actinin 3

**Tabela 24. Učestalost alela ispitivanih polimorfizama u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika ženskog pola**

<b>Gen</b>	<b>Alel</b>	<b>KG n (%)</b>	<b>EXP n (%)</b>	<b>PG n (%)</b>	<b>EG n (%)</b>	<b>MG n (%)</b>	<b>EXP vs KG p</b>	<b>EG vs KG p</b>	<b>PG vs KG p</b>	<b>MG vs KG p</b>	<b>EG vs PG p</b>	<b>EG vs MG p</b>	<b>PG vs MG p</b>
<b>ACE I/D</b>	<b>I</b>	30 (60,00)	153 (75,74)	25 (73,53)	13 (59,09)	115 (78,77)	<b>0,025</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>0,009</b>	<b>ns</b>	<b>0,043</b>	<b>ns</b>
	<b>D</b>	20 (40,00)	49 (24,26)	9 (26,47)	9 (40,91)	31 (21,23)							
<b>ACTN3 R577X</b>	<b>R</b>	18 (40,91)	96 (48,98)	17 (56,67)	10 (45,45)	69 (47,92)	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>
	<b>X</b>	26 (59,09)	100 (51,02)	13 (43,33)	12 (54,55)	75 (52,08)							

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovitih sportova, eng. mixed group; EXP, grupa fizički aktivnih ispitanika, eksperimentalna grupa; KG, kontrolna grupa; ACE – angiotenzinangiotenzin-konvertujući enzim; ACTN3 -  $\alpha$ -actinin 3

U ispitivanom polimorfizmu *ACE I/D* uočena je statistički značajna razlika u učestalosti I alela između grupe sportova izdržljivosti i mešovite grupe sportova (41% vs. 21%,  $p=0,04$ ,  $X^2$  test) kod fizički aktivnih ispitanika ženskog pola. U ispitivanom *ACTN3 R577X* polimorfizmu asociranim sa sportskim performansama nije uočena statistički značajna razlika u učestalostima alela ne samo između analiziranih grupa fizički aktivnih ispitanika, već i poređenjem sa pripadnicima kontrolne grupe ženskog pola ( $p>0,05$ ) (Tabela 24).

Analiza distribucije *ACE I/D* genotipova kod fizički aktivnih ispitanika muškog pola je (Tabela 25) pokazala statistički značajno veću učestalost heterozigotnog i homozigotnog genotipa za inserciju u grupi ispitanika koji se bave sportovima izdržljivosti nego u grupi mešovitih sportova ( $p=0,01$ ,  $\chi^2$  test). Takođe, u eksperimentalnoj grupi, kao i u svim ispitivanim podgrupama fizički aktivnih ispitanika, uočena je veća učestalost *ACE* homozigotnog genotipa za deleciju u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ( $p<0,001$ ,  $\chi^2$  test).

U ispitivanom *ACTN3 R577X* polimorfizmu asociranim sa sportskim performansama nije uočena statistički značajna razlika u učestalostima genotipova između analiziranih grupa fizički aktivnih ispitanika muškog pola ( $p>0,05$ ) (Tabela 25).

Međutim, uočena je značajna razlika u učestalosti homozigotnog i heterozigotnog funkcionalnog oblika *ACTN3* gena između eksperimentalne i kontrolne grupe. Naime, učestalost homozigotnog nefunkcionalnog *ACTN3* genotipa (*ACTN3 XX* genotipa) je bila značajno viša u kontrolnoj grupi (50% vs 20%,  $p=0,0003$ ) u poređenju sa grupom fizički aktivnih ispitanika. Takođe, poređenjem različitih podgrupa sportova sa kontrolnom grupom uočeno je da postoji značajno veća učestalost funkcionalnih homozigotnih i heterozigotnih oblika *ACTN3* gena (*ACTN3 RR* i *ACTN3 RX* genotipovi) u grupi fizički aktivnih ispitanika nego u kontrolnoj grupi. Naime, dok je učestalost funkcionalnih genotipova u kontrolnoj grupi oko 50%, učestalost funkcionalnih genotipova u različitim podgrupama fizički aktivnih ispitanika je preko 80% (Tabela 25).

**Tabela 25: Učestalost genotipova ispitivanih polimorfizama u različitim grupama fizički aktivnih ispitanika muškog pola**

Gen	Genotip	KG n (%)	PG n (%)	EG n (%)	MG n (%)	EXP n (%)	EXP vs KG p	EG vs KG p	PG vs KG p	MG vs KG p	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p
<i>ACE</i> <i>I/D</i>	<b>II</b>	5 (8,47)	5 (12,19)	16 (23,53)	19 (11,95)	40 (14,92)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	ns	0,01	ns
	<b>ID</b>	40 (67,80)	10 (24,39)	19 (27,94)	32 (20,12)	61 (22,76)							
	<b>DD</b>	14 (23,73)	26 (63,41)	33 (48,53)	108 (67,92)	167 (62,31)							
<i>ACTN3</i> <i>R577X</i>	<b>RR</b>	10 (20,83)	14 (34,15)	28 (43,08)	53 (34,19)	95 (36,40)	0,0003	0,0023	0,0237	0,0018	ns	ns	ns
	<b>RX</b>	14 (29,17)	18 (43,90)	24 (36,92)	66 (42,58)	108 (41,37)							
	<b>XX</b>	24 (50,00)	9 (21,95)	13 (20,00)	36 (23,22)	58 (22,22)							

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovitenih sportova, eng. mixed group; EXP, grupa fizički aktivnih ispitanika, eksperimentalna grupa; KG, kontrolna grupa; *ACE* – angiotenzin-konvertujućii enzim; *ACTN3* -  $\alpha$ -actinin 3

**Tabela 26: Učestalost genotipova ispitivanih polimorfizama u različitim grupama fizički aktivnih i kontrolnih ispitanika**

Gen	Genotip	KG n (%)	PG n (%)	EG n (%)	MG n (%)	EXP n (%)	EXP vs KG p	EG vs KG p	PG vs KG p	MG vs KG p	EG vs PG p	EG vs MG p	PG vs MG p
<i>ACE</i> <i>I/D</i>	<b>II</b>	8 (32,00)	3 (17,65)	2 (18,18)	6 (8,22)	11 (10,89)	0,0001	ns	0,0016	<0,001	ns	ns	ns
	<b>ID</b>	14 (56,00)	3 (17,65)	5 (45,45)	19 (26,03)	27 (26,73)							
	<b>DD</b>	3 (12,00)	11 (64,70)	4 (36,37)	48 (65,75)	63 (62,38)							
<i>ACTN3</i> <i>R577X</i>	<b>RR</b>	3 (13,64)	6 (40,00)	3 (27,27)	24 (33,33)	33 (33,67)	ns	ns	ns	0,0153	ns	ns	ns
	<b>RX</b>	12 (54,54)	5 (33,33)	4 (36,36)	21 (29,17)	30 (30,61)							
	<b>XX</b>	7 (31,82)	4 (26,67)	4 (36,36)	27 (40,50)	35 (35,72)							

EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovitenih sportova, eng. mixed group; EXP, grupa fizički aktivnih ispitanika, eksperimentalna grupa; KG, kontrolna grupa; *ACE* – angiotenzinangiotenzin-konvertujućii enzim; *ACTN3* -  $\alpha$ -actinin 3

U grupi fizički aktivnih ispitanika ženskog pola u ispitivanim polimorfizmima putativno asociranim sa sportskim performansama nije uočena statistički značajna razlika u učestalostima genotipova između analiziranih grupa fizički aktivnih ispitanika ( $p > 0.05$ , Fišerov test) (Tabela 26).

Međutim, uočena je statistički značajna razlika u učestalostima pojedinih genotipova između eksperimentalne i kontrolne grupe. Naime, analiza distribucije *ACE I/D* genotipova kod fizički aktivnih ispitanika ženskog pola je pokazala statistički značajno veću učestalost homozigotnog genotipa za inserciju u grupi fizički aktivnih ispitanika nego u kontrolnoj grupi ( $p = 0,0001$ , Fišerov test). Takođe, u podgrupi fizički aktivnih ispitanika koji se bave sportovima snage i mešovitim sportovima, uočena je veća učestalost *ACE* homozigotnog genotipa za deleciju u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ( $p = 0,0016$ , PG vs KG;  $p < 0,001$ , MG vs KG, Fišerov test).

Uočena je i značajna razlika u učestalosti homozigotnog funkcionalnog oblika *ACTN3* gena između grupe sportista koji se bave mešovitim sportovima i kontrolne grupe. Naime, učestalost homozigotnog funkcionalnog *ACTN3* genotipa (*ACTN3* RR genotipa) je bila značajno viša u grupi sportista (33% vs. 14%,  $p = 0,0153$ ) u poređenju sa kontrolnom grupom (Tabela 26).

#### **4-6. REZULTATI ISPITIVANJA POVEZANOSTI POLIMORFIZAMA *ACE* I *ACTN3* GENA SA PARAMETRIMA ADAPTACIJE KARDIOVASKULARNOG SISTEMA NA FIZIČKO OPTEREĆENJE KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA**

Budući da smo imali u vidu činjenicu da svi kardiološki parametri značajno kovariraju sa telesnom visinom, za procenu efekta genotipa, predominantnog tipa fizičke aktivnosti, te interakcije ovih faktora (genetičkih i sredinskih) na variranje izmerenih kardioloških parametara, primenili smo statistički model analize kovarijanse (ANCOVA), sa telesnom visinom kao kovarijablom. Rezultati ispitivanja interakcija ispitivanih polimorfizama sa uticajem sredinskih faktora (tip sporta) na ispitivane parametre adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizički napor kod fizički aktivnih ispitanika muškog pola

pokazali su da ne postoji statistički značajan uticaj tipa predominantne fizičke aktivnosti, genotipa niti njihove interakcije na izmerene vrednosti većine ispitivanih parametara.

Vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika su pokazale granično značajan uticaj interakcije sredine i ispitivanog *ACE* genotipa ( $p=0,046$ ). Naime, najviše prosečne vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika zabeležene su u grupi sportova izdržljivosti ( $52,3 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ ), potom kod sportista iz grupe mešanih sportova, su najmanje vrednosti utvrđene kod sportista tipa snage, pri čemu je ova razlika najočiglednija između krajnjih tipova sportova (snaga vs. izdržljivost). Značajnosti efekta interakcije genotipa i tipa sporta posledica je činjenica da se vrednost  $\text{VO}_2\text{max}$  nije menjala sa genotipom kod sportova tipa izdržljivosti, dok se u druge dve grupe ova vrednost menjala na različite načine (kod sportova tipa snage najmanju vrednost su imali heterozigoti, dok su kod mešanih sportova najmanju vrednost imali homozigoti za dve nefunkcionalne kopije gena).

Takođe, vrednosti amplitude R talasa na EKG-u su značajno zavisile od ispitivanog *ACTN3* polimorfizma ( $p=0,016$ ). Najmanja amplituda R talasa je zabeležena u grupi *ACTN3* heterozigotnih sportista (*ACTN3* RX genotip), i ona je iznosila 21,7 mm, dok su vrednosti amplitude ispitivanog parametra kod sportista sa homozigotnim varijantama ispitivanog polimorfizma *ACTN3* gena (*ACTN3* RR i XX genotipovi) bile identične i iznosile su 23,1 mm (Tabela 27).

**Tabela 27. Efekti ACE i ACTN3 genotipa i vrste sporta na ispitivane parametre adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičko opterećenje kod fizički aktivnih ispitanika muškog pola**

Parametar	Gen Vrsta sporta	ACE					ACTN3			
		Svi genotipovi	DD	ID	II	ANCOVA (p)	RR	RX	XX	ANCOVA (p)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	EG	23,6±2,2	23,3±1,8	24,1±2,9	23,8±2,2	G:0,270 S:0,659 GxS:0,183	23,6±2,8	24,0±1,7	23,0±2,0	G:0,093 S:0,633 GxS:0,836
	PG	25,2±5,3	24,2±4,2	26,4±4,9	25,4±7,4		22,4±2,2	25,9±5,9	28,3±5,9	
	MG	24,3±3,4	24,4±3,6	24,2±3,2	23,8±2,7		24,0±2,6	25,0±4,4	23,7±2,5	
	Svi sportovi	24,1± 3,4	24,2±3,5	24,5±3,5	24,0±3,5		23,6±2,6	24,9±4,3	24,3±3,5	
HRmir (min <sup>-1</sup> )	EG	56,8±10,8	57,5±9,1	58,5±11,1	53,6±13,3	G:0,239 S:0,522 GxS:0,395	57,1±11,9	56,0±9,1	59,7±11,6	G:0,946 S:0,432 GxS:0,768
	PG	58,1±10,1	59,0±8,1	54,9±10,8	54,8±13,3		55,5±8,9	56,9±9,6	64,2±11,6	
	MG	56,6±9,7	56,9±9,6	55,3±10,3	58,0±10,9		56,2±9,8	57,1±10,2	57,1±9,7	
	Svi sportovi	56,9±10,0	57,4±9,2	56,2±10,5	55,8±10,5		56,3±10,3	56,8±9,8	58,8±10,5	
TA sistolni (mm Hg)	EG	110,4±9,2	110,3±3	109,2±9,0	112,2±10,5	G:0,538 S:0,839 GxS:0,861	109,8±9,4	110,2±9,8	111,2±8,7	G:0,254 S:0,628 GxS:0,479
	PG	116,1±10,1	116,1±9,7	114,5±9,8	116,0±13,9		116,1±7,4	112,5±10,3	122,8±11,5	
	MG	115,1±9,9	114,4±10,5	114,5±9,0	117,9±9,2		113,2±9,1	116,7±9,9	114,3±12,2	
	Svi sportovi	114,1±9,9	113,9±10,2	112,9±9,3	115,4±10,4		112,7±9,1	114,6±10,3	114,9±11,8	
TA dijastolni (mm Hg)	EG	69,8±7,3	70,5±7,3	69,2±6,7	69,4±8,1	G:0,121 S:0,269 GxS:0,682	69,4±8,2	69,4±6,6	70,8±6,7	G:0,781 S:0,787 GxS:0,568
	PG	70,6±8,0	70,4±7,7	70,5±6,8	71,0±12,9		71,1±7,4	67,2±8,3	76,1±5,5	
	MG	71,1±8,0	71,4±8,4	70,2±6,5	71,8±7,7		70,5±7,2	72,9±8,9	69,9±7,9	
	Svi sportovi	70,8±7,8	71,1±8,1	69,9±6,5	70,7±8,4		70,3±7,4	71,2±8,6	71,0±7,5	
HR max (min <sup>-1</sup> )	EG	188,6±11,4	188,2±13,4	189,1±6,6	188,6±12,1	G:0,945 S:0,643 GxS:0,283	188,5±10,9	188,0±13,2	190,9±10,4	G:0,633 S:0,438 GxS:0,716
	PG	183,9±8,7	183,9±9,0	180,1±7,0	190,8±7,2		187,1±10,5	181,9±7,7	182,3±6,9	
	MG	182,4±10,9	182,4±10,8	184,3±8,5	180,8±9,9		183,0±11,1	180,1±10,6	184,7±9,8	
	Svi sportovi	184,1±11,1	183,8±11,3	185,2±8,2	185,2±11,2		185,2±11,1	182,2±11,2	185,7±9,8	

Parametar	Gen		ACE				ACTN3			
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II	ANCOVA (p)	RR	RX	XX	ANCOVA (p)
TA sistolni max (mm Hg)	EG	178,3±17,9	179,7±15,9	180,5±19,6	172,7±19,5	G:0,439 S:0,535 GxS:0,206	178,0±22,7	176,7±13,7	180,5±13,9	G:0,439 S:0,954 GxS:0,978
	PG	184,8±23,3	180,9±19,6	183,3±23,9	196,0±28,8		181,1±24,8	184,1±22,9	188,9±23,2	
	MG	185,4±22,7	187,8±21,8	184,1±21,5	185,3±27,6		187,5±22,9	147,5±22,2	179,0±22,9	
	Svi sportovi	183,6±21,9	185,1±20,7	49,6±7,3	49,6±6,7		183,7±23,2	184,5±21,0	180,9±21,4	
TA dijastolni max (mm Hg)	EG	56,8±13,2	56,1±9,5	54,7±14,7	61,0±17,3	G:0,373 S:0,706 GxS:0,841	56,1±16,2	58,0±12,2	56,4±6,7	G:0,521 S:0,952 GxS:0,670
	PG	56,6±15,3	56,9±14,9	54,4±18,8	54,0±8,9		55,4±12,2	55,3±20,4	60,0±8,7	
	MG	54,4±13,6	52,8±14,5	55,3±11,3	60,3±11,8		53,0±9,9	56,3±14,3	53,2±16,8	
	Svi sportovi	55,3±13,7	54,1±13,8	55,0±13,4	59,7±13,8		54,4±12,3	56,5±14,9	54,9±14,3	
VO <sub>2</sub> max (ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	EG	52,3±6,0	52,3±5,3	52,2±7,1	52,4±6,6	G:0,143 S:0,725 GxS:0,046	52,7±6,9	50,4±3,8	53,8±7,2	G:0,527 S:0,233 GxS:0,053
	PG	45,3±8,7	46,2±8,8	43,2±6,9	46,7±9,6		50,2±7,0	40,9±7,7	45,5±10,3	
	MG	50,3±6,5	51,0±6,8	49,5±6,7	47,9±5,4		51,0±5,9	48,3±7,0	53,1±5,8	
	Svi sportovi	50,0±7,1	50,4±7,2	49,6±7,3	49,6±6,7		51,4±6,4	47,5±7,2	52,1±7,4	
HR rec1 (min <sup>-1</sup> )	EG	161,0±17,8	161,2±20,0	159,9±12,4	162,1±19,9	G:0,419 S:0,299 GxS:0,270	158,9±19,1	165,1±15,3	160,6±19,0	G:0,304 S:0,125 GxS:0,817
	PG	150,7±14,9	160,6±14,6	154,3±16,5	164,6±15,0		163,5±17,0	158,3±13,2	155,7±15,6	
	MG	152,1±18,4	150,4±18,8	157,1±14,1	151,1±19,4		150,0±20,3	152,3±16,8	155,3±17,3	
	Svi sportovi	155,4±18,2	154,1±19,0	157,6±13,9	157,4±19,5		154,6±20,1	156,1±16,6	156,5±17,3	
HR rec3 (min <sup>-1</sup> )	EG	109,6±15,3	107,5±15,7	110,3±11,4	113,2±18,9	G:0,775 S:0,527 GxS:0,617	108,5±15,7	110,0±17,5	113,0±9,5	G:0,805 S:0,609 GxS:0,703
	PG	111,0±13,1	112,7±14,2	108,0±12,3	107,8±10,7		110,8±17,8	111,5±10,5	110,3±10,2	
	MG	103,8±14,2	105,1±14,1	103,3±13,1	99,1±13,3		101,9±14,8	105,4±14,4	104,7±12,2	
	Svi sportovi	106,2±14,6	106,7±14,6	106,2±12,6	105,6±16,5		105,2±15,8	107,4±14,7	107,3±11,8	
TA sistolni rec1 (mm Hg)	EG	175,4±18,2	176,4±17,9	176,3±18,9	172,0±18,7	G:0,418 S:0,437 GxS:0,334	174,8±22,6	176,3±13,8	173,0±17,7	G:0,603 S:0,771 GxS:0,856
	PG	175,0±19,2	173,6±17,7	173,3±20,6	176,0±18,2		174,3±17,9	174,4±17,5	173,3±23,5	
	MG	181,2±22,2	181,8±21,6	183,2±20,8	181,9±27,0		183,8±20,9	182,5±23,6	175,0±20,8	
	Svi sportovi	178,8±20,9	179,4±20,5	179,5±20,2	177,2±22,9		179,6±21,3	179,8±20,9	174,3±20,2	



Parametar	Gen		ACE				ACTN3			
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II	ANCOVA (p)	RR	RX	XX	ANCOVA (p)
TA sistolni rec3 (mm Hg)	EG	140,1±18,5	140,1±14,9	141,3±21,2	138,3±22,9	G:0,554 S:0,784 GxS:0,856	138,6±19,5	141,0±19,6	139,2±16,2	G:0,708 S:0,596 GxS:0,666
	PG	148,4±16,5	148,3±13,5	144,4±18,8	154,0±27,9		148,6±18,8	149,7±15,5	144,4±16,7	
	MG	147,4±19,5	147,5±18,4	149,4±20,6	148,2±22,7		146,4±17,8	149,4±21,9	145,0±17,9	
	Svi sportovi	145,8±19,1	146,2±17,2	146,1±20,5	145,1±23,5		144,4±18,7	147,5±20,6	143,7±17,2	
TA dijastolni rec1 (mm Hg)	EG	59,2±11,2	58,4±7,7	58,2±13,2	62,3±14,5	G:0,346 S:0,767 GxS:0,567	60,0±13,1	58,8±11,5	57,3±4,7	G:0,536 S:0,966 GxS:0,685
	PG	58,2±16,0	58,3±16,3	54,4±18,8	60,0±7,1		58,6±11,0	57,4±22,4	60,0±8,7	
	MG	56,4±13,4	54,5±14,6	57,1±10,4	63,1±9,9		55,4±9,6	58,6±13,8	53,6±16,9	
	Svi sportovi	59,1±11,6	55,9±13,9	57,0±12,7	62,4±11,4		57,3±11,1	58,4±14,9	55,4±14,1	
TA dijastolni rec3 (mm Hg)	EG	67,0±8,8	68,3±6,1	69,2±9,9	61,3±10,6	G:0,808 S:0,968 GxS:0,526	67,3±9,8	66,3±9,2	68,3±6,9	G:0,138 S:0,761 GxS:0,017
	PG	70,7±8,9	71,8±10,6	67,8±4,4	69,0±2,2		70,7±7,3	71,8±10,1	68,9±9,3	
	MG	67,3±10,4	66,4±11,2	67,9±8,4	69,5±9,5		67,9±7,8	68,5±9,9	64,6±12,3	
	Svi sportovi	67,4±9,5	67,6±10,4	68,3±8,4	66,3±10,0		68,1±8,4	68,5±9,8	66,0±10,9	
<b>ELEKTROKARDIOGRAFSKI PARAMETRI</b>										
Parametar	Gen		ACE				ACTN3			
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II	ANCOVA (p)	RR	RX	XX	ANCOVA (p)
Amplituda S talasa (V1 ili V2) (mm)	EG	13,7±5,9	13,7±5,5	13,7±6,2	13,4±6,4	G:0,921 S:0,051 GxS:0,413	14,8±5,9	15,6±6,0	12,6±5,7	G:0,920 S:0,140 GxS:0,787
	PG	11,1±4,2	10,9±3,9	13,3±4,5	9,6±3,6		11,3±4,4	10,8±5,0	11,7±2,2	
	MG	14,0±5,9	14,1±5,8	14,9±6,7	13,6±5,3		14,6±5,3	13,8±6,5	14,0±6,3	
	Svi sportovi	13,5±5,7	13,6±5,6	14,3±6,2	13,0±5,6		14,2±5,4	13,2±6,2	13,2±5,7	
Amplituda R talasa (V5 ili V6) (mm)	EG	22,6±6,3	20,7±5,9	24,1±6,4	24,6±6,2	G:0,343 S:0,570 GxS:0,759	22,0±5,6	23,0±7,4	23,5±6,0	G:0,016 S:0,396 GxS:0,111
	PG	20,9±8,0	20,9±8,7	21,8±7,1	20,4±7,4		24,4±7,6	17,9±7,3	21,4±8,8	
	MG	23,0±8,3	23,3±7,7	22,6±10,3	21,7±7,3		23,3±8,8	22,3±8,0	23,4±8,3	
	Svi sportovi	22,6±7,8	22,5±7,6	22,9±8,7	22,7±6,9		23,1±7,8	21,7±7,9	23,1±7,8	

Parametar	Gen		ACE				ACTN3			
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II	ANCOVA (p)	RR	RX	XX	ANCOVA (p)
S1,2+V5,6 (mm)	EG	35,9±8,6	34,5±8,1	36,6±9,6	38,0±8,4	G:0,609 S:0,185 GxS:0,602	36,8±7,2	35,6±10,5	36,2±7,8	G:0,068 S:0,101 GxS:0,242
	PG	32,1±9,2	31,8±9,7	35,1±8,9	30,0±6,2		35,7±8,6	28,7±9,3	33,1±8,4	
	MG	37,1±10,9	37,5±10,2	37,6±13,7	35,3±9,9		38,0±10,7	36,1±11,4	37,4±11,3	
	Svi sportovi	36,0±10,3	36,1±9,9	36,8±11,7	35,7±9,1		37,3±9,5	34,7±11,1	36,4±10,2	
Amplituda T talasa (mm)	EG	8,6±2,4	8,6±1,9	8,1±2,7	9,4±2,6	G:0,551 S:0,877 GxS:0,926	7,8±2,3	9,3±2,3	9,1±1,6	G:0,699 S:0,813 GxS:0,907
	PG	7,9±2,2	8,3±2,1	7,7±2,7	7,0±2,0		8,4±2,4	7,2±1,4	8,9±3,1	
	MG	8,8±2,9	8,8±3,0	8,8±3,0	8,8±3,1		8,8±2,9	8,7±2,8	9,3±3,5	
	Svi sportovi	8,63±2,73	8,7±2,7	8,4±2,9	8,8±2,8		8,4±2,7	8,6±2,6	9,1±3,0	
Trajanje PQ intervala (s)	EG	0,16±0,02	0,16±0,02	0,17±0,03	0,16±0,02	G:0,855 S:0,241 GxS:0,961	0,16±0,02	0,17±0,03	0,16±0,02	G:0,659 S:0,235 GxS:0,816
	PG	0,15±0,03	0,14±0,03	0,16±0,04	0,16±0,02		0,15±0,02	0,16±0,02	0,14±0,05	
	MG	0,16±0,03	0,16±0,03	0,16±0,03	0,16±0,02		0,16±0,02	0,16±0,03	0,17±0,03	
	Svi sportovi	0,16±0,03	0,16±0,03	0,16±0,03	0,16±0,02		0,16±0,02	0,16±0,03	0,16±0,03	
Trajanje QRS kompleksa (s)	EG	0,09±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01	G:0,522 S:0,587 GxS:0,953	0,09±0,01	0,09±0,01	0,10±0,01	G:0,919 S:0,077 GxS:0,178
	PG	0,10±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01	0,09±0,02		0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,02	
	MG	0,10±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01	0,10±0,01		0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01	
	Svi sportovi	0,10±0,01	0,10±0,02	0,10±0,01	0,09±0,01		0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01	
Trajanje QTc intervala (s)	EG	0,39±0,02	0,4±0,02	0,39±0,02	0,39±0,03	G:0,374 S:0,142 GxS:0,459	0,40±0,02	0,39±0,02	0,40±0,03	G:0,728 S:0,443 GxS:0,329
	PG	0,39±0,02	0,39±0,02	0,38±0,02	0,38±0,03		0,39±0,03	0,39±0,02	0,38±0,02	
	MG	0,39±0,02	0,39±0,02	0,39±0,03	0,41±0,02		0,40±0,03	0,39±0,02	0,40±0,02	
	Svi sportovi	0,39±0,02	0,39±0,02	0,39±0,03	0,40±0,03		0,39±0,07	0,39±0,02	0,39±0,02	

EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI										
Parametar	Gen		ACE				ACTN3			
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II	ANCOVA (p)	RR	RX	XX	ANCOVA (p)
LP (mm)	EG	38,5±3,2	37,8±3,0	38,6±3,8	39,5±2,5	G:0,409 S:0,831 GxS:0,740	38,6±3,7	37,8±2,7	39,5±3,2	G:0,864 S:0,327 GxS:0,465
	PG	37,2±3,9	36,8±4,1	38,3±3,9	37,8±3,9		36,6±3,2	36,6±3,9	38,7±4,6	
	MG	39,3±2,9	39,2±2,9	39,7±3,0	38,9±3,2		39,3±2,8	39,6±3,1	38,7±3,1	
	Svi sportovi	38,8±3,2	38,5±3,3	39,1±3,4	39,0±3,0		38,7±3,3	38,7±3,3	38,9±3,3	
EDDLK (mm)	EG	54,8±3,1	54,4±3,4	55,2±3,1	55,0±2,5	G:0,592 S:0,628 GxS:0,656	54,5±2,8	54,8±3,2	55,7±3,2	G:0,859 S:0,921 GxS:0,929
	PG	53,8±3,9	53,7±3,9	53,8±4,6	54,2±4,1		53,2±4,0	52,8±3,7	56,2±3,5	
	MG	56,9±3,3	56,6±3,4	58,2±2,7	56,7±3,8		56,7±3,1	57,4±3,4	56,9±3,3	
	Svi sportovi	55,9±3,6	55,8±3,7	56,6±3,6	55,6±3,4		55,5±3,4	56,1±3,8	56,5±3,3	
ESDLK (mm)	EG	35,9 ±3,2	35,6±2,7	35,9±2,5	36,7±4,6	G:0,516 S:0,424 GxS:0,698	35,2±2,6	36,7±3,9	36,2±3,0	G:0,877 S:0,882 GxS:0,800
	PG	35,1 ±3,0	34,6±2,9	36,0±2,8	35,5±3,9		34,6±3,0	34,2±2,7	37,6±2,7	
	MG	37,5 ±3,5	37,6±3,8	37,7±2,4	36,7±2,9		37,2±2,4	37,6±4,1	37,4±2,7	
	Svi sportovi	36,7±3,4	36,7±3,7	36,8±2,6	36,5±3,7		36,2±2,7	36,9±4,0	37,2±2,8	
IVS (mm)	EG	9,8±0,8	9,8±0,9	9,7±0,9	10,1±0,7	G:0,895 S:0,217 GxS:0,972	9,9±0,9	9,8±0,8	9,7±0,8	G:0,979 S:0,468 GxS:0,346
	PG	9,5±1,2	9,5±1,3	9,3±1,2	9,9±1,1		9,3±0,7	9,4±1,5	10,0±1,3	
	MG	10,1 ±0,9	10,1±0,9	9,9±1,0	10,1±0,8		9,9±0,8	10,3±1,0	10,1±0,9	
	Svi sportovi	9,9±0,9	10,1±0,9	9,8±1,0	10,1±0,8		9,8±0,8	10,0±1,1	10,0±0,9	
ZZ (mm)	EG	9,9±0,8	9,9±0,8	9,7±0,8	10,2±0,6	G:0,672 S:0,157 GxS:0,878	10,0±0,8	9,8±0,6	10,1±0,9	G:0,920 S:0,378 GxS:0,511
	PG	9,5±1,1	9,5±1,1	9,5±1,2	9,7±1,1		9,2±0,8	9,3±1,1	10,3±1,2	
	MG	10,2±0,9	10,2±0,8	10,1±0,9	10,3±0,9		10,0±0,8	10,4±1,0	10,3±0,8	
	Svi sportovi	10,0±0,9	10,1±0,9	9,9±0,9	10,2±0,8		9,8±0,8	10,1±0,9	10,2±0,9	

Parametar	Gen		ACE				ACTN3			
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II	ANCOVA (p)	RR	RX	XX	ANCOVA (p)
EF (ml)	EG	62,7±3,9	62,6±4,3	62,5±3,6	63,1±3,9	G:0,558 S:0,803 GxS:0,621	63,4±4,4	62,1±3,5	62,7±3,9	G:0,829 S:0,966 GxS:0,603
	PG	62,6±3,9	63,5±4,3	60,4±2,2	62,8±3,7		63,1±4,3	63,1±4,1	60,2±1,6	
	MG	61,8±4,8	61,6±5,3	62,1±4,4	62,5±3,6		62,1±3,4	61,8±5,1	60,9±6,3	
	Svi sportovi	62,2±4,5	62,1±5,0	61,9±3,9	62,8±3,7		62,6±3,8	62,1±4,6	61,2±5,3	
FS (%)	EG	34,5±2,8	34,5±3,0	34,3±2,4	38,8±2,8	G:0,392 S:0,599 GxS:0,662	35,0±3,2	34,2±2,5	34,6±2,5	G:0,743 S:0,961 GxS:0,624
	PG	34,1±3,2	34,8±3,5	32,4±1,4	34,0±2,9		34,1±3,5	34,7±3,4	32,3±1,2	
	MG	33,8±2,9	33,8±2,7	33,8±3,5	34,0±3,0		33,9±2,5	33,9±3,1	33,3±2,9	
	Svi sportovi	34,0±2,9	34,1±2,9	33,7±2,9	34,3±2,9		34,2±2,9	34,1±2,9	33,4±2,7	
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	EG	108,8±19,3	108,6±21,8	105,2±18,2	113,5±15,1	G:0,743 S:0,525 GxS:0,928	110,2±21,5	104,9±13,1	113,2±24,9	G:0,919 S:0,961 GxS:0,624
	PG	94,5±18,2	94,8±18,8	92,5±19,9	97,8±16,0		93,9±18,7	88,9±16,5	102,2±15,6	
	MG	107,3±21,4	107,6±20,2	107,9±20,6	108,0±31,9		104,4±23,6	108,4±19,1	111,2±24,4	
	Svi sportovi	105,7±20,9	105,8±20,7	104,6±20,1	108,9±24,5		104,4±22,7	104,5±18,7	110,2±23,3	
RWT	EG	0,36 ±0,03	0,36±0,03	0,35±0,02	0,37±0,02	G:0,842 S:0,365 GxS:0,947	0,37±0,03	0,36±0,03	0,35±0,02	G:0,964 S:0,389 GxS:0,286
	PG	0,36 ±0,03	0,36±0,04	0,35±0,02	0,36±0,03		0,35±0,02	0,36±0,04	0,36±0,05	
	MG	0,35 ±0,03	0,36±0,03	0,34±0,03	0,36±0,02		0,35±0,02	0,36±0,03	0,36±0,03	
	Svi sportovi	0,36±0,03	0,36±0,03	0,35±0,02	0,36±0,02		0,35±0,03	0,35±0,03	0,36±0,03	

Rezultati dvofaktorske analize kovarijanse sa interakcijama (G - genotip, S – sport, GxS – interakcija sporta i genotipa) (kovarijanse: telesna visina): EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovityh sportova, eng. mixed group; ACE, angiotenzin-konvertujući enzim; ACTN3, α-actinin 3; BMI, indeks telesne mase; HRmir, vrednost srčane frekvence u mirovanju; TA, vrednosti arterijskog krvnog pritiska; HRmax, maksimalna srčana frekvencija; VO2max, maksimalna potrošnja kiseonika; rec1, vrednost parametra na kraju prvog minuta oporavka; rec3, vrednost parametra na kraju trećeg minuta oporavka; LP, leva pretkomora; EDDLK, enddiastolna dimenzija leve komore.; ESDLK, endsistolna dimenzija leve komore; IVS, interventrikularni septum; ZZ, zadnji zid; EF, ejectiona frakcija; FS, frakcija skraćenja; RWT, relativna debljina zida leve komore; LVMI, indeks mase leve komore; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja

Rezultati ispitivanja interakcija ispitivanih polimorfizama sa uticajem sredinskih faktora (tip sporta) na ispitivane parametre adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizički napor kod fizički aktivnih ispitanika ženskog pola pokazali su upečatljivije rezultate, ukazujući na statistički značajan uticaj sredine, genotipa, kao i njihove interakcije na ispoljene vrednosti većine ispitivanih parametara (Tabela 28).

Naime, uticaj *ACE* genotipa, kao i interakcije datog genotipa i vrste sporta pokazale su značajan uticaj na vrednosti indeksa telesne mase: najniže vrednosti BMI su zabeležene u grupi sportistkinja sa *ACE* II genotipom, dok su sportistkinje iz grupe sportova snage imale značajno više vrednosti ovog parametra.

Takođe, uticaj genotipa, sredine i njihove interakcije pokazao se značajnim i kada su vrednosti parametara funkcionalnih testiranja u pitanju. Vrednosti srčane frekvencije u miru, kao i vrednost maksimalne potrošnje kiseonika, kao najznačajnijeg pokazatelja ukupnog funkcionalnog kapaciteta sportiste, značajno zavise od *ACE* genotipa, tipa sporta, kao i njihove međusobne interakcije. Naime, najniža srčana frekvencija u mirovanju je zabeležena kod sportistkinja sa obe funkcionalne kopije ispitivanog *ACE* polimorfizma (*ACE* DD genotip) i iznosila je 57 otkucaja u minuti. Najviše vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika su zabeležene kod sportistkinja u grupi sportova izdržljivosti sa *ACE* DD genotipom ( $49,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ ), dok je najmanja vrednost ovog parametra zabeležena u grupi sportova snage, i to kod sportistkinja sa *ACE* II genotipom i ona je iznosila  $41,4 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ .

Takođe, interakcija ispitivanog *ACE* polimorfizma i vrste sporta pokazala se značajnom kada su u pitanju vrednosti maksimalnog dijasolnog pritiska, kao i srednje vrednosti arterijskog krvnog pritiska u trećem minutu oporavka. Najviše vrednosti dijasolnog krvnog pritiska na kraju testa opterećenja su zabeležene kod sportistkinja sa obe funkcionalne kopije ispitivanog *ACE* polimorfizma (*ACE* DD genotip). Najviše vrednosti arterijskog krvnog pritiska na kraju trećeg minuta oporavka su zabeležene u grupi sportistkinja sa *ACE* II genotipom.

Rezultati naše studije su pokazali i značaj uticaja ispitivanog *ACE* polimorfizma, kao i uticaj sporta na oporavak srčane frekvence nakon izlaganja maksimalnom testu opterećenja. Naime, najviša vrednost srčane frekvencije na kraju trećeg minuta oporavka je zabeležena u grupi sportistkinja koje su se bavile sportovima izdržljivosti, sa *ACE* II genotipom i ona je iznosila 123 otkucaja u minuti, dok je najniža vrednost ovog parametra zabeležena u grupi

sportova izdržljivosti, kod sportistkinja sa heterozigotnim genotipom za ispitivani polimorfizam, i ona je iznosila 99 otkucaja u minuti.

Kada su u pitanju elektrokardiografski parametri, važno je napomenuti značajan uticaj *ACE* genotipa, vrste sporta i njihove međusobne interakcije na vrednosti amplituda S i T talasa, kao i na vrednosti Sokolow-Lyon indeksa hipertrofije leve komore. Naime, najveća amplituda S talasa je zabeležena kod sportistkinja iz grupe sportova snage sa *ACE* ID genotipom, dok je najveća amplituda T talasa zabeležena kod sportistkinja iz grupe mešovityh sportova sa *ACE* II genotipom. Takođe, vrednost Sokolow-Lyon indeksa hipertrofije je bila najveća u grupi sportova snage kod sportistkinja koje su bile nosioci jedne funkcionalne kopije ispitivanog *ACE* polimorfizma (*ACE* ID genotip) i iznosila je 36,3 mm.

Takođe, značajnost uticaja *ACE* genotipa, vrste sporta i njihove interakcije se pokazao značajnim i kada su parametri morfološke adaptacije srca u pitanju. Naime, pomenuta vrsta interakcije je značajno uticala na debljinu zidova leve komore, dimenzije leve pretkomore, kao i na relativnu debljinu zida srca. Najveće dimenzije leve pretkomore, su zabeležene u grupi sportistkinja sa obe funkcionalne kopije ispitivanog *ACE* genotipa. Međutim, kako su rezultati naše studije ukazali da postoji značajan uticaj interakcije genotipa i vrste sporta na ovaj parametar, najveća vrednost ovog parametra je zabeležena u grupi mešovityh sportova, i to kod sportistkinja sa obe nefunkcionalne kopije ispitivanog *ACE* polimorfizma, i ona je iznosila 36,6 mm.

Uticaj genotipa i vrste sporta, ali ne i njihove interakcije, se pokazao kao značajan i kod debljine međukomorske pregrade leve komore. Naime najveća vrednost je zabeležena kod sportistkinja sa jednom funkcionalnom kopijom ispitivanog *ACE* genotipa, iz grupe sportova snage i ona je iznosila 8,8 mm.

Kada je u pitanju debljina zadnjeg zida leve komore, rezultati naše studije su pokazali da postoji značajan uticaj ne samo vrste sporta i genotipa, već i njihove međusobne interakcije. Generalno, najviše vrednosti ovog parametra su zabeležene u grupi sportistkinja sa obe funkcionalne kopije ispitivanog *ACE* polimorfizma. Međutim, pojedinačno gledano, najdeblji zadnji zid leve komore je izmeren u grupi sportova izdržljivosti, i to kod sportistkinja sa *ACE* II genotipom, i iznosila je 9,7 mm.

Relativna debljina zida leve komore je bila najveća u grupi sportistkinja sa *ACE II* genotipom, i ona je iznosila 0,35. Međutim, rezultati naše studije su ukazali da postoji značaj interakcije genotipa i vrste sporta na vrednosti navedenog parametra. Najviša vrednost relativne debljine zida leve komore je zabeležena u grupi sportova izdržljivosti i to kod sportistkinja sa *ACE II* genotipom, i iznosila je 0,37.

Uticaj genotipa, kao i međusobne interakcije vrste sporta i ispitivanog polimorfizma se pokazao kao statistički značajan i kad je vrednost ejeckione frakcije u pitanju. Naime, sportistkinje sa *ACE ID* genotipom su imale najveće vrednosti ovog parametra, i ona je iznosila 66,2 ml. Najviša vrednost ovog parametra je izmerena u grupi mešovutih sportova i to kod sportistkinja sa *ACE ID* genotipom i iznosila je 66,4 ml.

Kada je u pitanju ispitivani polimorfizam *ACTN3* gena, rezultati naše studije su pokazali značaj uticaja genotipa, sredine i njihove interakcije na vrednost indeksa telesne mase. Takođe, pokazan je statistički značajan uticaj genotipa, vrste sporta i njihove međusobne interakcije i na vrednost maksimalne potrošnje kiseonika.

Najveća vrednosti BMI je zabeležena u grupi sportova snage i to kod sportistkinja sa *ACTN3 XX* genotipom. Najmanja vrednost maksimalne potrošnje kiseonika zabeležena je u grupi sportova snage i to kod sportistkinja sa *ACTN3 XX* genotipom i iznosila je  $38 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ . Maksimalna amplituda S talasa je takođe značajno zavisila od međusobne interakcije *ACTN3* genotipa i vrste sporta. Naime, najveća vrednost je zabeležena u grupi mešovutih sportova, kod sportistkinja sa *ACTN3 XX* genotipom, i iznosila je 13 mm.

Vrednost relativne debljine zida leve komore kod sportistkinja je značajno zavisila od genotipa i tipa sporta, ali ne i od njihove interakcije. Takođe, interakcija sredinskih faktora i genotipa se pokazala značajnom kada je u pitanju debljina zadnjeg zida leve komore. Naime, najveća debljina zadnjeg zida leve komore je zabeležena u grupi sportova izdržljivosti, kod sportistkinja sa *ACTN3 RX* genotipom i iznosila je 9 mm. Najveća vrednost relativne debljine zida leve komore je zabeležena u grupi sportova izdržljivosti, kod sportistkinja sa *ACTN3 RX* genotipom, i iznosila je 0,37 (Tabela 28).

**Tabela 28. Efekti ACE i ACTN3 genotipa i vrste sporta na ispitivane parametre adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičko opterećenje kod fizički aktivnih ispitanika ženskog pola**

Parametar	Gen Vrsta sporta	Svi genotipovi	ACE			ANCOVA (p)	ACTN3			ANCOVA (p)
			DD	ID	II		RR	RX	XX	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	EG	22,6±3,1	22,6±1,6	22,9±4,7	21,7±0,1	G:0,027 S:0,99 GxS:0,028	25,8±3,4	22,8±1,1	19,9±1,8	G:0,002 S:0,002 GxS:0,003
	PG	22,7± 3,9	22,4±4,4	23,9±4,6	23,6±2,3		21,4±2,9	20,7±1,6	27,4±5,2	
	MG	21,6±1,9	21,8±2,0	21,5±1,9	21,1±2,2		21,8±2,2	22,4±2,0	21,1±1,5	
	Svi sportovi	21,9±2,5	22,0±2,5	22,0±2,9	21,0±2,1		22,1±2,7	22,1±1,9	21,7±3,0	
HRmir (min <sup>-1</sup> )	EG	62,1 ±13,3	63,0±20,6	61,0±7,1	63,0±17,0	G:<0,0001 S:0,93 GxS:0,003	49,7±5,5	63,3±8,4	70,3±15,9	G:0,575 S:0,449 GxS:0,099
	PG	61,1 ±11,9	58,6±12,8	65,7±6,0	60,3±12,7		57,3±13,6	66,6±14,7	63,5±5,7	
	MG	55,9 ±8,2	55,8±8,4	58,0±8,4	54,2±7,3		54,0±7,0	57,4±9,7	57,2±8,2	
	Svi sportovi	57,5±9,7	56,7±10,2	59,4±8,1	57,4±10,1		54,2±8,4	59,7±10,7	59,4±9,8	
TA sistolni (mm Hg)	EG	100,9 ±8,0	98,8±8,5	101,0±8,9	105,0±7,1	G:0,270 S:0,970 GxS:0,730	101,7±7,6	107,5±5,0	93,8±4,8	G:0,335 S:0,668 GxS:0,482
	PG	105,8± 10,7	104,1±11,4	100,0±8,7	115,0±5,0		106,7±15,4	105,0±10,0	107,5±8,7	
	MG	100,1± 8,9	101,6±8,8	99,0±9,7	98,3±4,1		100,0±9,0	105,8±8,3	97,6±7,6	
	Svi sportovi	101,2±9,4	101,8±9,2	99,6±9,1	104,1±8,6		101,4±10,2	105,9±8,1	98,3±8,1	
TA dijastolni (mm Hg)	EG	61,4 ±5,5	66,3±4,8	58,0±4,5	60,0±0,1	G:0,250 S:0,510 GxS:0,320	65,0±5,0	62,5±5,0	57,5±5,0	G:0,516 S:0,109 GxS:0,085
	PG	66,1±7,8	65,0±7,4	61,7±2,9	70,0±8,7		69,2±8,0	64,0±8,2	66,3±9,5	
	MG	62,7±6,6	53,8±6,5	61,6±6,7	62,5±2,7		63,1±6,2	65,5±6,5	61,1±5,9	
	Svi sportovi	63,1±6,8	64,1±6,5	60,9±6,0	64,1±5,8		64,4±6,7	64,8±6,5	61,3±6,4	



Parametar	Gen		ACE			ANCOVA (p)	ACTN3			ANCOVA (p)
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II		RR	RX	XX	
HR max (min <sup>-1</sup> )	EG	185,5±15,4	185,8±22,4	182,2±8,2	193,5±20,6	G:0,080 S:0,180 GxS:0,160	174,0±15,9	189,0±14,9	190,8±14,7	G:0,217 S:0,867 GxS:0,689
	PG	181,8±10,3	182,3±10,9	176,0±10,8	188,7±6,4		184,2±9,0	188,8±13,6	172,0±3,5	
	MG	187,9±9,6	187,7±9,2	189,3±10,8	182,7±10,0		184,5±11,3	190,3±6,5	188,9±9,7	
	Svi sportovi	186,7±10,5	186,7±10,6	186,5±11,0	186,3±10,9		183,5±11,3	189,9±8,6	187,2±11,1	
TA sistolni max (mm Hg)	EG	164,5±12,1	165,0±10,0	162,0±8,4	170,0±28,3	G:0,154 S:0,615 GxS:0,439	163,3±15,3	167,5±15,0	162,5±9,6	G:0,585 S:0,185 GxS:0,561
	PG	159,1±14,4	153,5±10,6	166,7±11,5	176,7±11,5		155,8±19,6	160,0±8,2	162,5±17,1	
	MG	162,6±16,4	162,1±17,7	164,7±12,7	160,0±21,9		165,0±20,2	166,9±11,9	157,5±15,8	
	Svi sportovi	162,2±15,6	160,9±16,5	164,4±11,5	166,4±20,1		163,2±19,5	166,0±11,7	158,7±15,1	
TA dijastolni max (mm Hg)	EG	55,4±12,9	57,5±17,1	60,0±7,1	40,0±0,1	G:0,540 S:0,440 GxS:0,013	56,7±15,3	52,5±9,6	57,5±7,1	G:0,359 S:0,069 GxS:0,201
	PG	56,2±14,7	54,5±9,0	56,7±32,1	66,7±5,8		48,3±17,2	56,3±13,8	65,0±2,9	
	MG	57,2±12,2	59,3±9,6	51,1±16,6	58,3±14,7		56,0±12,1	56,0±14,5	59,1±1,8	
	Svi sportovi	56,9±12,6	58,4±10,0	53,3±17,1	57,3±14,2		54,7±13,2	55,5±13,4	59,6±2,3	
VO <sub>2</sub> max (ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	EG	45,1±9,4	49,7±8,2	42,5±8,6	44,8±16,3	G:<0,0001 S:0,0002 GxS:<0,0001	40,6±11,5	44,7±8,1	47,8±1,5	G:<0,0001 S:0,036 GxS:<0,0001
	PG	43,0±7,4	43,0±6,8	44,6±14,1	41,4±0,6		47,1±9,3	44,5±2,6	38,0±9,5	
	MG	42,5±3,9	42,1±4,1	42,7±3,9	43,7±4,3		42,4±4,5	41,3±3,3	43,0±3,8	
	Svi sportovi	42,8±5,3	42,6±5,0	42,9±6,1	43,2±6,1		42,7±5,7	42,2±4,2	42,9±6,1	

Parametar	Gen		ACE			ANCOVA (p)	ACTN3			ANCOVA (p)
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II		RR	RX	XX	
HR rec1 (min <sup>-1</sup> )	EG	152,3±23,8	154,3±29,8	146,6±21,4	162,5±27,6	G:0,180 S:0,120 GxS:0,340	145,0±26,9	156,0±21,8	154,0±21,1	G:0,253 S:0,618 GxS:0,544
	PG	156,3±15,6	155,7±18,8	151,7±4,0	165,3±12,3		157,7±11,9	157,3±32,2	155,0±3,4	
	MG	159,9±16,2	160,5±16,4	160,0±15,8	149,0±17,0		153,7±19,6	165,2±11,3	160,0±15,8	
	Svi sportovi	158,5±17,0	159,3±17,6	156,6±16,6	155,9±17,7		153,6±18,8	162,9±16,4	158,7±16,5	
HR rec3 (min <sup>-1</sup> )	EG	106,4±25,1	108,0±24,3	98,6±19,2	123,0±46,7	G:0,001 S:0,010 GxS:0,345	97,3±19,4	103,5±19,3	116,2±35,3	G:0,389 S:0,721 GxS:0,668
	PG	104,2±13,2	101,5±11,7	106,3±17,2	107,7±19,5		106,7±11,3	108,5±17,8	104,5±13,7	
	MG	105,1±13,4	105,6±12,3	105,7±15,8	101,2±19,3		101,7±15,7	109,9±11,2	104,8±13,3	
	Svi sportovi	105,1±17,8	105,1±12,9	104,4±16,1	106,9±23,5		102,2±15,1	108,8±12,9	106,1±16,6	
TA sistolni rec1 (mm Hg)	EG	151,8±19,4	155,0±25,2	158,0±13,0	130,0±0,1	G:0,880 S:0,820 GxS:0,930	150,0±30,0	147,5±15,0	157,5±18,9	G:0,191 S:0,864 GxS:0,375
	PG	156,2±16,9	149,5±13,8	163,3±15,3	176,7±11,5		155,8±19,6	152,5±17,1	152,5±20,6	
	MG	161,4±16,1	161,0±17,1	162,1±13,9	161,7±20,4		163,5±20,2	165,5±12,0	156,9±14,9	
	Svi sportovi	159,6±16,7	158,8±17,4	161,5±13,4	160,0±22,4		160,9±20,7	161,2±14,5	156,4±15,5	
TA sistolni rec3 (mm Hg)	EG	127,7±20,2	132,5±25,0	120,0±12,2	137,5±31,8	G:0,058 S:0,330 GxS:0,023	130,0±30,0	130,0±25,8	123,8±7,5	G:0,694 S:0,056 GxS:0,115
	PG	129,7±13,9	129,0±12,4	128,3±2,9	143,3±11,5		126,7±19,4	136,3±13,8	126,3±11,1	
	MG	131,9±11,7	132,8±12,9	130,3±9,0	131,7±12,1		134,6±15,2	133,6±10,6	128,7±8,8	
	Svi sportovi	131,1±13,1	132,2±13,6	128,1±9,8	135,9±15,1		132,7±17,1	133,4±13,2	127,9±8,8	

Parametar	Gen		ACE			ANCOVA (p)	ACTN3			ANCOVA (p)
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II		RR	RX	XX	
TA dijastolni rec1 (mm Hg)	EG	59,1±11,4	60,0±18,3	60,0±7,1	55,0±7,1	G:0,510 S:0,210 GxS:0,130	60,0±17,3	57,5±5,0	60,0±14,1	G:0,167 S:0,145 GxS:0,451
	PG	60,0±10,6	56,0±9,7	66,7±15,3	66,7±5,8		56,7±8,2	57,5±15,0	67,5±9,6	
	MG	58,9±11,9	60,4±10,3	54,7±15,0	60,0±16,7		57,3±12,2	56,0±14,5	63,0±9,88	
	Svi sportovi	59,1±11,6	59,7±10,7	57,0±14,1	60,9±13,0		57,4±11,7	56,4±13,3	63,1±10,1	
TA dijastolni rec3 (mm Hg)	EG	60,9±10,7	55,0±15,8	66,0±5,5	60,0±0,1	G:0,307 S:0,537 GxS:0,037	58,3±12,6	55,0±10,0	68,8±6,3	G:0,189 S:0,146 GxS:0,228
	PG	68,2±8,3	66,5±9,4	68,3±7,6	73,3±5,8		66,7±8,2	65,0±13,0	70,0±4,1	
	MG	68,2±9,4	68,1±8,7	66,3±11,5	74,2±4,9		66,5±12,0	68,1±6,6	69,8±8,8	
	Svi sportovi	67,4±9,5	67,0±9,7	66,5±10,1	71,4±7,1		65,8±11,4	65,9±8,9	69,7±8,0	
<b>ELEKTROKARDIOGRAFSKI PARAMETRI</b>										
Parametar	Gen		ACE			ANCOVA (p)	ACTN3			ANCOVA (p)
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II		RR	RX	XX	
Amplituda S talasa (V1 ili V2) (mm)	EG	10,8±3,6	13,5±4,4	9,2±2,6	9,5±0,7	G:0,830 S:0,570 GxS:0,020	11,7±6,5	12,0±2,8	9,0±0,8	G:0,067 S:0,369 GxS:0,024
	PG	9,3±5,8	8,5±4,0	15,7±1,8	5,3±0,6		11,7±8,5	9,4±5,2	8,8±1,5	
	MG	11,8±4,6	12,2±4,3	11,4±5,5	11,3±4,0		11,5±4,1	11,5±4,6	12,8±5,1	
	Svi sportovi	11,2±4,8	11,6±4,4	11,5±5,8	9,4±3,9		11,6±5,1	11,2±4,4	11,9±4,8	
Amplituda R talasa (V5 ili V6) (mm)	EG	16,4±5,4	16,3±7,4	15,6±5,2	19,0±2,8	G:0,830 S:0,570 GxS:0,110	10,0±4,4	21,0±3,7	16,8±1,7	G:0,900 S:0,470 GxS:0,817
	PG	14,7±6,0	14,1±4,5	20,7±1,7	12,0±4,4		18,0±9,0	11,4±3,6	13,3±2,9	
	MG	16,3±5,6	16,4±5,7	15,9±6,0	14,2±3,3		17,5±6,4	15,6±4,5	15,5±5,7	
	Svi sportovi	16,0±5,6	16,01±5,6	16,4±6,3	14,4±4,0		16,8±6,9	15,6±4,9	15,4±5,2	

Parametar	Gen		ACE			ANCOVA (p)	ACTN3			ANCOVA (p)
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II		RR	RX	XX	
S1,2+V5,6 (mm)	EG	27,3±7,2	29,8±8,3	24,8±7,7	28,5±3,5	G:0,220 S:0,960 GxS:0,004	21,7±8,4	33,0±6,4	25,8±2,4	G:0,222 S:0,476 GxS:0,115
	PG	23,9±10,4	22,6±5,2	36,3±21,4	17,3±3,8		29,7±16,2	20,8±6,9	22,0±3,5	
	MG	28,1±7,0	28,6±7,0	27,4±8,0	25,5±6,1		29,0±6,3	27,0±7,5	28,3±7,8	
	Svi sportovi	27,3±7,8	27,7±7,1	27,9±9,9	23,8±6,4		28,4±8,9	26,8±7,8	27,2±7,2	
Amplituda T talasa (mm)	EG	5,7±2,1	5,0±2,2	5,8±1,5	7,0±4,2	G:0,006 S:0,340 GxS:0,019	5,3±1,5	7,5±1,9	4,3±1,7	G:0,601 S:0,373 GxS:0,323
	PG	5,4±2,5	5,1±1,2	6,7±2,9	5,3±5,8		5,2±2,7	5,0±2,1	5,0±0,8	
	MG	6,8±2,6	6,6±2,4	6,5±2,4	8,7±4,8		7,2±2,4	6,1±1,5	6,8±3,5	
	Svi sportovi	6,5±2,6	6,2±2,3	6,4±2,2	7,4±4,7		6,7±2,5	6,1±1,7	6,3±3,2	
Trajanje PQ intervala (s)	EG	0,15 ±0,03	0,16±0,03	0,15±0,04	0,13±0,05	G:0,150 S:0,180 GxS:0,190	0,18±0,02	0,16±0,03	0,11±0,02	G:0,661 S:0,329 GxS:0,876
	PG	0,14 ±0,02	0,15±0,02	0,14±0,01	0,15±0,04		0,15±0,03	0,15±0,02	0,14±0,01	
	MG	0,15±0,02	0,15±0,02	0,15±0,02	0,16±0,04		0,15±0,03	0,15±0,02	0,15±0,03	
	Svi sportovi	0,15±0,02	0,15±0,02	0,15±0,02	0,15±0,04		0,16±0,03	0,15±0,02	0,14±0,02	
Trajanje QRS kompleksa (s)	EG	0,08 ±0,01	0,08±0,01	0,07±0,01	0,09±0,01	G:0,990 S:0,690 GxS:0,380	0,09±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01	G:0,191 S:0,168 GxS:0,369
	PG	0,09 ±0,01	0,09±0,01	0,09±0,01	0,09±0,01		0,09±0,01	0,09±0,01	0,09±0,01	
	MG	0,09±0,01	0,09±0,01	0,10±0,02	0,10±0,01		0,09±0,01	0,09±0,01	0,09±0,02	
	Svi sportovi	0,09±0,01	0,09±0,01	0,09±0,02	0,09±0,01		0,09±0,01	0,08±0,01	0,09±0,02	

Parametar	Gen		ACE			ANCOVA (p)	ACTN3			ANCOVA (p)
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II		RR	RX	XX	
Trajanje QTc intervala (s)	EG	0,41 ±0,02	0,42±0,02	0,40±0,01	0,41±0,01	G:0,190 S:0,930 GxS:0,380	0,40±0,03	0,40±0,01	0,42±0,01	G:0,928 S:0,981 GxS:0,887
	PG	0,41 ±0,14	0,40±0,02	0,42±0,01	0,41±0,01		0,40±0,02	0,41±0,01	0,42±0,01	
	MG	0,40 ±0,02	0,40±0,02	0,40±0,02	0,39±0,02		0,39±0,02	0,39±0,02	0,40±0,02	
	Svi sportovi	0,40±0,02	0,40±0,02	0,40±0,02	0,40±0,02		0,40±0,02	0,40±0,02	0,41±0,02	
<b>EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI</b>										
Parametar	Gen		ACE			ANCOVA (p)	ACTN3			ANCOVA (p)
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II		RR	RX	XX	
LP (mm)	EG	35,0± 3,6	36,2±3,2	33,7±1,6	36,0±8,5	G:0,131 S:0,13 GxS:0,040	37,3±3,0	35,8±4,2	32,6±2,6	G:0,255 S:0,154 GxS:0,169
	PG	35,7 ±1,9	36,0±2,0	36,0±2,0	33,5±2,1		35,2±1,2	35,0±1,7	36,3±1,3	
	MG	35,8 ±3,2	36,1±3,2	34,9±3,3	36,6±1,8		36,3±3,5	35,7±2,8	35,5±3,3	
	Svi sportovi	35,7±3,0	36,1±3,0	34,8±3,0	35,8±3,4		36,2±3,1	35,7±2,8	35,2±3,2	
EDDLK (mm)	EG	48,6 ±3,2	49,5±3,4	48,0±3,9	48,5±2,1	G:0,944 S:0,484 GxS:0,997	51,7±2,3	47,6±2,3	47,4±3,6	G:0,656 S:0,476 GxS:0,289
	PG	49,4 ±3,1	49,6±2,8	52,7±1,5	46,5±1,8		48,8±1,9	48,1±3,5	51,8±3,9	
	MG	51,2 ±2,9	51,7±2,9	50,3±3,1	51,0±2,5		51,9±2,9	51,2±2,9	50,9±3,0	
	Svi sportovi	50,7±3,1	51,2±2,9	50,1±3,3	49,3±2,9		51,3±2,9	50,3±3,2	50,6±3,3	
ESDLK (mm)	EG	31,3 ±3,1	31,5±3,3	31,0±3,7	31,5±2,1	G:0,576 S:0,798 GxS:0,414	33,3±3,8	30,3±1,0	30,8±3,9	G:0,394 S:0,251 GxS:0,557
	PG	31,8 ±2,5	31,9±2,0	34,0±3,5	30,0±2,0		31,0±1,5	29,5±1,3	34,3±2,4	
	MG	32,9 ±2,8	33,1±2,8	32,2±2,9	33,8±2,1		33,6±2,8	32,9±3,1	32,3±2,5	
	Svi sportovi	32,5±2,8	32,8±2,7	32,1±3,1	32,4±2,6		33,1±2,8	32,1±3,0	32,3±2,7	

Parametar	Gen		ACE			ANCOVA (p)	ACTN3			ANCOVA (p)
	Vrsta sporta	Svi genotipovi	DD	ID	II		RR	RX	XX	
IVS (mm)	EG	8,5±0,9	8,7±0,6	8,2±0,7	8,5±2,1	<b>G:0,039</b> <b>S:0,043</b> GxS:0,116	8,9±0,4	8,6±1,0	8,0±1,0	G:0,126 S:0,366 GxS:0,085
	PG	8,4±0,4	8,4±0,4	8,8±0,6	8,1±0,1		8,3±0,4	8,2±0,2	8,7±0,5	
	MG	8,7±0,7	8,7±0,8	8,5±0,7	8,8±0,6		9,0±0,7	8,8±0,8	8,4±0,7	
	Svi sportovi	8,6±0,7	8,7±0,7	8,5±0,7	8,6±0,8		8,8±0,7	8,6±0,7	8,4±0,7	
ZZ (mm)	EG	8,7±1,1	8,9±0,6	8,1±0,7	9,7±2,6	<b>G:0,017</b> <b>S:0,008</b> <b>GxS:0,049</b>	8,8±0,7	9,0±1,7	8,4±1,0	G:0,087 S:0,141 <b>GxS:0,006</b>
	PG	8,5±0,5	8,5±0,6	8,8±0,6	8,3±0,2		8,4±0,6	8,4±0,5	8,6±0,5	
	MG	8,6±0,8	8,7±0,8	8,4±0,9	8,6±0,6		8,9±0,8	8,7±0,7	8,4±0,9	
	Svi sportovi	8,6±0,8	8,7±0,7	8,4±0,8	8,7±1,0		8,8±0,7	8,7±0,8	8,4±0,8	
EF (ml)	EG	61,1±9,8	56,0±17,3	63,4±4,5	63,0±8,5	<b>G:0,013</b> S:0,139 <b>GxS:0,040</b>	64,3±5,9	65,7±4,2	55,3±13,3	G:0,547 S:0,275 GxS:0,446
	PG	64,3±3,9	64,2±4,1	64,0±5,6	63,7±3,1		65,3±4,2	68,0±2,4	61,5±2,4	
	MG	63,2±6,4	62,9±7,3	64,4±4,4	61,5±4,4		62,0±7,2	63,9±4,5	63,5±7,3	
	Svi sportovi	63,2±6,5	62,7±7,6	66,2±4,4	62,4±4,4		62,8±6,6	64,7±4,3	62,3±7,9	
FS (%)	EG	35,3±3,5	36,5±3,7	34,4±3,0	35,0±5,7	G:0,334 S:0,373 GxS:0,087	35,7±4,7	36,0±2,9	34,3±3,8	G:0,287 S:0,302 GxS:0,128
	PG	35,±3,1	35,3±3,2	35,0±4,6	34,7±2,1		36,2±3,3	38,0±2,4	33,0±1,8	
	MG	35,2±3,3	35,4±3,2	35,3±3,3	33,5±3,4		34,6±3,1	35,0±3,2	35,9±3,3	
	Svi sportovi	35,2±3,3	35,5±3,2	35,1±3,3	34,1±3,2		35,0±3,2	35,6±3,2	35,3±3,3	

Parametar	Gen Vrsta sporta	Svi genotipovi	ACE			ANCOVA (p)	ACTN3			ANCOVA (p)
			DD	ID	II		RR	RX	XX	
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	EG	83,5±14,8	90,3±16,1	76,6±11,7	87,5±20,5	G:0,643 S:0,433 GxS:0,878	93,7±11,1	79,5±15,4	80,0±16,5	G:0,629 S:0,687 GxS:0,504
	PG	83,6 ±17,3	77,5±7,4	106,7±24,8	83,3±23,1		87,5±19,0	76,2±3,4	88,5±27,9	
	MG	85,8 ±18,2	87,8±16,2	83,1±23,9	88,0±15,6		91,6±16,4	86,3±20,2	82,4±18,3	
	Svi sportovi	85,2±17,6	86,3±15,4	84,5±23,1	86,5±16,7		91,0±16,1	83,9±18,3	131,0±18,8	
RWT	EG	0,35 ±0,04	0,35±0,03	0,34±0,02	0,37±0,08	G:0,002 S:0,109 GxS:0,004	0,34±0,04	0,37±0,04	0,33±0,03	G:0,046 S:0,027 GxS:0,062
	PG	0,34 ±0,02	0,34±0,02	0,33±0,03	0,35±0,02		0,34±0,01	0,35±0,02	0,33±0,03	
	MG	0,34 ±0,03	0,34±0,03	0,34±0,03	0,34±0,02		0,34±0,03	0,34±0,03	0,33±0,02	
	Svi sportovi	0,34±0,03	0,34±0,03	0,34±0,02	0,35±0,03		0,34±0,02	0,34±0,03	0,33±0,02	

Rezultati dvofaktorske analize kovarijance sa interakcijama (G - genotip, S – sport, GxS – interakcija sporta i genotipa) (kovarijansa: telesna visina): EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovitenih sportova, eng. mixed group; ACE, angiotenzin-konvertujući enzim; ACTN3,  $\alpha$ -actinin 3; BMI, indeks telesne mase; HRmir, vrednost srčane frekvence u mirovanju; TA, vrednosti arterijskog krvnog pritiska; HRmax, maksimalna srčana frekvencija; VO2max, maksimalna potrošnja kiseonika; rec1, vrednost parametra na kraju prvog minuta oporavka; rec3, vrednost parametra na kraju trećeg minuta oporavka; LP, leva pretkomora; EDDLK, enddiastolna dimenzija leve komore.; ESDLK, endsistolna dimenzija leve komore; IVS, interventrikularni septum; ZZ, zadnji zid; EF, e젝ciona frakcija; FS, frakcija skraćenja; RWT, relativna debljina zida leve komore; LVMI, indeks mase leve komore; X, aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; Min, najmanja vrednost obeležja posmatranja; Max, najveća vrednost obeležja posmatranja.

#### **4-7. REZULTATI ANALIZE GLAVNIH KOMPONENTI (Principal Component Analysis) NA PARAMETRIMA ADAPTACIJE KARDIOVASKULARNOG SISTEMA NA FIZIČKO OPTEREĆENJE KOD FIZIČKI AKTIVNIH ISPITANIKA**

Imajući u vidu da smo kod ispitanika merili veliki broj različitih parametara, od kojih su mnogi parametri međusobno visoko korelisani, u cilju redukcije kompleksnosti podataka i omogućavanja uočavanja eventualno prisutnih efekata genetičkih i sredinskih faktora na kardiovaskularni sistem sportista, primenili smo statistički model analize glavnih komponenti (PCA-principal component analysis). Ova multivarijantna statistička metoda zasniva se na ortogonalnoj transformaciji podataka, pri čemu se umesto  $n$  različitih parametara, koji međusobno mogu, ali ne moraju biti korelisani, formira isto toliki broj novih parametara (glavnih komponenti) koji su međusobno ortogonalni (nepovezani). Ove nove dimenzije su ponderisane (uređene) u odnosu na svoj doprinos u opisivanju ukupne varijabilnosti podataka. Primenom PCA podaci postaju transformisani na takav način da prva glavna komponenta uključuje parametre koji najviše doprinose ukupnoj varijabilnosti svih podataka, druga glavna komponenta one parametre koji doprinose nešto manje itd. Budući da prvih nekoliko glavnih komponenti opisuju najveći deo prisutne varijabilnosti za sve analizirane osobine (parametre), primenjena metoda nam omogućava redukciju dimenzionalnosti (komprimovanje podataka). Drugim rečima, ova tehnika nam omogućuje da procenimo koji mereni parametri su “važniji” za opisivanje našeg analiziranog uzorka, odnosno koji su parametric redundanti.

Vrednost koja predstavlja učešće određene glavne komponente u opisivanju ukupne varijabilnosti podataka označava se kao “eigenvrednost”. Ova metoda nam takođe omogućava da grupišemo varijable na osnovu njihove korelisanosti sa pojedinim glavnim komponentama: ona grupa varijabli koje su najviše korelisane sa prvom glavnom komponentom sadrži najveći deo varijabilnosti podataka, druga grupa varijabli korelisanih sa drugom glavnom komponentom opisuje nešto manju varijabilnosti itd. Zbog toga je prvih nekoliko glavnih komponenti najvažnije u opisivanju podataka, jer kumulativno opisuju najveći deo varijabilnosti prisutne u analiziranom setu podataka.



U našem radu su primenom PCA podeljene korelacione matrice na tzv. svojstvene vrednosti (engl. Eigenvalues), kojima je opisano oko 70% ukupne varijacije ispitivanih parametara adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičku aktivnost, pri čemu najveći uticaj ima prva osnovna komponenta, a svaka sledeća manji.

Urađena je PCA kojom je dobijeno šest glavnih komponenti pomoću kojih smo obezbedili objašnjenje za gotovo 70% ukupne varijabilnosti ispitivanih parametara. Prva komponenta kojom je bilo moguće objasniti oko 25% ukupne varijabilnosti, se sastojala iz parametara koji su bliže objašnjavali morfološke adaptivne promene kardiovaskularnog sistema na fizičko opterećenje. Naime, oko ove ose su se grupisale varijable debljine međukomorske pregrade, zadnjeg zida leve komore, end-dijastolnog dijametara leve komore, kao i indeksa mase leve komore. Takođe, imajući u vidu od ranije pokazani uticaj parametara telesne kompozicije na vrednosti prethodno pomenutih parametara, važno je napomenuti da su se oko navedene ose grupisali i pojedini parametri telesne kompozicije - telesna masa i površina tela.

Oko druge ose kojom je bilo moguće objasniti dodatnih 11% ukupne varijabilnosti ispitivanih parametara, grupisali su se pokazatelji sistolne funkcije srca (ejekciona frakcija i frakcija skraćenja), kao i vrednosti sistolnog krvnog pritiska u maksimalnom naporu i tokom oporavka.

Takođe, formiranje tri naredne ose, kojima je objašnjeno još po oko 5% ukupne varijabilnosti, omogućeno je na osnovu parametara autonomne adaptacije na fizičku aktivnost. Naime, vrednosti srčane frekvencije u miru, maksimalnom naporu i tokom oporavka, uz vrednosti telesne mase i indeksa telesne mase su se jasno grupisale oko jedne od osa. Sa druge strane, dužina PQ intervala, trajanje QRS kompleksa i indeks telesne mase, formirali su još jednu od osa PCA. Oko 6% ukupne varijabilnosti bilo je moguće objasniti grupisanjem vrednosti maksimalnog dijastolnog krvnog pritiska i dijastolnog krvnog pritiska u oporavku, sa amplitudom R talasa i Sokolow-Lyon indeksom hipertrofije leve komore.

Zatim je sprovedeno niz multifaktorskih analiza varijanse radi ispitivanja interakcija ispitivanih polimorfizama sa uticajem sredinskih faktora (tip sporta) na prethodno opisane glavne komponente. Rezultati navedenih analiza su prikazani u Tabeli 29.

**Tabela 29. Efekti ACE i ACTN3 genotipa i vrste sporta na glavne komponente dobijene PCA analizom kod fizički aktivnih ispitanika muškog pola**

Glavna komponenta	Gen Vrsta sporta	ACE					ACTN3				
		Svi genotipovi	DD	ID	II	ANOVA (p)	RR	RX	XX	ANOVA (p)	
1	EG	0,006±0,4	0,001±0,7	-0,039±0,4	0,069±0,3	G:0,672 S:<0,001 GxS:0,966	-0,023±0,4	-0,017±0,3	0,080±0,4	G:0,089 S:<0,001 GxS:0,239	
	PG	0,506±0,7	0,499±0,6	0,544±0,7	0,712±0,8		0,394±0,7	0,606±0,7	0,545±0,6		
	MG	0,099±0,7	0,029±0,7	0,097±0,4	0,234±1,0		-0,069±0,5	0,037±0,8	0,494±0,6		
	Svi sportovi	0,324±0,7	0,327±0,7	0,289±0,6	0,396±0,7		0,203±0,6	0,373±0,7	0,433±0,6		
2	EG	-0,023±0,8	0,083±0,7	-0,187±0,6	-0,046±1,0	G:0,369 S:0,004 GxS:0,959	0,08±0,9	-0,080±0,7	-0,160±0,3	G:0,512 S:0,001 GxS:0,734	
	PG	-0,132±0,8	-0,512±0,8	-0,348±0,8	-0,158±1,0		-0,181±0,8	-0,056±0,8	-0,297±1,0		
	MG	0,242±0,9	0,212±0,9	0,133±0,7	0,399±0,6		-0,066±0,8	0,558±0,9	0,114±0,8		
	Svi sportovi	-0,050±0,8	0,016±0,8	-0,219±0,8	-0,044±1,0		-0,086±0,8	0,041±0,8	-0,202±0,9		
3	EG	-0,145±0,7	-0,152±0,9	-0,205±0,4	-0,059±0,7	G:0,982 S:0,045 GxS:0,800	-0,260±0,7	-0,018±0,7	0,053±0,3	G:0,853 S:0,034 GxS:0,507	
	PG	0,079±0,8	0,029±0,8	0,239±0,8	0,115±0,9		0,081±0,7	0,085±0,8	0,041±0,9		
	MG	0,320±0,9	0,298±0,9	0,048±0,9	0,469±0,5		0,291±1,0	0,298±0,8	0,443±1,2		
	Svi sportovi	0,061±0,8	0,0335±0,8	0,069±0,7	0,089±0,8		0,004±0,8	0,097±0,8	0,106±0,9		
4	EG	0,192±0,9	0,192±0,9	0,315±1,1	0,057±0,6	G:0,583 S:0,063 GxS:1,00	0,246±0,9	0,104±0,9	0,091±0,7	G:0,799 S:0,121 GxS:0,624	
	PG	-0,125±1,1	-0,221±1,1	-0,248±1,3	0,174±0,8		-0,350±1,0	-0,026±1,2	-0,165±1,2		
	MG	0,222±1,0	0,217±1,1	0,074±0,4	0,175±0,4		0,457±0,9	-0,022±1,1	0,365±0,8		
	Svi sportovi	0,001±1,1	-0,061±1,1	-0,072±1,2	0,140±0,7		-0,036±1,0	-0,002±1,1	-0,047±1,1		
5	EG	0,469±1,0	0,629±0,9	0,075±1,1	0,517±1,1	G:0,117 S:0,585 GxS:0,728	0,342±1,1	0,426±1,1	0,631±0,6	G:0,032 S:0,543 GxS:0,103	
	PG	0,088±1,0	-0,032±1,0	-0,272±1,1	-0,334±1,1		-0,165±1,0	-0,06±1,2	0,009±0,9		
	MG	0,266±1,2	0,440±1,2	-0,566±0,8	0,302±1,5		0,313±0,9	-0,017±1,1	0,878±1,7		
	Svi sportovi	0,089±1,1	0,181±1,1	-0,223±1,0	0,180±1,1		0,062±1,0	0,351±1,2	0,237±1,1		
6	EG	0,031±0,9	-0,169±0,9	0,165±0,8	0,369±1,1	G:0,597 S:0,631 GxS:0,266	0,146±1,1	0,177±0,7	-0,199±0,9	G:0,720 S:0,476 GxS:0,304	
	PG	-0,007±1,1	0,099±1,2	-0,082±0,7	-0,330±1,0		-0,323±0,8	0,113±1,1	0,034±1,2		
	MG	-0,032±1,0	-0,205±0,9	0,496±1,5	0,233±1,2		-0,690±0,7	0,413±0,8	0,172±1,4		
	Svi sportovi	-0,003±1,0	-0,009±1,1	0,049±0,8	-0,038±1,1		-0,266±0,9	0,183±1,0	0,015±1,1		

Rezultati dvofaktorske analize kovarijanse sa interakcijama (G - genotip, S – sport, GxS – interakcija sporta i genotipa): EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovitenih sportova, eng. mixed group; ACE, angiotenzin-konvertujući enzim; ACTN3, α-actinin 3.

Najupečatljiviji rezultati sprovedenih analiza su zabeleženi kod ispitanika muškog pola. Prilikom ispitivanja uticaja ispitivanog *ACE* polimorfizma, kao i uticaja vrste sporta, uticaj vrste sporta se pokazao statistički značajan kada su u pitanju vrednosti glavne komponente koja se povezuje sa morfološkim adaptivnim promenama na srčanom mišiću ( $p < 0,001$ ). Naime, najupečatljivije morfološke adaptivne promene su zabeležene u grupi sportova snage i vrednost ajgen vektora u ovoj grupi sportista je iznosila 0,506, u odnosu na vrednosti u grupi mešovitih i sportova izdržljivosti (0,099 i 0,006, redom).

Takođe, uticaj sporta je bio značajan i kada su u pitanju glavne komponente koje opisuju sistolnu funkciju srca (ejekciona frakcija i frakcija skraćenja), vrednosti sistolnog krvnog pritiska u maksimalnom naporu i tokom oporavka (glavna komponenta 2,  $p = 0,004$ ), kao i vrednosti srčane frekvencije u miru i tokom testa opterećenja (glavna komponenta 3,  $p = 0,045$ ).

Slični rezultati su dobijeni i ispitivanjem uticajem ispitivanog *ACTN3* polimorfizma, vrste sporta i njihove međusobne interakcije. Uticaj vrste sporta se okazao statistički značajan kada su u pitanju vrednosti komponenti koje opisuju morfološke adaptivne promene srca (komponenta 1,  $p < 0,001$ ), kao i glavne komponente koje opisuju sistolnu funkciju srca (ejekciona frakcija i frakcija skraćenja), vrednosti sistolnog krvnog pritiska u maksimalnom naporu i tokom oporavka (glavna komponenta 2,  $p = 0,001$ ), kao i vrednosti srčane frekvencije u miru i tokom testa opterećenja (glavna komponenta 3,  $p = 0,034$ ).

Uticaj ispitivanog *ACTN3* polimorfizma se pokazao kao značajan kada je u pitanju glavna komponenta broj 5, oko koje su grupisani parametri koji upućuju na adaptaciju autonomnog nervnog sistema na fizičku aktivnost ( $p = 0,032$ ).

U grupi sportistkinja, rezultati analize glavnih komponenti, su pokazali da postoji značajan uticaj vrste fizičke aktivnosti na vrednosti glavne komponente broj 3, koja na osnovu vrednosti dobijenih skorova grupiše osobine koje opisuju adaptaciju autnomnog nervnog sistema na fizičku aktivnost ( $p = 0,0002$ ).

Takođe, uticaj međusobne interakcije ispitivanog *ACTN3* polimorfizma i vrste sporta se pokazao kao statistički značajan i na glavnu komponentu broj 4 ( $p = 0,02$ )

**Tabela 30. Efekti ACE i ACTN3 genotipa i vrste sporta na glavne komponente dobijene PCA analizom kod fizički aktivnih ispitanika ženskog pola**

Glavna komponenta	Gen Vrsta sporta	ACE				ACTN3			ANOVA (p)	
		Svi genotipovi	DD	ID	II	RR	RX	XX		
1	EG	-1,176±0,9	-0,545±0,7	-1,569±0,6	-1,457±1,6	G:0,750 S:0,208 GxS:0,889	-0,610±0,6	-0,844±0,8	-1,930±0,8	G:0,365 S:0,215 GxS:0,060
	PG	-0,838±0,6	-0,828±0,5	-0,876±0,8	-0,496±0,7		-0,838±0,7	-0,585±0,8	-0,707±0,6	
	MG	-0,763±0,7	-0,887±0,7	-0,649±0,6	-0,674±0,7		-0,657±0,6	-0,713±0,6	-1,059±0,6	
	Svi sportovi	0,860±0,7	-0,820±0,6	-0,979±0,8	-0,719±0,9		-0,686±0,6	-0,709±0,6	-1,119±0,7	
2	EG	0,446±1,3	0,228±1,9	0,446±0,8	0,881±1,4	G:0,988 S:0,782 GxS:0,223	1,155±1,5	0,682±0,8	-0,321±1,4	G:0,525 S:0,659 GxS:0,728
	PG	0,072±0,9	0,009±0,9	0,292±0,8	0,065±0,5		0,246±0,5	0,299±0,6	0,220±0,7	
	MG	0,197±0,5	0,164±0,6	0,287±0,5	0,291±0,3		0,096±0,9	0,252±0,9	-0,045±0,7	
	Svi sportovi	0,132±0,9	0,050±0,9	0,320±0,7	0,275±0,7		0,219±0,9	0,317±0,9	-0,046±0,8	
3	EG	-0,361±1,4	0,010±0,8	-0,692±1,1	-0,268±3,4	G:0,284 S:0,0002 GxS:0,290	-0,160±0,7	-0,983±1,2	0,111±1,0	G:0,962 S:0,0002 GxS:0,886
	PG	-0,101±0,9	-0,053±1,0	-0,088±0,7	-0,497±0,6		-0,573±0,9	-0,153±1,4	0,122±0,7	
	MG	-0,293±0,9	-0,292±1,1	-0,632±1,1	-0,058±0,3		-0,476±1,2	0,231±0,6	-0,023±0,6	
	Svi sportovi	-0,161±0,9	-0,091±1,0	-0,260±0,8	-0,336±1,2		-0,465±1,1	0,005±0,9	0,008±0,8	
4	EG	0,484±0,8	0,891±2,1	0,304±0,4	0,528±0,2	G:0,654 S:0,489 GxS:0,582	-0,363±0,3	0,528±0,3	0,875±1,0	G:0,110 S:0,756 GxS:0,020
	PG	-0,102±0,8	-0,002±0,8	-0,239±0,9	-0,469±0,8		0,619±1,3	0,122±0,2	0,139±0,4	
	MG	0,213±0,8	-0,102±0,3	0,862±0,6	0,822±1,9		-0,289±0,7	-0,097±1,0	0,106±0,8	
	Svi sportovi	-0,001±0,8	0,016±0,8	-0,015±0,9	0,103±1,1		-0,165±0,8	0,003±0,3	0,209±0,8	
5	EG	0,264±0,7	0,319±0,1	-0,074±0,7	1,054±0,4	G:0,202 S:0,913 GxS:0,173	0,083±0,4	0,253±1,3	0,362±0,3	G:0,730 S:0,409 GxS:0,081
	PG	-0,253±0,7	-0,184±0,7	-0,368±1,0	-0,099±0,7		-0,363±0,4	-0,118±0,5	-0,520±1,1	
	MG	-0,215±0,7	-0,048±0,4	-1,086±0,9	-0,011±1,2		-0,220±0,7	-0,080±0,7	-0,330±0,8	
	Svi sportovi	-0,196±0,7	-0,146±0,6	-0,367±0,9	0,211±0,9		-0,219±0,7	-0,040±0,7	-0,259±0,8	
6	EG	-0,105±1,3	-0,539±0,7	-0,020±1,7	0,114±0,7	G:0,128 S:0,129 GxS:0,475	1,268±1,8	0,077±0,4	-0,929±1,0	G:0,634 S:0,618 GxS:0,973
	PG	0,029±0,9	0,051±0,8	0,186±0,9	-0,257±1,3		0,241±0,7	-0,197±0,5	0,377±0,9	
	MG	-0,033±0,9	0,228±0,7	-0,492±1,1	-0,620±1,7		0,113±1,1	0,259±0,6	0,129±0,8	
	Svi sportovi	0,007±0,9	0,055±0,8	0,078±1,0	-0,255±1,1		0,213±1,1	0,196±0,6	-0,183±0,8	

Rezultati dvofaktorske analize kovarijanse sa interakcijama (G - genotip, S – sport, GxS – interakcija sporta i genotipa): EG, grupa sportova izdržljivosti, eng. endurance group; PG, grupa sportova snage, eng. power group; MG, grupa mešovitenih sportova, eng. mixed group; ACE, angiotenzin-konvertujući enzim; ACTN3,  $\alpha$ -actinin 3

## 5. DISKUSIJA

Telesni sastav predstavlja neraskidivo jedinstvo osnovnih elemenata građe ljudskog tela. Pod ovim pojmom se podrazumeva postojanje međusobno zavisnih odnosa mišićne, masne i koštane komponente u ukupnoj telesnoj masi i visini čoveka. Pod uticajem intenzivne i dugotrajne fizičke aktivnosti, karakteristične za bavljenje sportom, telesna kompozicija se menja i zato predstavlja jednu od važnih komponenti morfološke adaptacije na sport. Međutim, različiti sportovi postavljaju pred sportiste specifične zahteve u odnosu na određene komponente telesnog sklopa. Stoga, definitivni izgled tela i njegov sastav u određenom sportu rezultira u fenomenu poznatom pod nazivom „sportska morfološka optimizacija“ (Lozovina i sar., 2004; Mazić i sar., 2014).

U sprovedenoj studiji ustanovljeno je da postoji specifičnost telesnog sastava u odnosu na predominantni tip fizičke aktivnosti. U grupi sportista muškog pola postoji statistički značajna razlika u telesnoj visini između grupe sportista koji se bave mešovitim sportovima i sportista koji se bave sportovima snage i izdražljivosti. Takođe, telesna masa sportista u grupi mešovitih sportova je bila statistički značajno veća u poređenju sa ostalim vrstama sportova.

Slična situacija je i kod sportista ženskog pola. Naime, ustanovljena je statistički značajna razlika u telesnoj visini između sportistkinja koje se bave mešovitim sportovima i onih koje se bave sportovima snage i izdržljivosti. Ustanovljena je i statistička značajnost razlike u telesnoj masi u korist sportistkinja koje se bave mešovitim sportovima.

Takođe, sportisti su statistički značajno viši i imali su veću telesnu masu u odnosu na kontrolnu grupu fizički neaktivnih ispitanika.

Ovi rezultati su i očekivani uzimajući u obzir činjenicu da su sportisti regrutovani još tokom detinjstva prema zahtevima specifične sportske aktivnosti, te se i njihova telesna kompozicija vremenom sve više prilagođavala potrebama sporta.

Postoje brojne studije koje ističu da postoje značajne razlike u telesnoj kompoziciji, TM i TV kod fizički aktivnih ispitanika (Durmić i sar., 2016).

Rezultati velike antropometrijske studije sprovedene na sportistima članovima nacionalnih selekcija iz Srbije koji su prema dominantnom tipu fizičke aktivnosti podeljeni na isti način kao u našoj studiji, pokazali su da se telesna visina i telesna masa na identičan način

razlikuju među grupama ispitanika. Međusobnim poređenjem različitih grupa sportista utvrđene su visoko statistički značajne razlike u telesnoj masi i telesnoj visini. Naime, u navedenoj studiji koja je obuhvatila preko 2000 ispitanika koji su se bavili različitim tipovima fizičke aktivnosti, navodi se da je prosečna telesna masa sportista koji se bave mešovitim sportovima bila statistički značajno veća u poređenju sa sportovima snage i izdržljivosti i iznosila je  $82,4 \pm 15,2$  kg, a telesna visina je bila  $187,4 \pm 10,5$  kg (Durmić i sar., 2016).

Pomenute razlike u telesnoj masi i telesnoj visini dobijene međusobnim poređenjem sportista koji se bave različitim tipovima sporta su očekivane jer su im uloge i vrsta predominantne fizičke aktivnosti bitno različite. U grupi mešovitih sportova se većinom nalaze visoko zahtevni timski sportovi čija je glavna specifičnost jedinstvena kombinacija različitih tipova pokreta, uz kombinaciju kako snage tako i izdržljivosti (Miloni i sar., 2017). Nasuprot njima, sportisti koji se bave sportovima izdržljivosti se karakterišu većom brzinom, pokretnošću i agilnošću, dok kod sportova snage dominira statička komponenta, koja se koristi u brzim i kratkotrajnim, ali maksimalnim fizičkim naporima.

Naša studija je analizirala i razlike u BMI, kao najšire korišćenog parametra za procenu gojaznosti u opštoj populaciji (Mazić i sar., 2014). Rezultati ukazuju da se vrednosti BMI ne razlikuju značajno između ispitivanih grupa sportista. Važno je napomenuti da su se vrednosti ovog parametra u ispitivanim grupama nalazile u gornjoj polovini referentnog opsega, a da je vrednost BMI u grupi sportova snage bila čak i preko  $25 \text{ kg/m}^2$ .

Međutim, i ranije studije koje su sprovedene na sportistima su ukazale da je procenat masti specifičniji parametar od BMI, jedini prema kojem se može procenjivati uhranjenost sportista i da ovaj parametar vraća ovu grupu sportista u normalno uhranjenu populaciju. Objašnjenje ove tvrdnje je da fizički aktivni ispitanici imaju veći procenat mišića u telu koji imaju veću specifičnu masu u odnosu na masno tkivo, posledično i veću telesnu masu (Durmić i sar., 2016).

Da BMI nije adekvatan pokazatelj gojaznosti kod fizički aktivnih ispitanika potvrđuju i rezultati naše studije. Naime, iako se vrednost ovog parametra nalazila u gornjoj polovini ili čak iznad vrednosti referentnog opsega, procenjeno prema BMI, srednje vrednosti procenta masti u svim grupama ispitanika su bile daleko ispod prosečnih vrednosti u odnosu na one u sedentarnoj populaciji, što je posledica redovnog bavljenja fizičkom aktivnošću.

Već je izneta činjenica da procenat telesnih masti kod vrhunskih sportista varira zavisno od vrste sporta. Međutim, opšte je prihvaćena činjenica da povećane vrednosti procenta telesne masti negativno utiču na fizičku sposobnost sportiste, ogledajući se u uticaju na mehaničke, metaboličke i termoregulatorne mehanizme.

Iz navedenog proizilazi da kod sportova kod kojih je potrebna brza promena mesta tela u prostoru (kao u grupnim sportovima, koji podrazumevaju mešoviti tip fizičke aktivnosti), relativno male vrednosti %BF predstavljaju mehaničku i metaboličku prednost (Mazic i sar., 2009). Sa druge strane, u sportovima snage (rvanje, ragbi), kod kojih je, zbog kontakta, potrebno apsorbovati veliku silu, povećane vrednosti %BF koje su pravilno raspoređene, mogu biti i prednost (Mäestu i sar., 2010).

U literaturi je poznato da su poželjne vrednosti %BF kod vrhunskih sportista ispod 11% (Andreoli i sar., 2003). Iako rezultati naše studije ukazuju na činjenicu da su prosečne vrednosti procenta masti kod sportova izdržljivosti i mešovitih sportova bile iznad preporučenih vrednosti, pri tumačenju ovog rezultata treba biti oprezan imajući u vidu ograničenja korišćene metode. Naime, metodom električne bioimpedance (BIA), mere se otpori proticanju struja malog intenziteta kroz telo i na osnovu njih, matematičkim preračunavanjem dobijaju se vrednosti %BF. Treba istaći činjenicu da otpori u velikoj meri zavise od hidriranosti organizma (količina vode u organizmu i %BF su obrnuto proporcionalni) ispitanici koji su bili bolje hidrirani ili nisu ispraznili mokraćnu bešiku imali su manje vrednosti %BF. Takođe, kod sportista vrednosti %BF menjaju se zavisno od aktuelnog stanja utreniranosti, na vrhuncu takmičarskog ciklusa mogu biti 2-3% niže nego na početku pripremnog perioda. Napominjemo da su svi naši ispitanici u grupi vrhunskih sportista bili na vrhuncu takmičarskog ciklusa.

Ergospirometrijski testovi se smatraju zlatnim standardom u testiranju funkcionalnih sposobnosti, pre svega kardiopulmonalnog sistema, ne samo vrhunskih sportista, već i neaktivnih osoba i rekreativaca. Jedna od osnovnih prednosti ovih testova je činjenica da se kroz ponavljanje individualno doziranih, "dinamičkih" pokreta, koji angažuju velike grupe mišića, ocenjuje nivo treniranosti što omogućava programiranje vežbanja u narednom periodu (Astrand i sar., 1997).

U ovom radu maksimalni test opterećenja na tredmilu ili ergobiciklu korišćen je u cilju ispitivanja odgovora kardiovaskularnog sistema na naglo i kratkotrajno izlaganje fizičkom radu.

S obzirom da je cilj naše studije bilo provokacija akutne fizičke aktivnosti testom opterećenja, a uzimajući u obzir činjenicu da nisu svi sportisti podjednako naviknuti na zahteve laboratorijskog testiranja trčanjem na traci, opredelili smo se da svi ispitanici budu testirani na ergometru koji najviše odgovara tipu fizičke aktivnosti kojoj su predominantno izloženi (tredmil ili ergobicikl). To je rezultiralo dobijanjem približno istih vrednosti trajanja ergometrijskog testa u ispitivanim grupama sportista.

Dobro je poznato da ponavljana, intenzivna i kontinuirana fizička aktivnost kakvoj su izloženi ispitanici u našoj studiji dovodi do smanjenja sistolnog i dijastolnog pritiska. Razlike između poređenih grupa sportista govore u prilog činjenici da izlaganje dugotrajnoj fizičkoj aktivnosti aerobnog karaktera dovodi ne samo do pada krvnog pritiska, već i odražavanja postignutih niskih vrednosti u narednih 24h. Ovom činjenicom moguće je objasniti da su vrednosti pritiska bile značajno niže u grupi sportova izdržljivosti, kojima predomina aerobni tip fizičke aktivnosti, u poređenju sa ostalim grupama sportista.

Sve vrednosti srčane frekvencije u ispitivanim grupama su se nalazile u fiziološkom opsegu. Takođe, bez obzira što nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u vrednostima srčane frekvencije u miru, srednje vrednosti su bile daleko ispod prosečnih očekivanih u sedentarnoj populaciji. Naši rezultati su potvrđeni u brojnim studijama koje su ispitivale srčanu frekvenciju u miru kod sportista koji se bave različitim, po tipu prevashodno aerobnim sportskim disciplinama (Serra-Grima i sar., 2008; Matelot i sar., 2016). Sve ove studije navode da intenzivna i kontinuirana fizička aktivnost kakvoj su izloženi ispitanici u našoj studiji dovodi do povećanja parasimpatičke aktivnosti i delimičnog smanjenja uticaja simpatikusa, što doprinosi i smanjenju srčane frekvencije u mirovanju. Sporija srčana frekvencija upućuje na veći udarni volumen srca, te samim tim i na veću aerobnu sposobnost sportiste.

Takođe, rezultati naše studije su pokazali da su kod žena zabeležene veće vrednosti srčane frekvencije u miru nego kod muškaraca. Naime, kod žena je zapremina krvi koja se istisne iz srčanih komora tokom jedne srčane kontrakcije (srčanog otkucaja) - udarni volumen srca za oko 25% manji nego kod muškaraca iste starosne dobi. Prosečne vrednosti kod žena iznose od 50 do 70 ml po srčanom otkucaju, tako da je samim tim i frekvencija rada srca viša. Ova činjenica se, takođe, odnosi i na puls u miru i na puls tokom fizičke aktivnosti. Naime, kod osoba ženskog pola pri istom submaksimalnom intezitetu opterećenja, zapremina krvi koja se



istisne iz srčanih komora tokom jednog minuta – minutni volumen srca, je za oko 1,5 l/min veći. To se pripisuje slabijoj sposobnosti za transport O<sub>2</sub> kod žena nego kod muškaraca. Usled toga za istu potrošnju O<sub>2</sub>, osobe ženskog pola moraju da ostvare veću srčanu frekvencu i veći minutni volumen srca.

Naši rezultati su u saglasnosti sa literaturnim podacima koji ukazuju na činjenicu da je, kao posledica redovne fizičke aktivnosti, vrednost maksimalne srčane frekvencije kod sportista značajno niža u odnosu na sedentarnu populaciju (Gocentas i sar., 2005). Ove promene se mogu objasniti i činjenicom da kod utreniranih sportista, u zavisnosti od predominantnog tipa fizičke aktivnosti, dolazi i do promena u volumenu krvi, kao i do hipertrofije miokarda, kada sinusni čvor funkcioniše normalno. Takođe, ne daju svi sportovi isti odgovor srčane frekvencije na fizičko opterećenje. Naime, dobro je poznato da srčana frekvencija zavisi od položaja tela i uključene mišićne mase. Međutim, čak i pri angažovanju velike mišićne mase, maksimalna vrednost srčane frekvencije može varirati u odnosu na tip vežbanja. Dobro je poznato da je vrednost maksimalne srčane frekvencije manja kod vožnje bicikla nego prilikom funkcionalnog testiranja na tredmilu. To se objašnjava činjenicom da je za vreme vožnje bicikla određena količina krvi zarobljena u nogama, te je usporeno vraćanje venske krvi iz donjih ekstremiteta.

Jedan od parametara koji se rutinski prati tokom ergometrijskih testova je i maksimalna vrednost arterijskog krvnog pritiska. Rezultati naše studije su pokazali da tokom fizičke aktivnosti dolazi do porasta arterijskog krvnog pritiska, dok se dijasolni samo neznatno menja. Međutim, iako je zabeležen fiziološki hemodinamski odgovor arterijskog pritiska tokom opterećenja, među izmerenim vrednostima u poređenim grupama nije uočena statistički značajna razlika.

Merenje brzine oporavka srčane frekvencije i artrijskog krvnog pritiska predstavlja veoma važnu meru funkcionalnih sposobnosti kardiovaskularnog sistema. Naime, dobro je poznato da se redovnim fizičkim treningom vreme oporavka skraćuje, kako posle maksimalnih, tako i posle submaksimalnih fizičkih napora.

U našim istraživanjima, oporavak srčane frekvencije i arterijskog pritiska se statistički značajno razlikuje između ispitivanih grupa fizički aktivnih ispitanika. Sportisti iz grupe mešoviti sportova imaju brži oporavak srčane frekvence nakon prvog i trećeg minuta u poređenju sa sportistima iz grupe sportova snage i izdržljivosti. Naime, razlika između vrednosti

maksimalnog pulsa i pulseva na kraju prvog i trećeg minuta oporavka je najveća u ovoj grupi sportova, sugerirajući njihov najbrži oporavak.

Brzina oporavka arterijskog krvnog pritiska kod fizički aktivnih ispitanika u našoj studiji je u saglasnosti sa podacima iz literature. U našoj nedavnoj studiji koja je testirala maksimalnim testom opterećenja na tredmilu zdrave, odrasle, fizički aktivne muškarce iz različitih tipova sporta, registrovani pad dijastolnog krvnog pritiska je u prvom minutu oporavka bio statistički značajno veći kod sportista iz grupe mešovitih sportova, dok je vrednost sistolnog krvnog pritiska na kraju trećeg minuta oporavka bila najviša kod sportista iz grupe sportova snage (Durmić i sar., 2017). Naime, fiziološki mehanizmi regulacije arterijskog pritiska opisuju da se nakon izlaganja opterećenju očekuje pad vrednosti arterijskog krvnog pritiska, koji se objašnjava nastankom periferne vazodilatacije usled nagle dekompresije krvnih sudova u aktivnim mišićima. Sa druge strane, više vrednosti arterijskog krvnog pritiska kod sportista koji se bave sportovima snage se objašnjava činjenicom da se tokom koncentrične tj. statičke mišićne kontrakcije karakteristične za ovaj vid fizičke aktivnosti, mehanički komprimuju krvni sudovi koji snabdevaju aktivni mišić krvlju. Ovaj fenomen dovodi do povećanja perifernog otpora protoku krvi, što vodi aktivaciji simpatičkog nervnog sistema i posledičnom povećanju arterijskog krvnog pritiska (McArdle i sar., 2015).

Sa druge strane, rezultati naše studije su pokazali da vrednosti arterijskog krvnog pritiska pri maksimalnom naporu dobro korelišu sa vrednostima u stanju mirovanja, i srazmerne su stepenu opterećenja, što je u saglasnosti sa postojećom literaturom (Jakovljević i sar., 2016).

Dobro je poznato da intenzivan trening ima uticaja ne samo na autonomnu regulaciju, već i na intrinzički kardijalnu pejsmejker funkciju, što ističe činjenicu da je normalan EKG kod vrhunskih odraslih sportista više izuzetak nego pravilo. Neretko se dešava se u slučajevima elektrokardiografskog zapisa sportista koji pobuđuju sumnju na postojanje ozbiljnog srčanog, potencijalno i smrtonosnog stanja, ehokardiografskim pregledom utvrdi da se radi samo o fiziološkim adaptacionim mehanizmima.

Pojava patoloških EKG zapisa je češća kod sportista koji se bave sportovima izdržljivosti, kod kojih nivo fizičkog napora korelira sa izraženošću patoloških promena u EKG-u (Brosnan i sar., 2014a).

Poremećaji sprovođenja su veoma čest nalaz kod sportista. Njihova pojava je posledica pojačanog tonusa parasimpatikusa i smanjenog tonusa simpatikusa (Machado i sar., 2016). Rezultati naše studije su pokazali da se prosečno trajanje PQ intervala kod aktivnih sportista iz različitih grupa sportova nije statistički značajno razlikovalo. U našoj grupi vrhunskih sportista AV blok I stepena (dužina PQ intervala  $>0,2$  s) nađen je u 4% aktivnih sportista, što je slična učestalost koja se opisuje i u ostalim studijama sprovedenim među fizički aktivnim ispitanicima (Drezner i sar., 2013). AV blok II stepena, čije bi se pojava smatrala patološkim nalazom kod aktivnog sportiste, nije nađen ni kod jednog od ispitanika.

EKG kriterijumi za postojanje hipertrofije leve komore su postojali kod 38% sportista u našoj studiji, što je u saglasnosti sa studijom koju je sproveo Sharma sa saradnicima, koji je našao EKG kriterijume za postojanje hipertrofije leve komore u 45% aktivnih sportista (Sharma i sar., 2002). Najveća prosečna amplituda S talasa u desnim EKG odvodima (V1 ili V2), koja korelira sa dimenzijama desne komore, kao i zbirna vrednost prosečne amplitude R talasa u levim EKG odvodima (V5 ili V6), odnosno Sokolow-Lyon indeks, visoko značajno su veće kod aktivnih sportista iz grupe mešovutih sportova u poređenju sa ispitanicima iz grupe sportova snage. Iako neočekivan rezultat koji ukazuje da sportisti iz grupe sportova snage imaju najniže vrednosti EKG parametara koji ukazuju na hipertrofiju miokarda, rezultati naše studije se mogu objasniti činjenicom da iako je dobro poznato da postoji značajna korelacija vrednosti debljine zidova leve komore i Sokolow-Lyon indeksa, u pojedinim slučajevima Sokolow-Lyon indeks je povišen bez hipertrofije zidova leve komore, ali sa postojanjem dilatacije leve komore, kao u slučaju sportista iz grupe mešovutih sportova (Huttin i sar., 2017).

U prilog ovoj činjenici govori i podatak da je visoka voltaža QRS kompleksa čest nalaz u EKG-u aktivnih sportista, iako se kriterijumi za hipertrofiju leve komore javljaju u samo 12% ispitanika. Dakle, korelacija EKG i ehokardiografskih kriterijuma je mala, a senzitivnost EKG-a u detekciji hipertrofije leve komore se kreće od 10-50%, pri čemu Sokolow-Lyon indeks ima najveću prediktivnu vrednost (Hancock i sar., 2009).

U prilog višim vrednostima Sokolow-Lyon indeksa u grupi mešovutih i sportova izdržljivosti govori i podatak da je učestalost postojanja EKG kriterijuma za hipertrofiju leve komore veća kod sportista koji se bave intenzivnim aerobnim treninzima, karakterističnim upravo za ove grupe sportova, dok se kod sportista sa srednjim intenzitetom aerobnog treninga,

kakav srećemo u grupi sportova snage, sreće u značajno manjem procentu (Machado i sar., 2016). Takođe, u prilog literaturnom podatku da se kod žena EKG kriterijumi za HLK vrlo retko sreću, govore i rezultati naše studije koji nisu pokazali statistički značajnu razliku među poređenim EKG parametrima (Pelliccia i sar., 1996).

Imajući u vidu činjenicu da se LQTS definiše kao produženje QTc intervala iznad 440 ms i da je pojava paroksizmalne ventrikularne tahikardije u direktnoj korelaciji sa njegovom dužinom, u našoj studiji praćeno je i trajanje QTc intervala u različitim grupama sportista. Međutim, sve vrednosti kretale su se u okviru dozvoljenih referentnih vrednosti.

Rezultati naše studije su pokazali da je amplituda T talasa značajno veća kod sportista muškog pola koji se bave sportovima izdržljivosti i mešovitim sportovima. Ovaj rezultat se može objasniti činjenicom da su visoki T talasi najčešće posledica rane repolarizacije, i da su, u većini slučajeva, prateći efekat povećane mase leve komore (Spirito i sar., 1994).

Kod naših fizički aktivnih ispitanika dužina trajanja QRS kompleksa kretala se u okviru dozvoljenih referentnih vrednosti i nije ustanovljena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa sportova, kao ni u odnosu na pol ispitanika.

Dobijene visoko značajne razlike u prethodno pomenutim EKG parametrima u različitim grupama sportista, govore u prilog uticaja ne samo vrste fizičke aktivnosti, već i formiranja odgovora autonomnog nervnog sistema na intenzivan fizički trening, što čini još jedan deo u složenom mozaiku sindroma sportskog srca.

Prosečni ehokardiografski parametri dimenzija šupljine srčanog mišića su veći kod sportista iz grupe mešovitih sportova, ne samo u poređenju sa kontrolnom grupom, već i u poređenju sa ostalim grupama sportista.

Strukturne promene na levoj pretkomori nastaju kao posledica dilatacije leve komore, koja dovodi do opterećenja leve pretkomore volumenom. Naime, leva pretkomora ima vrlo malo mišićnih vlakana u svojim zidovima, te lako dilatira.

Rezultati naše studije su pokazali da su dimenzije leve pretkomore statistički značajno veće kod sportista iz grupe mešovitih sportova, pogotovo u odnosu na sportove snage (39,3 mm vs. 37,2 mm). Takođe, u oko 20% ispitivanih sportista dimenzija leve pretkomore je bila iznad fiziološke granice (iznad 40 mm), što se smatra umerenim uvećanjem, a što je u skladu sa rezultatima većine studija sprovedenih na komparabilnom uzorku sportista. Uvećanje leve

pretkomore kod sportista se smatra benignim hemodinamskim fenomenom, delimično i zbog toga što je dugotrajno praćenje sportista pokazalo da je ova morfološka adaptivna promena vrlo retko povezana sa pojavom malignih poremećaja ritma kod u populaciji fizički aktivnih ispitanika (manje od 1% sportista) (D'Andrea i sar., 2017). Takođe, rezultati naše studije su pokazali da iako se kod sportista muškog pola za gornju vrednost dimenzija leve pretkomore navodi 50 mm, a za žene 45 mm, ni jedan sportista, bez obzira na pol nije imao vrednost iznad referentnih (Maron i sar., 2006).

Visoko značajne veće end-sistolne i end-dijastolne dimenzije leve komore kod sportista iz grupe mešovutih sportova u odnosu na kontrolnu grupu i na ostale tipove sportova jasno odslikavaju uticaj povišenog fizičkog treninga na levu polovinu srčanog mišića. Ovi nalazi koreliraju sa nalazima ostalih istraživača, kada je u pitanju poređenje dimenzija srčanih šupljina između fizički aktivne i sedentarne populacije. Međutim, činjenica da sportisti iz grupe mešovutih sportova imaju najupečatljivije ehokardiografske promene može se objasniti time da tip fizičke aktivnosti kakvoj su oni izloženi podrazumeva ne samo hronično opterećenje volumenom, kakvo se viđa prilikom izvođenja dinamičkog vežbanja, već i hronično opterećenje pritiskom kakvo se viđa prilikom statičkog opterećenja. Ovakav, kombinovani vid treninga, kakvom su ovi sportisti svakodnevno izloženi dovodi do udruženih morfoloških promena na srcu, koje podrazumevaju, kako povećanje debljine zidova, tako i zapremine srčanih šupljina, koje se ogleda u povećanju end-dijastolnog dijametra, uz posledično povećanje debljine zida, da bi se tenzija održala u granicama normale (Sharma i sar., 2015). Takođe, naši rezultati su u skladu sa podacima iz studija koje ističu da su najizraženije promene end-dijastolnog dijametra leve komore, upravo srazmerne sa najizraženijim adaptacionim promenama u debljini međukomorske pregrade, zadnjeg zida leve komore, kao i sa dilatacijom leve pretkomore (Spirito i sar., 1994). U našoj studiji su upravo najizraženije prethodno pomenute morfološke adaptivne promene na srcu zapažene kod sportista koji se bave mešovitim sportovima.

S druge strane činjenica da postoji razlika u prosečnim dimenzijama zidova leve komore, kako međukomorske pregrade tako i zadnjeg zida, govori u prilog da u grupi fizički aktivnih ispitanika postoje adaptacione promene koje prate intenzivan i kontinuiran fizički napor kakvom su svakodnevno izloženi. Međutim, bez obzira na dobijenu statistički značajnu razliku poređenjem ne samo sportista i kontrolne grupe, već i poređenjem sportista iz različitih grupa

sportova međusobno, može se zaključiti da navedene srednje vrednosti, iako su više u odnosu na sedentarnu populaciju, u proseku ne prelaze vrednosti zadate za opštu populaciju, što je uskladu sa podacima iz literature (Galanti i sar., 2016; Weiner i sar., 2015). Prosečna vrednost debljine zadnjeg zida leve komore kod fizički aktivnih ispitanika je prema većini studija 10,6 mm, dok je debljina septuma 10,4 mm (Douglas i sar., 1997). Takođe, rezultati naše studije su u skladu sa skorašnjim literaturnim podacima koji ističu da se najveće vrednosti ovih parametara zabeležene kod veslača i kanuista, koji su u našoj studiji svrstani u mešovite sportove, i upravo je ova gupa pokazala najviše vrednosti debljine interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore (Wasfy i sar., 2015).

Deo rezultata naše studije koji opisuje da su vrednosti debljine zadnjeg zida leve komore veće u kontrolnoj nego u eksperimentalnoj grupi, a što odstupa u odnosu na do sada opisane literaturne podatke, može se objasniti postojanjem nesumnjivih razlika dobijenih merenjem srca sportista i srca u kontrolnoj grupi, merenog posmortalno, specijalno prilagođenom obdukcijom tehnikom. Iako je tehnika prilagođena kako bi izmerene dimenzije bile komparabilne, literaturni podaci govore u prilog činjenici da su dimenzije srčanih šupljina i zidova merene posmortalno u proseku 3-5 mm veće u odnosu na zaživotne (Burke i sar., 2011). Takođe, treba uzeti u obzir preciznost postmortalnog merenja srčanih dimenzija, kao i promene u morfološkim karakteristikama svih mišića, pa samim tim i srčanog, koje nastaju kao posledica nespornog razvoja lešnih osobina nakon smrti (primarna mrtvačka mlitavost, a zatim mrtvačka ukočenost), a koje zavise od proteklog postmortalnog intervala.

U našoj studiji nije dobijena statistički značajna razlika u vrednostima ejskione frakcije (EF) i frakcije skraćenja (FS) između ispitivanih grupa sportista, kako kod muškaraca, tako i u slučaju sportistkinja. U skopu adaptivnih promena kardiovaskularnog sistema na fizičko opterećenje poznato je da se kod sportista često opisuje kompenzatorno nešto niža ejskiona frakcija, međutim uvek viša od 50%, što predstavlja fiziološki minimum (D'Ascenzi i sar., 2016). Takođe, treba istaći da ejskiona frakcija ostaje parametar koji je najmanje podložan fiziološkim varijacijama u skopu adaptacionih promena sportskog srca, te je najsenzitivniji marker postojanja patološkog procesa. U prilog ovoj činjenici govore i naši rezultati. Naime, ukoliko se kod elitnih sportista uoče vrednosti ejskione frakcije niže od uobičajenih (60-70%) neophodno je njihovo pažljivo ispitivanje i praćenje, te oni ne bi mogli da budu uključeni u našu studiju.

Uzimajući u obzir aktuelne preporuke za tumačenje ehokardiografskog nalaza kod fizički aktivnih ispitanika, u našoj studiji je razmatran indeks mase leve komore, tj. odnos mase leve komore i površine tela, i dobijena je statistički značajna razlika ne samo između ispitivanih grupa sportista, već i između sportista i kontrolne grupe. Naime, ispitanici u kontrolnoj grupi su imali za 40-50% manje vrednosti ispitivanog parametra u odnosu na sportiste, što je i u skladu sa dostupnim literaturnim podacima (Castanheira i sar., 2017). Sa druge strane, sportisti iz grupe sportova snage su imali statistički značajno manju vrednost ovog parametra u poređenju sa ostalim grupama sportova. Iako se u aktuelnoj literaturi navodi da je kod sportova snage izraženo povećanje dimenzija leve komore, što nije u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u našoj studiji, ipak se objašnjenje može naći u činjenici da vrsta sporta i specifični modaliteti fizičkog treninga bitno utiču na tip i izraženost uvećanja mase leve komore (Barbier i sar., 2006).

Naime, najveće povećanje mase leve komore opisuje se kod veslača, učesnika u brzom hodanju na skijama, kao i biciklista koji su u našoj studiji klasifikovani u sportove izdržljivosti i mešovite sportove, i upravo u ovim grupama su i zabeležene najviše vrednosti indeksa mase leve komore (Fagard, 2003; Janikowska i sar., 2017). Takođe, pojedine studije sprovedene na manjim serijama ispitanika iz grupa sportova ekstremne izdržljivosti su ukazale da se kod ovih sportista, paradoksalno, nalaze slabije izražene promene u remodelovanju srčanog mišića (Abernethy i sar., 2003).

Naposletku, nekoliko velikih studija je pokazalo da je intenzitet fizičkog treninga u direktnoj korelaciji sa ehokardiografski verifikovanim promenama u dimenzijama leve komore. U grupi atletičara - trkača muškog i ženskog pola pokazano je da dužina trkačke staze korelira sa end-dijastolnim dijametrom i masom leve komore, kao i dimenzijama leve pretkomore (Legaz Arrese i sar., 2005).

Još jedan od važnih adaptacionih parametara predstavlja i relativna debljina zida leve komore (RWT-debljina zida podeljena sa dijametrom leve komore), parametar koji ukazuje na razlike između koncentričnog i ekscentričnog remodelovanja leve komore. Poređenjem vrednosti ovog parametra nije dobijena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa sportista. Naši rezultati su u saglasnosti sa većinom relevantnih studija iz ove oblasti. U studiji Dagleasa i sar. svega 2% sportista je pokazalo sliku koncentričnog remodelinga ( $RWT > 0,45$ ), dok je većina sportista imala vrednosti relativne debljine zida između 0,30 i 0,45, kako je pokazano i u našoj

studiji (Douglas i sar., 1997). Međutim, poređenjem vrednosti navedenog parametra između sportista i kontrolne grupe, dobijeni su rezultati koji ukazuju na značajno niže vrednosti relativne debljine zida leve komore u grupi fizički neaktivnih ispitanika. Ovi rezultati su u saglasnosti sa literaturnim podacima, koji potvrđuju činjenicu o postojanju adaptivnih morfoloških promena na srčanom mišiću, a koje nastaju pod uticajem različitih vidova intenzivne i kontinuirane fizičke aktivnosti (Gjerdalen i sar., 2014).

Ispitivanja pojedinačnih genskih lokusa u našem radu pokazala su odstupanje od očekivanih proporcija u pojedinačnim grupama fizički aktivnih ispitanika za oba ispitivana polimorfizma i kod oba pola.

U ukupnoj grupi fizički aktivnih ispitanika muškog pola uočeno je odstupanje za *ACTN3* R577X polimorfizam, dok je odstupanje za *ACE* I/D polimorfizam zabeleženo ne samo u svim podgrupama sportova, već i u ukupnoj grupi fizički aktivnih ispitanika. Kod sportistkinja je uočeno odstupanje za *ACE* I/D polimorfizam u grupi sportova snage, dok je odstupanje za *ACTN3* R577X polimorfizam uočeno u podgrupi mešoviti sportova. Takođe, zabeleženo je i odstupanje u ukupnoj grupi sportistkinja za oba ispitivana polimorfizma. Ostali analizirani lokusi u ispitivanim grupama bili su u skladu sa očekivanim proporcijama iz HWE.

Odstupanje od očekivanih učestalosti uočeno je i u nekim drugim studijama (Busquets i sar., 2007). Međutim, razlika u učestalostima određenih genotipova kod određenih tipova sportista u odnosu na učestalosti koje se očekuju na osnovu Hardy Weinbergove proporcije (binomne jednačine) samo za sebe, ne može da govori o doprinosu genetičkih mehanizama na adaptivne promene. Čak i u situacijama kada nije uočeno postojanje značajne razlike u učestalostima alela i genotipova između ispitivane i kontrolne grupe, odstupanje od očekivanih učestalosti u ispitivanoj grupi može predstavljati moguću asocijaciju određenog genotipa sa tipom sporta.

Ova tema je obrađivana ne samo u velikom broju naučno-istraživačkih radova, već je u fokusu interesovanja i mnogih sportskih organizacija i klubova, koji se fokusiraju na otkrivanje „sportskih gena“. Naime, od 2009. godine, identifikovano je preko 200 genetičkih varijanti koje su na neki način asocirane sa sportskim performansama, od kojih je više od 20 varijanti asocirano sa ostvarenjem vrhunskih rezultata u sportu (Bray i sar., 2009). Iako je ova tema predmet brojnih istraživanja, objašnjenje za mnoge, do sada ispitivane gene ili njihove



polimorfizme koji su potencijalno asocirani sa sportskim performansama, ostaje nedovoljno razjašnjeno. Jedan od najčešće ispitivanih polimorfizama je *ACTN3* R577X polimorfizam, čija se funkcionalnost povezuje sa ostvarenjem vrhunskih rezultata u sportovima snage, dok se *ACTN3* XX genotip povezuje sa boljim performansama u sportovima izdržljivosti (Yang i sar., 2009). Naime, činjenica da sportisti sa obe funkcionalne kopije *ACTN3* gena, koje čine važnu komponentu brzih mišićnih vlakana skeletne muskulature, može se objasniti promenama u mikroskopskom sastavu njihovih mišića, te različitom zastupljenošću brzih i sporih mišićnih vlakana koje ulaze u njegov sastav. Međutim, iako molekularna istraživanja upućuju i na bolju aktivnost oksidativnih enzima u mišiću i snažan uticaj na metabolički profil aktivne muskulature kod nosilaca *ACTN3* XX genotipa, ipak ne ukazuju na bolje performanse u sportovima izdržljivosti, stavljajući u prvi plan kompleksnost međusobne interakcije genetičkih osobina i komponenata fizičke aktivnosti koje sudeluju u ostvarenju vrhunskih rezultata u sportu (Papadimitriou i sar., 2018).

Rezultati naše studije pokazuju da u sportovima snage postoji značajna predominacija u učestalosti funkcionalnog *ACTN3* alela, kao i funkcionalnih genotipova, koji uz odstupanje od očekivanih učestalosti, sugerišu na značaj *ACTN3* genotipa kod ovih sportista.

Sa druge strane navedena odstupanja mogu biti objašnjena i greškom pri genotipizaciji ili raznolikošću populacije, kao i greškom prilikom prikupljanja uzoraka, a rezultate treba razmatrati pažljivo jer možda ne odslikavaju stvarne učestalosti u zdravoj populaciji (Kocsis i sar., 2004).

U grupi sportista muškog pola povećanje homozigotnih nosilaca za mutaciju uz povećanje heterozigotnosti za ispitivani *ACE* I/D polimorfizam dovelo je do odstupanja od HW ravnoteže u našoj grupi fizički aktivnih ispitanika. Ovakvo odstupanje od očekivanih učestalosti dodatno je ukazivalo na moguću asocijaciju ovog polimorfizma sa intenzitetom adaptivnih promena na kardiovaskularnom sistemu, što je i potvrđeno u narednim analizama koje su sprovedene u našoj studiji.

Navedena odstupanja su još upečatljivija kod osoba ženskog pola. Naime, u grupi sportistkinja je povećanje homozigotnih nosilaca za mutaciju u ispitivanom *ACE* I/D polimorfizmu dovelo do odstupanja od HW ravnoteže u grupi sportova snage. Takođe, povećanje homozigotnih nosilaca ne samo za mutaciju, već i za sintezu funkcionalnog strukturnog *ACTN3*

proteina u ispitivanom *ACTN3* R577X polimorfizmu u grupi mešovityh sportova, dovodi do odstupanja od HW ravnoteže u ovoj grupi sportistkinja.

U narednim odeljcima biće pojedinačno diskutovani polimorfizmi asocirani sa sportskim performansama koji su ispitivani u našoj studiji.

Imajući u vidu činjenicu da je ACE ne samo ključna komponenta renin-angiotenzin-aldosteron sistema koji predstavlja važnu fiziološku kariku u regulaciji arterijskog krvnog pritiska, već i da se određene varijante ovog polimorfizma u novije vreme povezuju sa ostvarivanjem vrhunskih rezultata u pojedinim sportskim disciplinama, analiza *ACE* ID polimorfizma je jedna od najčešćih genetičkih testiranja u sportu proteklih godina (Weyerstraß i sar., 2018; Papadimitriou i sar., 2016).

Ova mutacija pokazala se kao značajna u studijama koje su ispitivale različite sportove izdržljivosti. Naime, još je Myerson sa saradnicima u rezultatima svoje studije ukazao da postojanje insercionog polimorfizma poboljšava izdržljivost u ispitivanoj grupi koja je obuhvatila 25 vrhunskih planinara i 34 atletičara dugoprugaša (Myerson i sar., 1999). Ostale studije su potvrdile prethodno navedene činjenice, sugerišući da insercioni ACE polimorfizam, koji je u većem procentu zastupljen kod veslača, doprinosi ostvarenju boljih rezultata u ovom sportu (Cieszczyk i sar., 2009; Santiago i sar., 2010).

Sa druge strane, postoje studije koje nisu pokazale povezanost navedenog polimorfizma sa izraženošću adaptivnih promena kardiovaskularnog sistema, niti sa ostvarenjem vrhunskog rezultata u specifičnim grupama sportista. Naime, Tobina i sar. navode da je prosečna brzina trčanja u grupi vrhunskih japanskih atletičara dugoprugaša bila statistički značajno veća u grupi heterozigota, nego u grupi insercionih homozigota, kako se to u prethodnim studijama navodi (Tobina i sar., 2010).

Imajući navedene činjenice u vidu, može se zaključiti da rezultati u dosadašnjoj literaturi nisu konzistentni sugerišući da stvaranje vrhunskih rezultata u sportu zavisi ne samo od pojedinačnih polimorfizama, već predstavlja jedinstvenu i veoma složenu interakciju genetičkih i faktora spoljašnje sredine.

U našoj studiji, kod ispitanika muškog pola utvrđeno je da postoji značajna razlika u učestalosti mutiranog I alela između grupe sportova izdržljivosti i sportova snage, kao i između grupe sportova izdržljivosti i grupe mešovityh sportova. Takođe, utvrđeno je i da postoji

statistički značajna razlika u učestalosti funkcionalnog R alela između sportova snage i podgrupe mešovityh sportova. Kod sportistkinja je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u učestalosti mutiranog I alela između grupe sportova izdržljivosti i mešovityh sportova.

Rezultati dosadašnjih ispitivanja pokazali su da postoji značajna povezanost između učestalosti mutiranog I alela i povećanja izdržljivosti u odgovarajućim vrstama sportova, što rezultati našeg istraživanja i potvrđuju. Međutim, rezultati učestalosti ispitivanih polimorfizama u grupi mešovityh sportova, koji govore u prilog ne samo povećane učestalosti mutiranog I alela, već i povećanoj učestalosti D alela, ističu specifičnost ovakvih sportova, u čijem se opisu zapravo nalaze obe komponente fizičke aktivnosti (kako statička, tako i dinamička), što ih izdvaja u pogledu intenziteta ispitivanih adaptivnih promena na kardiovaskularnom sistemu.

Ovakva saznanja otvaraju vrata daljijm ispitivanjima u cilju utvrđivanja specifičnih varijanti ispitivanih polimorfizama i njihove povezanosti sa različitim morfofunkcionalnim promenama koje se sreću u zavisnosti od vrste sporta kojom se ispitanik bavi.

Takođe, rezultati naše studije su pokazali da postoji značajna razlika u učestalosti *ACE II* i *ID* genotipova u grupi sportova izdržljivosti, u poređenju sa kontrolnom grupom. Takođe, učestalost *ACE DD* genotipa je češća kod sportista koji se bave sportovima snage i mešovitym sportovima, nego u kontrolnoj grupi. Ovi rezultati su u saglasnosti sa postojećim studijama koje su sprovedene na sličnom uzorku ispitanika. Naime, Dionisio i sar. su u svojoj studiji istakli da kod sportista postoji povezanost između *ACE DD* genotipa i ostvarenja povoljnijih rezultata u brzinskim testovima skakanja i trčanja na kratke staze (Dionísio i sar., 2017). Takođe, rezultati studije koju su sproveli Guth i saradnici su nedvosmileno ukazali da je učestalost *ACE II* i *ID* genotipova češća u sportovima izdržljivosti, što je u saglasnosti sa rezultatima naše studije (Guth i sar., 2013).

*ACTN3* gen kodira sintezu alfa-aktinin-3 strukturnog proteina, koji se nalazi samo u brzim poprečno prugastim mišićnim vlaknima tipa II, odgovornim za kratkotrajne, snažne mišićne kontrakcije. Ovaj miofibrilarni protein je vezan za Z-disk i njegova glavna uloga se sastoji u povezivanju aktinskih filamenata koji čine sastavni deo sarkomere, osnovne kontraktilne jedinice poprečno-prugastih mišića (Massidda i sar., 2015) Postoje i studije koje nedostatak alfa-aktinina- 3 povezuju sa promenama u karakteristikama brzih mišićnih vlakana, prema sporim mišićnim vlaknima sa oksidativnim metabolizmom (MacArthur i sar., 2007).

Genetska varijacija *ACTN3* gena koja nastaje kao posledica zamene arginina (R) stop kodonom (X) na aminokiselini 577 (R577X, rs1815739) uzrokuje stvaranje dva različita oblika *ACTN3* gena (North i sar., 1999). Naučna istraživanja su pokazala da neizmenjen oblik *ACTN3* gena, 577R ima veliki uticaj na brzinu i eksplozivnost pri fizičkom naporu, te je prednost ovog genotipa najveća kod vrhunskih sprintera, tj. u sportovima koji zahtevaju eksplozivnu snagu (Yang i sar., 2003). Sa druge strane, smatra se da XX genotip koji je deficitaran alfa-aktininom-3 onemogućuje ostvarenja vrhunskih rezultata u sportovima izdržljivosti, naročito u ženskoj populaciji. U istoj studiji se pominje i moguća uloga *ACTN3* gena u determinaciji distribucije tipa mišićnog vlakna. Naime, Yangova pretpostavka da alfa-aktinin-3 unapređuje formiranje brzih mišićnih vlakana je potvrđena, ali se ne isključuju drugi putevi i interakcije alfa-aktinina sa metaboličkim enzimima u regulaciji distribucije mišićnih vlakana (Yang i sar., 2003).

Istraživanja koja su vršena na različitim grupama fizički aktivnih ispitanika utvrdila su da se *ACTN3* R577X pojavljuje kod velikog broja sportista tipa izdržljivosti (Eynon i sar., 2009). Međutim, studija koju su sprovedi Alfred i sar. je pokazala da postoje značajna odstupanja u nalazima različitih istraživanja, i ukazala na činjenicu da se R577X ne treba uzimati kao suviše dominantan alel kod sportista tipa izdržljivosti u odnosu na druge ispitivane polimorfizme koji se asociraju sa ostvarenjem vrhunskih rezultata u sportu (Alfred i sar., 2011).

U našoj studiji, kod ispitanika muškog pola utvrđeno je da postoji značajna razlika u učestalosti funkcionalnog R alela između grupe mešovitenih sportova i sportova snage. Naime, učestalost pomenutog alela je veća kod sportista koji se bave sportovima snage, u odnosu na mešovite sportove. Takođe, utvrđeno je i da postoji statistički značajna razlika u učestalosti funkcionalnog R alela između sportista i kontrolne grupe. U kontrolnoj grupi je pokazana statistički značajno veća učestalost nefunkcionalnog X alela *ACTN3* gena, u odnosu na sve grupe sportova, a najizraženija razlika je uočena kod sportova snage, kod kojih je učestalost *ACTN3* nefunkcionalnog alela iznosila svega 30%, u poređenju sa 65% u kontrolnoj grupi.

Kod sportistkinja nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u učestalosti alela ispitivanog *ACTN3* R577X polimorfizma između različitih grupa sportova, kao i između sportistkinja i pripadnica kontrolne grupe.

Ispitivanjem učestalosti različitih *ACTN3* genotipova, pokazano je da su funkcionalni *ACTN3* genotipovi (*ACTN3* RR i RX genotipovi) značajno češći u grupi sportista nego u

kontrolnoj grupi. Učestalost funkcionalnog homozigotnog i heterozigotnog *ACTN3* genotipa kod sportista se kretala oko 80%, dok je ukupna učestalost ovih genotipova u kontrolnoj grupi iznosila oko 50%.

Rezultati naše studije su u saglasnosti sa većinom studija koje su se bavile sličnom problematikom na komparabilnoj eksperimentalnoj grupi (Ma i sar., 2013; Yang i sar., 2003). Takođe, naše istraživanje je potvrdilo da prisustvo homo ili heterozigotne varijante funkcionalnog R alela ispitivanog *ACTN3* polimorfizma daje prednost u ostvarenju vrhunskih rezultata u sportu. Međutim, u našoj studiji učestalost *ACTN3* RR i RX genotipova je najveća u grupi sportova izdržljivosti, zatim snage, a najmanje je zastupljena u grupi mešovitenih sportova. Objašnjenje ovakvog rezultata se može naći u studiji Normana i sar. koji su pokazali da ne postoji razlika u procentualnoj zastupljenosti različitih tipova mišićnih vlakana, pa samim tim ni u ukupnoj sili koju aktivni mišić može da proizvede tokom kontrakcije, u odnosu na *ACTN3* genotip. Takođe, oni su istakli i činjenicu da iako ponavljana izometrijska fizička aktivnost, karakteristična u sportovima snage kod nosilaca *ACTN3* RR genotipa, može povećati snagu kontrakcije za 4-10%, prisustvo strukturnog *ACTN2* proteina može delimično da kompenzuje potpuni nedostatak strukturnog *ACTN3* proteina kakav se sreće kod nosilaca *ACTN3* XX genotipa (Norman i sar., 2009). Dakle, iako nesumnjivo postoje razlike u građi skeletog mišićnog vlakna u odnosu na *ACTN3* genotip, ipak se uticaju genetike pridodaje i značajan uticaj sredine, tj. predominantne vrste fizičke aktivnosti, što pokazuju i rezultati našeg istraživanja.

U našoj studiji su rezultati ispitivanja interakcija ispitivanih polimorfizama sa uticajem sredinskih faktora (tip sporta) na ispitivane parametre adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizički napor kod fizički aktivnih ispitanika muškog pola pokazali da vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika pokazuju granično značajan uticaj interakcije sredine i ispitivanog *ACE* genotipa ( $p=0,046$ ). Naime, najviša vrednost maksimalne potrošnje kiseonika zabeležena je u grupi sportova izdržljivosti ( $52,3 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ ), i to u grupi sportista koji imaju obe nefunkcionalne kopije alela ispitivanog *ACE* polimorfizma (*ACE* II genotip). Ovaj podatak je u saglasnosti sa studijom Ioannis i saradnika, koji su istakli da je učestalost *ACE* II genotipa povećana u grupi sportova sa predominantnom komponentom izdržljivosti. Naime, njihovom studijom je pokazano da su obe funkcionalne kopije ispitivanog *ACE* polimorfizma (*ACE* DD genotip) značajno zastupljenije kod atletičara koji su ostvarili vrhunske rezultate upravo u trčanju

na kratke staze (Papadimitriou i sar., 2016). Takođe, pojedine studije sugerišu o potencijalnoj metaboličkoj ulozi ispitivanog *ACE* polimorfizma koja se ogleda u razlici u raspodeli mišićnih vlakana u skeletnom mišiću. Zhang i saradnici su pokazali da je *ACE II* genotip povezan sa većim procentom oksidativnih skeletnih mišićnih vlakana tipa I, dok se u mišićima sportista sa *ACE DD* genotipom nalazi više anaerobnih, brzih mišićnih vlakana tipa II (Zhang i sar., 2003).

Ispitivanja interakcije ispitivanog *ACTN3* polimorfizama sa uticajem sredinskih faktora (tip sporta) na ispitivane parametre adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizički napor kod fizički aktivnih ispitanika muškog pola pokazala su da na prosečne amplitude R talasa u levim EKG odvodima (V5 ili V6), značajno utiče ispitivani *ACTN3* genotip ( $p=0,016$ ). Naime, najveća prosečna amplituda R talasa u levim EKG odvodima, koja korelira sa dimenzijama leve komore je zabeležena kod sportista sa obe funkcionalne kopije ispitivanog polimorfizma (*ACTN3 RR* genotip). Većina studija koja je proučavala ovu problematiku je uglavnom povezivala ispitivani genotip sa ostvarenjem vrhunskih sportskih performansi sa aspekta predispozicije ka određenoj vrsti fizičke aktivnosti. Međutim, retke su studije koje ovaj polimorfizam povezuju sa direktnim i indirektnim pokazateljima adaptacije organizma na različite tipove fizičke aktivnosti.

Međutim, iako postoje studije koje ističu potencijalnu ekstra-sarkomernu ulogu pomenutog strukturnog proteina, ipak precizni mehanizmi pomoću kojih bismo mogli da objasnimo povezanost adaptivnih promena na srčanom mišiću viđenih u EKG zapisu sportista obuhvaćenih našom studijom i *RR* genotipa ne mogu biti precizno objašnjeni. Potencijalni odgovor se može tražiti u činjenici da je *ACTN3* eksprimiran i u zidu glatkih mišićnih ćelija arterijskih krvnih sudova pluća, i na taj način može vršiti kontrolu njihovog miogenog tonusa (Deschamps i sar., 2015). Takođe, rezultati nedavne studije Bernandez-Pereire i saradnika su pokazali da bolesnici sa *RR* genotipom imaju značajno duže vreme preživljavanja hronične srčane insuficijencije u poređenju sa bolesnicima sa *XX* genotipom (Bernandez-Pereira i sar., 2014). Ovu činjenicu objašnjavaju promenama u kontraktilnosti ne samo srčanog, već i skeletnih mišića, zbog promena u koncentraciji i metabolizmu intracelularnog jona kalcijuma, koji dovode do promena u strukturi i zastupljenosti pojedinih tipova mišićnih vlakana (Chung-Hyun i sar., 2017).

Rezultati našeg istraživanja interakcija ispitivanih polimorfizama sa uticajem sredinskih faktora (tip sporta) na ispitivane parametre adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizički napor

kod fizički aktivnih ispitanika ženskog pola pokazali su upečatljivije rezultate, ukazujući na statistički značajan uticaj sredine, genotipa, kao i njihove interakcije na ispoljene vrednosti većine ispitivanih parametara.

Kada su u pitanju antropometrijski parametri, rezultati naše studije su pokazali da postoji statistički značajna interakcija između *ACE* i *ACTN3* genotipa i tipa sporta koja utiče na vrednost indeksa telesne mase. Naime, najmanja vrednost ovog indeksa je zabeležena kod sportistinja iz grupe sportova izdržljivosti i mešovitih sportova sa *ACE* II genotipom. Studija Boraita i saradnika koja je obuhvatila različite vrste sportova je pokazala da je BMI u grupi sportistkinja sa DD genotipom značajno viši u odnosu na heterozigotne sportistkinje, što je u saglasnosti sa rezultatima naše studije (Boraita i sar., 2010). Takođe, u studiji sprovedenoj na ženama obolelim od sindroma policističnih jajnika (PCOS) se ističe da osobe sa ovim hormonskim poremećajem i *ACE* DD genotipom, između ostalog, imaju i veće vrednosti BMI (Ożegowska i sar., 2016). Postoje i studije koje asociraju prisustvo *ACE* II genotipa sa povećanjem BMI i gojaznošću u opštoj populaciji (Charbonneau i sar., 2007). Međutim, ove podatke treba tumačiti sa oprezom imajući u vidu specifičnost telesne kompozicije fizički aktivnih osoba. Naime, vrednosti BMI u ovoj populaciji ne daju egzaktnu sliku o gojaznosti kod sportista, zbog povećanog udela mišićne mase u ukupnoj telesnoj masi, te se ovaj parametar ne smatra referentnim u proceni njihovog telesnog sastava (Durmić i sar., 2016).

Kada je u pitanju ispitivani polimorfizam *ACTN3* gena, rezultati naše studije su pokazali značaj uticaja genotipa, sredine i njihove interakcije na vrednost indeksa telesne mase. Najveća vrednosti BMI je zabeležena u grupi sportova snage i to kod sportistkinja sa *ACTN3* XX genotipom. Iako dosadašnje studije nisu pokazale značajan uticaj ispitivanih polimorfizama, i interakcije sa predominantnim tipom fizičke aktivnosti (Bell i sar., 2012), postoje istraživanja koja određene komponente telesne kompozicije povezuju sa *ACTN3* polimorfizmom u sedentarnoj populaciji (Cho i sar., 2017). Studija Cho i saradnika sprovedena na populaciji starijih ispitanika je pokazala da *ACTN3* R577X polimorfizam može značajno da utiče na telesnu kompoziciju. Naime, njihovi rezultati su pokazali da osobe sa *ACTN3* XX genotipom imaju značajno manju mišićnu masu, dijametar mišićnih vlakana, i skloniji su nastanku rabdomiolize, u poređenju sa ostalim genotipovima (Cho i sar., 2017).

Sa druge strane, činjenica da vrsta sporta, zajedno sa ispitivanim polimorfizmom utiče na vrednost BMI je očekivana, uzimajući u obzir da su sportisti regrutovani još tokom detinjstva prema zahtevima specifične sportske aktivnosti, te se i njihova telesna kompozicija vremenom sve više prilagođavala potrebama sporta.

Tako se može očekivati da je BMI kod sportova izdrživosti i u grupnim sportovima, koji podrazumevaju mešoviti tip fizičke aktivnosti, manji u odnosu na sportove snage što predstavlja mehaničku i metaboličku prednost, imajući u vidu predominantni tip fizičke aktivnosti (Mazić i sar., 2009). Takođe, u sportovima snage, specifičan vid mišićne kontrakcije i povećanje vrednosti ukupne mišićne mase predstavlja prednost pri ostvarenju vrhunskih rezultata (Mäestu i sar., 2010).

Rezultati naše studije su pokazali značajan uticaj *ACE* genotipa, kao i njegove interakcije sa predominantnim tipom fizičke aktivnosti na parametre praćene tokom testa opterećenja kod fizički aktivnih ispitanika ženskog pola. Naime, heterozigotne sportistkinje (*ID* genotip) su imale značajno više vrednosti srčane frekvencije u mirovanju, ali su pokazale i najbrži oporavak srčane frekvencije nakon testa opterećenja. Sportistkinje iz grupe mešovitih sportova su pokazale statistički značajno niže vrednosti srčane frekvencije u miru, kao i njen brži oporavak u poređenju sa ostalim grupama sportova.

Iako postoji dosta studija koje povezuju *ACE I/D* polimorfizam za različitim parametrima adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičku aktivnost, rezultati su dosta kontradiktorni, te ova tema ne prestaje da bude aktuelna. Naime, srčana frekvencija predstavlja parametar adaptacije autonomnog nervnog sistema na fizičku aktivnost, te se i promene njene vrednosti najčešće povezuju sa promenama u simpato-vagalnom balansu. Rezultati naše studije upućuju da heterozigotne sportistkinje imaju najviše vrednosti srčane frekvencije u miru i mogu se objasniti činjenicom da aktivnost *ACE* u plazmi značajno zavisi od ispitivanog polimorfizma (Durmić i sar., 2017). Insercioni polimorfizam, dovodi do smanjenja aktivnosti *ACE* enzima u plazmi, i samim tim ne samo da smanjuje konverziju angiotenzina I u vazokonstriktor, angiotenzin 2, već i smanjuje razgradnju bradikininina, jednog od najznačajnijih vazodilatora u ljudskom organizmu (Boraitai sar., 2010).

Sa druge strane, upravo najniža vrednost srčane frekvence u miru je zabeležena u grupi mešovitih sportova, ali kod sportistkinja sa *ACE II* genotipom. Dakle, uticaj vrste sporta, koji



predstavlja složenu kombinaciju snage i izdržljivosti, sa jedne strane i genotipa, dovodi do jedinstvenih promena u adaptacionim mehanizmima, prikazanim u našoj studiji. Ne treba zaboraviti i na činjenicu da pretenciozni izbor eksperimentalne grupe u našoj studiji, koja se sastojala isključivo od vrhunskih sportista, može dati lažno pozitivne, odnosno negativne rezultate (Tsianos i sar., 2004).

Uticaj *ACE* i *ACTN3* polimorfizma, vrste sporta i njihove međusobne interakcije je pokazao statistički značajan uticaj na vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika. Naime, najveća vrednost ispitivanog parametra je zabeležena u grupi sportova izdržljivosti, ali i kod nosilaca obe nefunkcionalne kopije ispitivanog *ACE* I/D polimorfizma (*ACE* II genotip). Ovo je u saglasnosti sa studijom Hagberga i saradnika koji su ispitivali povezanost parametara kardiovaskularne adaptacije na fizičku aktivnost kod postmenopauzalnih žena, i pokazali da su vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika značajno više kod ispitanica sa *ACE* II genotipom (Hagberg i sar., 2002). Sa druge strane, dobro je poznato da dominantni tip fizičke aktivnosti kakvoj su izloženi sportisti koji se bave sportovima izdržljivosti dovodi do brojnih fizioloških promena koje se ogledaju upravo u izrazitom povećanju funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema, što i rezultati naše studije potvrđuju (Mijailović i sar., 2008).

Takođe, najveća vrednost maksimalne potrošnje kiseonika je zabeležena u grupi sportistkinja sa *ACTN3* RR genotipom. Naš rezultat je u saglasnosti sa podacima iz studije Deschamps i saradnika, koji su pokazali da nosioci obe funkcionalne kopije *ACTN3* gena imaju značajno veće vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika i arterijskog krvnog pritiska. Objašnjenje leži u metaboličkoj osnovi građe i funkcije skeletnih mišića. Naime, skeletni mišići koji imaju veliki procenat brzih mišićnih vlakana, troše više kiseonika, u odnosu na spora mišićna vlakna, bez obzira na njihov veliki oksidativni kapacitet (Deschamps i sar., 2015).

Odgovor arterijskog krvnog pritiska na fizičko opterećenje, kakvom su u našoj studiji bili izloženi sportisti tokom testa opterećenja, je pokazao značajan uticaj ispitivanih polimorfizama, tipa sporta i njihove međusobne interakcije. Sportistkinje iz grupe sportova snage su imale značajno više vrednosti maksimalnog dijastolnog krvnog pritiska, što se fiziološki objašnjava dominantnim tipom fizičke aktivnosti kojoj su izložene. Naime, izometričke mišićne kontrakcije visokog intenziteta, ograničavaju protok krvi u aktivnom mišiću, što dovodi do porasta perifernog otpora i posledičnog opterećenja srca pritiskom. Sa druge strane, ispitanice sa

*ACE* DD genotipom su takođe imale više vrednosti ispitivanog parametra. Naši rezultati se lako mogu objasniti činjenicom da *ACE*, na čiju koncentraciju ispitivani polimorfizam utiče, igra značajnu ulogu u regulaciji arterijskog krvnog pritiska (Patel i sar., 2017). Zbog toga pojedine studije povezuju i *ACE* D alel sa pojavom hipertenzije, pa čak i sa povećanom incidencom akutnog infarkta miokarda i iznane srčane smrti u sedentarnoj populaciji (Gard, 2010).

Rezultati naše studije su pokazali značajan uticaj interakcije genotipa i sredine na EKG parametre koji ukazuju na morfološke adaptivne promene na srcu. Naime, najveća prosečna amplituda S talasa u desnim EKG odvodima (V1 ili V2), koja korelira sa dimenzijama desne komore, kao i zbirna vrednost prosečne amplitude R talasa u levim EKG odvodima (V5 ili V6), odnosno Sokolow-Lyon indeks, visoko značajno su veće kod sportistkinja iz grupe mešovutih sportova, sa *ACE* DD genotipom. Takođe, najveće vrednosti prosečne amplitude S talasa u desnim EKG odvodima su zabeležene kod sportistkinja sa *ACTN3* XX genotipom.

Dobro je poznato da postoji značajna korelacija vrednosti debljine zidova leve komore i Sokolow-Lyon indeksa, čemu u prilog govori i činjenica da su ehokardiografski utvrđene vrednosti debljine zidova leve komore bile najveće upravo kod sportistkinja iz grupe mešovutih sportova sa *ACE* DD genotipom (Schunkert i sar, 1994).

U prilog višim vrednostima Sokolow-Lyon indeksa u grupi mešovutih sportova govori i podatak da je učestalost postojanja EKG kriterijuma za hipertrofiju leve komore veća kod sportista koji se bave intenzivnim aerobnim treninzima, koji čine sastavni deo fizičkih aktivnosti ove grupe sportova, dok se kod sportista sa srednjim intenzitetom aerobnog treninga, kakav srećemo u grupi sportova snage, sreće u značajno manjem procentu (Machado i sar., 2016).

Rezultati naše studije su pokazali da je amplituda T talasa značajno veća kod sportistkinja koje se bave mešovitim sportovima. Sa fiziološkog aspekta, ovaj rezultat se može objasniti činjenicom da su visoki T talasi najčešće posledica rane repolarizacije, i da su, u većini slučajeva, prateći efekat povećane mase leve komore, na šta naši rezultati i ukazuju (Spirito i sar., 1994). Naime, upravo je kod sportistkinja iz grupe mešovutih sportova i zabeležena najveća vrednost indeksa mase leve komore. Sa druge strane, sportistkinje sa *ACE* II genotipom su pokazale značajno veću amplitudu T talasa u poređenju sa nosiocima ostalih genotipova.

Rezultat naše studije koji ukazuje da je najveća amplituda S talasa u desnim odvodima, kao i najveća amplituda T talasa zabeležena kod sportistkinja sa *ACTN3* XX genotipom, jeste

neočekivan. Kako ne postoje literaturni podaci koji specifično povezuju navedene EKG adaptivne promene kod sportista sa ispitivanim polimorfizmom, ovakav rezultat se može objasniti činjenicom da je *ACTN3* protein eksprimiran i van brzih skeletnih mišićnih vlakana. Naime, potencijalno najznačajnija ekspresija je zapažena u glatkim mišićnim ćelijama plućne arterije (Deschamps i sar., 2015). Skorašnja studija sprovedena u našoj laboratoriji je istakla da *ACTN3* XX genotip potencijalno može uticati na vazomotorni odgovor ovog krvnog suda, sa posledičnim promenama u oksigenaciji krvi (Durmić i sar, 2017). Međutim, dugoročni efekat i posledice prethodno pomenutih strukturnih i funkcionalnih promena ostaju predmet budućih istraživanja. Na kraju, ne treba zaboraviti da, uprkos svim prethodno navedenim podacima, ipak senzitivnost EKG-a u detekciji hipertrofije i drugih adaptivnih promena leve komore kreće od 10-50%, pri čemu Sokolow-Lyon indeks ima najveću prediktivnu vrednost (Hancock i sar., 2009).

Ispitivanjem uticaja *ACE* i *ACTN3* polimorfizama, predominantnog tipa fizičke aktivnosti, kao i njihove međusobne interakcije pokazali smo da postoji značajan uticaj interakcije *ACE* genotipa i sporta na veličinu leve pretkomore, kao i na debljinu zidova leve komore. Naime, sportistkinje sa *ACE* DD genotipom su imale značajno veće dimenzije leve pretkomore, kao i značajno veću debljinu zidova leve komore. Sa druge strane, prethodno navedene promene su bile najupečatljivije u grupi sportistkinja koje su se bavile mešovitim sportovima. Takođe, rezultati naše studije upućuju i na značajan uticaj genotipa, kao i interakcije genotipa sa tipom sporta na relativnu debljinu zida leve komore. Ovakav rezultat je u potpunosti očekivan, imajući u vidu činjenicu da prethodno navedeni parametar odslikava specifičnu interakciju debljine zida leve komore i njenog end-dijastolnog dijametra, na koje su u našoj studiji genotip i sport već iskazali jasan uticaj.

Takođe, pokazan je i značajan uticaj *ACE* genotipa i interakcije sa tipom sporta na ejectionu frakciju srca, kao pokazatelja njegove sistolne funkcije. Naime, kod sportistkinja sa bar jednom funkcionalnom kopijom *ACE* gena su zabeležene veće vrednosti ejectione frakcije. Ovakav rezultat se, sa jedne strane, može pripisati poznatoj fiziološkoj ulozi *ACE* u regulaciji arterijskog krvnog pritiska i samim tim i sistolne funkcije srca, ali i činjenicom da je ispitivani *ACE* I/D polimorfizam odgovoran za gotovo 50% varijabilnosti koncentracije *ACE* u plazmi (Patel i sar., 2017). Sa druge strane, ove rezultate treba tumačiti sa oprezom jer većina studija

ističe da bez obzira na sve opisane morfološke adaptivne promene na srcu, kod većine sportista ne dolazi do promene u sistolnoj funkciji srca (Mijailović i sar., 2008).

Na kraju, treba istaći potencijalna ograničenja našeg istraživanja. Naime, dobijene ehokardiografske dimenzije srca kod sportista nisu poređene upotrebom magnetne rezonance. U današnje vreme, magnetna rezonanca srca je našla široku primenu, kao najsavremenija i dominantna metoda za procenu morfološke adaptacije srca kod sportista. Njenom primenom je moguće direktno i precizno očitavanje dimezija srčanih šupljina, kakvo se ne postiže ehokardiografskim pregledom (Gati i sar., 2018). Naime, merenja dobijena ultrazvučnim pregledom srca u velikoj meri zavise ne samo od kvaliteta preseka i dobijene ehokardiografske slike, već i od iskustva ehokardiografiste.

Sa druge strane, dimenzije srca u kontrolnoj grupi, merene posmortalno, dobijene su specijalno prilagođenom obdukcijom tehnikom. Iako je tehnika prilagođena kako bi izmerene dimenzije bile komparabilne, literaturni podaci govore u prilog činjenici da su dimenzije srčanih šupljina i zidova merene posmortalno u proseku 3-5 mm veće u odnosu na zaživotne (Burke i sar., 2011). Stoga, treba uzeti u obzir preciznost postmortalnog merenja srčanih dimenzija, kao i promene u morfološkim karakteristikama svih mišića, pa samim tim i srčanog, koje nastaju kao posledica nespornog razvoja lešnih osobina nakon smrti (primarna mrtvačka mlitavost, a zatim mrtvačka ukočenost), a koje zavise od proteklog postmortalnog intervala.

Kako je našim istraživanjem obuhvaćeno ispitivanje velikog broja parametara koji opisuju različite adaptivne promene kardiovaskularnog sistema na intenzivnu i kontinuiranu fizičku aktivnost, u cilju redukcije podataka i njihove bolje interpretacije urađena je analiza glavnih komponenti (engl. *Principal Component Analysis*). Ova analiza predstavlja statističku analizu redukcije dimenzionalnosti skupa podataka, koji sadrže veliki broj međusobno povezanih promenljivih, tako da bude obuhvaćena što veća količina varijanse podataka. To se postiže izračunavanjem novog skupa nekorelisanih promenljivih, zvanih glavne komponente (engl. *principal component* - PC) tako da prvih nekoliko glavnih komponenti obuhvati najveći deo varijanse sadržane u originalnim promenljivima.

Rezultati PCA analize u našoj studiji su kovarijansne (korelacione) matrice podeljene na šest glavnih komponenti, kojima je opisano oko 70% ukupne varijacije ispitivanih parametara

adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičku aktivnost, pri čemu najveći uticaj ima prva osnovna komponenta, a svaka sledeća manji.

Prvom komponentom je bilo moguće objasniti oko 25% ukupne varijabilnosti. Ona se sastojala iz parametara koji bliže objašnjavaju morfološke adaptacione promene kardiovaskularnog sistema na fizičko opterećenje. Naime, oko ove ose su se grupisale varijable debljine međukomorske pregrade, zadnjeg zida leve komore, end-dijastolnog dijametra leve komore, kao i indeksa mase leve komore. Takođe, imajući u vidu od ranije pokazani uticaj parametara telesne kompozicije na vrednosti prethodno pomenutih parametara, važno je napomenuti da su se oko navedene ose grupisali i pojedini parametri telesne kompozicije - telesna masa i površina tela (Whalley i sar., 2004).

Ovakvo grupisanje parametara formirajući prvu komponentu se može objasniti činjenicom da brojni literaturni podaci ističu da intenzivna i kontinuirana fizička aktivnost, kakvoj su izloženi sportisti iz naše studije dovodi do morfoloških promena na srčanom mišiću, prevashodno na njegovoj levoj polovini. Ovi nalazi koreliraju sa nalazima ostalih istraživača, kada je u pitanju poređenje dimenzija srčanih šupljina između fizički aktivne i sedentarne populacije (Sharma i sar., 2015). Takođe, naši rezultati su u skladu sa podacima iz studija koje ističu da su najizraženije promene end-dijastolnog dijametra leve komore, upravo srazmerne sa najizraženijim adaptacionim promenama u debljini međukomorske pregrade, zadnjeg zida leve komore, kao i sa dilatacijom leve pretkomore (Spirito i sar., 1994). Imajući prethodno navedene činjenice u vidu, grupisanje parametara morfološke adaptacije srčanog mišića na fizičku aktivnost, i formiranje prve komponente, koja upravo i opisuje najveći deo varijabilnosti, bez sumnje se povezuje sa najizraženijim adaptivnim promenama na srcu, zapaženim kod sportista u našoj studiji.

Pokazatelji sistolne funkcije srca (ejekciona frakcija i frakcija skraćanja), kao i vrednosti sistolnog krvnog pritiska u maksimalnom naporu i tokom oporavka su se grupisali oko druge ose kojom je bilo moguće objasniti dodatnih 11% ukupne varijabilnosti ispitivanih parametara. Naime, dobro je poznato da se sistolna funkcija srca tradicionalno opisuje i procenjuje na osnovu navedenih grupisanih parametara. Sa druge strane, rezultati većine studija navode da miokardna kontraktilnost kod sportista ostaje nepromenjena u odnosu na fizički neaktivnu populaciju, uprkos svim morfološkim promenama karakterističnim za sportsko srce (Charfeddine i sar.,

2016). U prilog ovoj činjenici govori ne samo podatak da su vrednosti navedenih parametara u eksperimentalnoj grupi fizički aktivnih ispitanika u našoj studiji u granicama referentnih za opštu populaciju, već i da nije pokazana statistički značajna razlika u vrednostima dobijenih parametara između ispitivanih grupa sportista.

Grupisanje pokazatelja sistolne funkcije srca može se opisati i fenomenom srčanog zamora. Naime, tokom odgovora organizma na maksimalno fizičko opterećenje, dolazi do progresivnog i kontinuiranog porasta srčane frekvence, udarnog volumena i ejeckione frakcije srca. Međutim, u jednom trenutku srčana frekvencija i dalje nastavlja da raste, ali dolazi do pada udarnog volumena, što dovodi do smanjenja sistolne funkcije srca. Uzrok ovoj pojavi leži u redistribuciji krvi u kožu, smanjenju ukupne količine tečnosti u organizmu, ali i srčanom zamoru (Mijailović i sar., 2008). Još je Niemela u svojoj studiji koja je analizirala funkciju srca kod atletičara pre i posle 24-časovne trke pokazao da nakon trke dolazi do smanjenja sistolnog pritiska i frakcionog skraćanja leve komore za gotovo 16%. Takođe, smanjenje frakcije skraćanja je korelisalo sa povećanjem end-sistolnog dijametra leve komore, ali ne i sa smanjenjem end-dijastolnog dijametra, što govori u prilog smanjenju kontraktilnosti srčanog mišića (Niemelä i sar., 1984).

Drugi autori su došli do zaključka da je smanjenje frakcionog skraćanja najveće upravo kod sportista koji su ostvarili najbolje rezultate. Na osnovu ovoga se može reći da je stepen i pojava srčanog zamora srazmerna intenzitetu fizičkog napora i stepenu utreniranosti (Banks i sar., 2010).

Formiranje tri naredne ose, kojima je objašnjeno još po oko 5% ukupne varijabilnosti, omogućeno je na osnovu parametara autonomne adaptacije na fizičku aktivnost. Naime, vrednosti srčane frekvencije u miru, maksimalnom naporu i tokom oporavka, uz vrednosti telesne mase i indeksa telesna mase su se jasno grupisale oko jedne od osa.

Ovakvo grupisanje varijabli može se objasniti činjenicom da intenzivnu i kontinuiranu fizičku aktivnost prate promene i na autonomnom nervnom sistemu. Naime, dobro je poznato da intenzivan trening dovodi do promena u balansu vagalnog tonusa i simpatičke nervne regulacije. Naime, tokom mirovanja, usporenje srčane frekvencije kod sportista, koje nastaje zbog prevage parasimpatičke nervne aktivnosti, ukazuje na veći udarni volume srca, i samim tim, i na veću aerobnu sposobnost. Sa druge strane, tokom treninga, simpatički nervni sistem preuzima

aktivnost, što dovodi do porasta srčane frekvencije. Međutim, kretanje srčane frekvencije tokom fizičkog opterećenja i tokom perioda oporavka zavisi od niza faktora, među kojima je jedan od najznačajnijih upravo vrsta fizičke aktivnosti (Mijailović i sar., 2008).

Rezultati analize glavnih komponenti u našoj studiji su pokazali da dužina PQ intervala, trajanje QRS kompleksa i indeks telesne mase, formiraju još jednu od osa PCA. Takođe, oko 6% ukupne varijabilnosti bilo je moguće objasniti grupisanjem vrednosti maskimalnog dijastolnog krvnog pritiska i dijastolnog krvnog pritiska u oporavku, sa amplitudom R talasa i Sokolow-Lyon indeksom hipertrofije leve komore.

Grupisanje EKG parametara koji formiraju još jednu od glavnih komponenti sprovedene PCA analize kod sportista se takođe može objasniti adaptivnim promenama na srčanom mišiću. Naime, PQ interval, u čijem se sastavu nalazi i QRS kompleks, u fiziološkom smislu podrazumeva depolarizaciju i repolarizaciju komora, tj. njihovu kompletnu kontraktilnu aktivnost. Dužina PQ intervala zavisi pre svega od brzine cirkumferentnog skraćanja mišićnih vlakana leve komore koji se dešavaju tokom njihove električne aktivnosti i, kao i trajanje QRS kompleksa, direktno je povezana sa njenim stepenom hipertrofije (Toufan i sar., 2012).

Povezanost parametara arterijskog krvnog pritiska sa adaptivnim promenama na autonomnom sistemu kod sportista se lako može objasniti osnovnim fiziološkim načelima regulacije arterijskog pritiska u kojima autonomni nervni system čini jednu od najznačajnijih komponenti (McArdle i sar., 2015).

Rezultati naše studije su pokazali da se u sklopu novonastalih glavnih komponenti nalaze i parametri telesne kompozicije - telesna masa i indeks telesne mase. Ovaj podatak se može objasniti činjenicom da visoki zahtevi vrhunskog sporta predstavljaju oblik stresogena za humani organizam (Rønnestad i sar., 2011). Ova hronična stresogena reakcija organizma dovodi do fiziološkog adaptivnog odgovora brojnih sistema (Bouassida i sar., 2010). Kod ljudi, neuroendokrini sistem je naročito izložen hroničnom stresu, i odgovor na ovaj intenzivan i dugotrajan stimulus dovodi do njegove adaptacije (Jürimäe i sar., 2011). Takođe, dobro je poznato da je masno tkivo, kao endokrini organ, koji luči brojne adipokine, koji uključuju hormone, citokine i druge proteine sa specifičnim biološkim funkcijama. veoma važan učesnik u kontroli energetske homeostaze (Galić i sar., 2010).

Važno je istaći da su nizom multifaktorskih analiza varijanse sprovedenim radi ispitivanja interakcija ispitivanih polimorfizama sa uticajem sredinskih faktora (tip sporta) na prethodno opisane glavne komponente, najupečatljiviji rezultati zabeleženi kod ispitanika muškog pola.

Naime, prilikom ispitivanja uticaja ispitivanog *ACE* i *ACTN3* polimorfizma, kao i uticaja vrste sporta, uticaj vrste sporta se pokazao statistički značajan kada su u pitanju vrednosti prve tri novoformirane glavne komponente, dok je uticaj *ACTN3* genotipa pokazao značaj samo na petu glavnu komponentu.

U grupi sportistkinja, rezultati analize glavnih komponenti, su pokazali da postoji značajan uticaj vrste fizičke aktivnosti na vrednosti glavne komponente broj 3, koja na osnovu vrednosti dobijenih skorova grupiše osobine koje opisuju adaptaciju autnomnog nervnog sistema na fizičku aktivnost, dok se uticaj međusobne interakcije ispitivanog *ACTN3* polimorfizma i vrste sporta pokazao kao statistički značajan i na glavnu komponentu broj 4.

Naši rezultati se mogu objasniti činjenicom da su najizraženije adaptivne promene na fizičku aktivnost kod sportista upravo i očekivane kod osoba muškog pola. Sa druge strane, u prilog činjenici da na novoformirane glavne komponente kod žena utiče ne samo sport, već i interakcija vrste fizičke aktivnosti sa ispitivanim polimorfizmima, govore i studije koje ukazuju na polni dimorfizam u efektu ispitivanih gena, što je pogotovo izraženo u polimorfizmu *ACTN3* gena (Clarkson i sar., 2005).

Alternativno objašnjenje za ovakve rezultate može biti i u efektu steroidnih hormona, koji na određeni način mogu da "maskiraju" strukturne efekte *ACTN3* gena. Naime, MacArthur i North su istakli da niža koncentracija testosterona kod žena može uticati na varijaciju parametara adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičku aktivnost, ističući potencijalno veći značaj genetičke predispozicije u ostvarenju vrhunskih rezultata kod sportistkinja u odnosu na sportiste (MacArthur i sar., 2004).



## 6. ZAKLJUČCI

Glavni cilj genetičkih istraživanja u sportu jeste identifikovanje polimorfničkih varijanti koje mogu doprineti ostvarenju boljih takmičarskih rezultata. Naša studija je pokazala da ispitivanje genskih polimorfizama asociiranih sa ostvarenjem vrhunskih rezultata u profesionalnom sportu može dati značajne informacije kod sportista koji se bave različitim tipovima sporta ukazujući na potencijalni benefit, ne samo sportistima, tokom takmičarskog i trenažnog procesa, već i lekarima koji prate dinamiku razvoja adaptivnih promena na njihovom kardiovaskularnom sistemu. Na osnovu postavljenih ciljeva, hipoteza i prezentovanih rezultata mogu se doneti sledeći zaključci:

1. Morfološke (antropometrijske) karakteristike pojedinca u velikoj meri zavise ne samo od vrste sporta, već i sama dugotrajna fizička aktivnost dovodi do promena u antropometrijskim karakteristikama sportiste u odnosu na fizički neaktivnu populaciju, nazvanim “sportska morfološka optimizacija”.
2. Kardiovaskularni sistem, kao centralni medijator u složenoj reakciji organizma na dugotrajnu i intenzivnu fizičku aktivnost, podleže nizu morfoloških, funkcionalnih i elektrofizioloških promena, nazvanim “sportsko srce”. Obim i specifičnost navedenih promena zavise pre svega od tipa fizičke aktivnosti. Sportisti iz mešovite grupe sportova su pokazali najbolju radnu efikasnost srca, koja se ogleda u njegovoj dilataciji (povećanju end-dijastolnog volumena), hipertrofiji (povećanju debljine zidova) i smanjenju srčane frekvencije.
3. Između žena i muškaraca postoje značajne razlike ne samo u veličini i sastavu tela, već i u morfološkim i funkcionalnim karakteristikama kardiovaskularnog sistema.
4. Ispitivanje polimorfizama u *ACE* i *ACTN3* genima pokazala su da postoji značajno različita distribucija genotipova i alela *ACE* I/D i *ACTN3* R577X polimorfizama između analiziranih grupa sportista i kontrolne grupe. Za I alel *ACE* I/D polimorfizma pokazano je da ima favorizujuću ulogu u sportovima izdržljivosti, što se može povezati za smanjenjem serumske

koncentracije ACE kod ovih sportista, i posledičnim smanjenjem svih njegovih fizioloških uloga u adaptaciji kardiovaskularnog sistema na sport. Za R577 alel *ACTN3* polimorfizma pokazano je da ima favorizujuću ulogu u sportovima snage, što se može objasniti većom količinom brzih mišićnih vlakana koju ovi sportisti, posledično, imaju u sastavu svoje skeletne muskulature.

5. Kod sportista, ispitivane genetičke varijante *ACE* i *ACTN3* gena same za sebe, ali i u interakciji sa predominantnim tipom fizičke aktivnosti, nisu značajno asociirane sa ispitivanim adaptacionim promenama kardiovaskularnog sistema. Kod sportistkinja postoji značajan uticaj ne samo genotipa i vrste sporta, već i njihov međusobne interakcije na većinu ispitivanih parametara kardiovaskularne adaptacije.
6. Primenom PCA podeljene kovarijansne (korelacione) matrice na tzv. svojstvene vrednosti (engl. *Eigenvalues*), opisano je oko 70% ukupne varijacije ispitivanih parametara adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičku aktivnost. Pokazano je da kod sportista postoji značajan uticaj sporta na gotovo sve izvedene vrednosti glavnih komponenti, dok kod sportistkinja naši dobijeni rezultati ne ukazuju na postojanje interakcije genskih lokusa asociiranih sa sportskim performansama.

## 7. LITERATURA

1. Abernethy WB, Choo JK, Hutter AM Jr (2003). Echocardiographic characteristics of professional football players. *J Am Coll Cardiol.* 41: 280–4.
2. Alfred T, Ben-Shlomo Y, Cooper R, Hardy R, Cooper C, Deary IJ, et al (2011). ACTN3 genotype, athletic status, and life course physical capability: meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. *Hum Mutat.*32(9):1008-18.
3. Andreoli A, Melchiorri G, Brozzi M, Di Marco A, Volpe SL, Garofano P, et al. (2003). Effect of different sports on body cell mass in highly trained athletes. *Acta Diabetol* 40(1): 122-5.
4. Astrand PO, Rodahl K (1997). *Textbook of work physiology.* 2nd Edition. New York: McGraw-Hill Book Company.
5. Barbier J, Ville N, Kervio G, Walther G, Carré F (2006). Sports-specific features of athlete's heart and their relation to echocardiographic parameters. *Herz.* 31(6):531-43.
6. Banks L, Sasson Z, Busato M, Goodman JM (2010). Impaired left and right ventricular function following prolonged exercise in young athletes: influence of exercise intensity and responses to dobutamine stress. *J Appl Physiol* (1985). 108(1):112-9.
7. Bell W, Colley JP, Evans WD, Darlington SE, Cooper SM (2012). ACTN3 genotypes of Rugby Union players: distribution, power output and body composition. *Ann Hum Biol.* 39(1):19-27.
8. Bernardez-Pereira S, Santos PC, Krieger JE, Mansur AJ, Pereira AC (2014). ACTN3 R577X polymorphism and long-term survival in patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord.*14:90.
9. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z (2010). Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med.* 44(9): 620-30.
10. Boraita A, de la Rosa A, Heras ME, de la Torre AI, Canda A, Rabadán M, et al (2010). Cardiovascular adaptation, functional capacity and Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in elite athletes. *Rev Esp Cardiol.* 63(7):810-9.
11. Bray MS, Hagberg JM, Pérusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C (2009). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc.* 41(1):35-73.

12. Brosnan M, La Gerche A, Kalman J, Lo W, Fallon K, MacIsaac A, Prior D (2014a). Comparison of frequency of significant electrocardiographic abnormalities in endurance versus nonendurance athletes. *Am J Cardiol.* 113(9):1567-73.
13. Brosnan M, La Gerche A, Kalman J, Lo W, Fallon K, MacIsaac A, Prior D (2014b). The Seattle Criteria increase the specificity of preparticipation ECG screening among elite athletes. *Br J Sports Med.* 48(15):1144-50.
14. Burke A, Tavora F (2011). *Practical cardiovascular pathology.* Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, 1st ed.
15. Busquets X, MacFarlane NG, Heine-Suñer D, Morlá M, Torres-Juan L, Iglesias A, Lladó J, Sauleda J, Agustí AG (2007). Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2(3):329-34.
16. Caselli S, Montesanti D, Autore C, Di Paolo FM, Picicchio C, Squeo MR, et al (2015). Patterns of left ventricular longitudinal strain and strain rate in Olympic athletes. *J Am Soc Echocardiogr.* 28(2):245-53.
17. Castanheira J, Valente-Dos-Santos J, Costa D, Martinho D, Fernandes J, Duarte J, et al (2017). Cardiac remodeling indicators in adolescent athletes. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 63(5):427-34.
18. Charfeddine S, Mallek S, Triki F, Hammami R, Abid D, Abid L, Kammoun S (2016). Echocardiographic analysis of the left ventricular function in young athletes: a focus on speckle tracking imaging. *Pan Afr Med J.* 25:171.
19. Charbonneau DE, Hanson ED, Ludlow AT, Delmonico MJ, Hurley BF, Roth SM (2007). ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training. *Med Sci Sports Exerc.* 40:677-8.
20. Cho J, Lee I, Kang H (2017). ACTN3 Gene and Susceptibility to Sarcopenia and Osteoporotic Status in Older Korean Adults. *Biomed Res Int.* 2017:4239648.
21. Chung-Hyun Cho, Jin Seok Woo, Claudio F Perez, Eun Hui Lee (2017). A focus on extracellular Ca<sup>2+</sup> entry into skeletal muscle. *Exp Mol Med.* 49(9): e378.
22. Cieszczyk P, Krupecki K, Maciejewska A, Sawczuk M (2009). The angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in Polish rowers. *Int J Sports Med.* 30(8):624-7.

23. Clarkson PM, Devaney JM, Gordish-Dressman H, Thompson PD, Hubal MJ, Urso M, et al (2005). ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J Appl Physiol* (1985). 99(1):154-63.
24. Coates D, Isaac RE, Cotton J, Siviter R, Williams TA, Shirras A, et al (2000). Functional conservation of the active sites of human and *Drosophila* angiotensin I-converting enzyme. *Biochemistry* 39(30): 8963-9.
25. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G (2003). Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 42(11):1959-63.
26. Cornelissen VA, Fagard RH (2005). Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 46(4):667-75.
27. D'Andrea A, Formisano T, Riegler L, Scarafilo R, America R, Martone F, et al (2017). Acute and Chronic Response to Exercise in Athletes: The "Supernormal Heart". *Adv Exp Med Biol*. 999:21-41.
28. D'Ascenzi F, Solari M, Mazzolai M, Cameli M, Lisi M, Andrei V, et al (2016). Two-dimensional and three-dimensional left ventricular deformation analysis: a study in competitive athletes. *Int J Cardiovasc Imaging*. 32(12):1697-1705.
29. Deschamps CL, Connors KE, Klein MS, Johnsen VL, Shearer J, Vogel HJ, et al (2015). The ACTN3 R577X Polymorphism Is Associated with Cardiometabolic Fitness in Healthy Young Adults. *PLoS One*. 10(6):e0130644.
30. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al (1992). Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 20: 1251-60.
31. Devereux RB (1987). Detection of left ventricular hypertrophy by Mmode echocardiography. Anatomic validation, standardization and comparison to other methods. *Hypertension*. 20:1251-60.
32. Dionísio TJ, Thiengo CR, Brozoski DT, Dionísio EJ, Talamoni GA, Silva RB, Garlet GP, Santos CF, Amaral SL (2017). The influence of genetic polymorphisms on performance and cardiac and hemodynamic parameters among Brazilian soccer players. *Appl Physiol Nutr Metab*. 42(6):596-604.

33. Douglas PS, O'Toole ML, Katz SE, Ginsburg GS, Hiller WD, Laird RH (1997). Left ventricular hypertrophy in athletes. *Am J Cardiol.* 80(10):1384-8.
34. Drezner JA, Ashley E, Baggish AL, et al (2013). Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognising changes suggestive of cardiomyopathy. *Brit J Sports Med.* 47:137-52.
35. Durmić T, Djelić M, Suzić Lazić J, Lazović Popović B, Dekleva M, Soldatovic I, Mazić S (2016). Insights into body composition adaptation: should we reconsider the use of Body Mass Index in some sports? *J Sports Med Phys Fitness.* 56(11):1331-8.
36. Durmic T, Zdravkovic M, Djelic M, Gavrilovic T, Djordjevic Saranovic S, Plavsic J, et al (2017). Polymorphisms in ACE and ACTN3 Genes and Blood Pressure Response to Acute Exercise in Elite Male Athletes from Serbia. *Tohoku J Exp Med.* 243(4):311-20.
37. Eynon N, Alves AJ, Yamin C, Sagiv M, Duarte JA, Oliveira J, Ayalon M, Goldhammer E, Sagiv M, Meckel Y (2009). Is there an ACE ID - ACTN3 R577X polymorphisms interaction that influences sprint performance? *Int J Sports Med.* 30(12):888-91.
38. Fagard R (2003). Athlete's heart. *Heart.* 89:1455–61.
39. Galanti G, Stefani L, Mascherini G, Di Tante V, Toncelli L (2016). Left ventricular remodeling and the athlete's heart, irrespective of quality load training. *Cardiovasc Ultrasound.* 14(1):46.
40. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 316(2): 129-39.
41. Gard PR (2010). Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 1(2):145-57.
42. Gati S, Sharma S, Pennell D (2018). The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Highly Trained Athletes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 11(2 Pt 1):247-59.
43. Gjerdalen GF, Hisdal J, Solberg EE, Andersen TE, Radunovic Z, Steine K (2014). The Scandinavian athlete's heart; echocardiographic characteristics of male professional football players. *Scand J Med Sci Sports.* 24(5):e372-80.
44. Gocentas A, Juozulynas A, Obelenis V, Andziulis A, Landör A (2005). Patterns of cardiovascular and ventilatory response to maximal cardiopulmonary test in elite basketball players. *Medicina (Kaunas).* 41(8):698-704.

45. Gunel T, Gumusoglu E, Hosseini MK, Yilmazyildirim E, Dolekcap I, Aydinli K (2014). Effect of angiotensin I-converting enzyme and  $\alpha$ -actinin-3 gene polymorphisms on sport performance. *Molecular Medicine Reports*. 9:1422-6.
46. Guth LM, Roth SM (2013). Genetic influence on athletic performance. *Curr Opin Pediatr*. 25(6):653-8.
47. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*, 13. izdanje. Medicinska naklada. Zagreb, 2017.
48. Hagberg JM, McCole SD, Brown MD, Ferrell RE, Wilund KR, Huberty A, Douglass LW, Moore GE (2002). ACE insertion/deletion polymorphism and submaximal exercise hemodynamics in postmenopausal women. *J Appl Physiol* (1985). 92(3):1083-8.
49. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, et al (2009). AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 53:992—1002.
50. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F (1991). Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem*. 266(23):15377-83.
51. Huttin O, Selton-Suty C, Venner C, Vilain JB, Rochecongar P, Aliot E (2017). Electrocardiographic patterns and long-term training-induced time changes in 2484 elite football players. *Arch Cardiovasc Dis*. pii: S1875-2136(17)30233-4. [Epub ahead of print].
52. Ilić N. *Fiziologija sporta*. Visoka škola za sport, Beograd 2004.
53. Jakovljević V, Dikić N. *Sportska medicina*. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, 2016.
54. Janikowska G, Żebrowska A, Kochańska-Dziurawicz A, Mazurek U (2017). Differences in echocardiography, blood pressure, stroke volume, maximal power and profile of genes related to cardiac hypertrophy in elite road cyclists. *Adv Clin Exp Med*. 26(6):999-1004.
55. Jürimäe J, Mäestu J, Jürimäe T, Mangus B, von Duvillard SP (2011). Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review. *Metabolism* 60: 335–50.

56. Kim MS, Pinto SM, Getnet D, Nirujogi RS, Manda SS, Chaerkady R, et al (2014) A draft map of the human proteome. *Nature*, 509, 575-581.
57. Kocsis I, Györfly B, Németh E, Vászárhelyi B (2004). Examination of Hardy-Weinberg equilibrium in papers of *Kidney International*: an underused tool. *Kidney Int.* 65(5):1956-8.
58. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 16(3):233-70.
59. Lawless CE, Best TM (2008). Electrocardiograms in athletes: interpretation and diagnostic accuracy. *Med Sci Sports Exerc.* 40(5):787-98.
60. Legaz Arrese A, Serrano Ostáriz E, González Carretero M, Lacambra Blasco I (2005). Echocardiography to measure fitness of elite runners. *J Am Soc Echocardiogr.* 18(5):419-26.
61. Levine BD. Exercise physiology for the clinician. In *exercise&sports cardiology*. Thompson P.D. (ed.). Singapore, McGraw-Hill, 2001, pp 3-30.
62. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet.* 360(9349):1903-13.
63. Lippi G, Longo UG, Maffulli N (2010). Genetics and sports. *Br Med Bull.* 93:27-47.
64. Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G (2009). Physical Activity and All-cause Mortality: An Updated Meta-analysis with Different Intensity Categories. *Int J Sports Med* 56(3): 236-9.
65. Lozovina V, Pavicic L (2004). Anthropometric changes in elite male water polo players: Survey in 1980 and 1995. *Croat Med J* 45(2): 202-5.
66. Ma F Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li M, Gao L (2013). The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 8:e54685.
67. MacArthur DG, North KN (2004). A gene for speed? The evolution and function of alpha-actinin-3. *Bioessays* 26: 786 –95.
68. MacArthur DG, North KN (2007). ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance. *Exerc Sport Sci Rev* 35(1):30-4.



69. Machado Leite S, Freitas J, Campelo M, Maciel MJ (2016). Electrocardiographic evaluation in athletes: 'Normal' changes in the athlete's heart and benefits and disadvantages of screening. *Rev Port Cardiol.* 35(3):169-77.
70. Mäestu J, Eliakim A, Jürimäe J, Valter I, Jürimäe T (2010). Anabolic and catabolic hormones and energy balance of the male bodybuilders during the preparation for the competition. *J Strength Cond Res* 24(4): 1074-81.
71. Maron BJ and Pelliccia A (2006). The Heart of Trained Athletes: Cardiac Remodeling and the Risks of Sports, Including Sudden Death. *Circulation* 2006; 114:1633-4. ;Spodick DH. Left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 47(11):2340.
72. Maron BJ, et al (2007). Recommendations and Considerations Related to Preparticipation Screening for Cardiovascular Abnormalities in Competitive Athletes: 2007 Update - A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: Endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 115:1643-55.
73. Maron BJ et al (2014). Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *Journal of the American College of Cardiology* 63:1636-43.
74. Maron BJ (2015). Historical Perspectives on Sudden Deaths in Young Athletes With Evolution over 35 Years. *Am J Cardiol* 116(9):1461-8.
75. Massidda M, Bachis V, Corrias L, Piras F, Scorcu M, Culigioni C, Masala D, Calò CM (2015). ACTN3 R577X polymorphism is not associated with team sport athletic status in Italians. *Sports Med Open* 1(1):6.
76. Matelot D, Schnell F, Khodor N, Endjah N, Kervio G, Carrault G, Thillaye du Boullay N, Carre F (2016). Does Deep Bradycardia Increase the Risk of Arrhythmias and Syncope in Endurance Athletes? *Int J Sports Med.* 37(10):792-8.
77. Mazic S, Djelic M, Suzic J, Suzic S, Dekleva M, Radovanovic D, Scepanovic L, Starcevic V (2009). Overweight in trained subjects - are we looking at wrong numbers? (Body mass index compared with body fat percentage in estimating overweight in athletes.). *Gen Physiol Biophys* 28: 200-4.
78. Mazić S, Lazović B, Delić M, Lazić JS, Aćimović T, Brkić P (2014). Body composition assessment in athletes: a systematic review. *Med Pregl.* 67(7-8):255-60.

79. McArdle et al. Exercise physiology: Nutrition, Energy and Human Performance. 8th ed, Wolters Kluwer Health, Baltimore, 2015.
80. Milioni F, Zagatto AM, Barbieri RA, Andrade VL, Dos Santos JW, Gobatto CA, et al. (2017) Energy systems contribution in the running-based anaerobic sprint test. *Int. J. Sports Med.*, 38, 226-32.
81. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP (2005). Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol.* 45(8):1364-7.
82. Munhoz TP, Scheibe RS, Schmitt VM (2005). Angiotensin converting enzyme (ACE) DD genotype: relationship with venous thrombosis. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 27 (2): 87-90.
83. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H (1999). Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol* (1985). 87(4):1313-6.
84. Nguyen G (2006). Renin/prorenin receptors. *Kidney Int.* 69(9):1503-6.
85. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN (2008). Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 15(3): 239-46.
86. Norman B, Esbjörnsson M, Rundqvist H, Osterlund T, von Walden F, Tesch PA (2009). Strength, power, fiber types, and mRNA expression in trained men and women with different ACTN3 R577X genotypes. *J Appl Physiol* (1985). 106(3):959-65.
87. North KN, Yang N, Wattanasirichaigoon D, Mills M, Eastal S, Beggs AH (1999). A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat Genet.* 21(4):353-4.
88. Mijailović Z. i saradnici. *Srce i sport*. Zavod za udžbenike, Beograd, 2008.
89. Niemelä KO, Palatsi IJ, Ikäheimo MJ, Takkunen JT, Vuori JJ (1984). Evidence of impaired left ventricular performance after an uninterrupted competitive 24 hour run. *Circulation.* 70(3):350-6.
90. Hadži-Pešić Lj. Efekti fizičkog treninga na kardiovaskularni sistem. *Kardiologija*. Nedeljković S, Kanjuh V, Vukotić M (urednici). 3. izdanje. beograd. D.p. za izdavačko-trgovinsku delatnost i stručno usavršavanje sa p.o., „Beograd“; 2000:2106-11.

91. Kujala UM (2005). Essay: Does training adversely affect long-term health? *Lancet*. 366 Suppl 1: S55-6.
92. Oliva A, Grassi VM, Campuzano O, Brion M, Arena V, Partemi S, Coll M, Pascali VL, Brugada J, Carracedo A, Brugada R (2017). Medico-legal perspectives on sudden cardiac death in young athletes. *Int J Legal Med*. 131(2):393-409.
93. Ożegowska K, Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, Seremak-Mrozikiewicz A, Pawelczyk L (2016). Association between the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and metabolic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Mol Med Rep*. 14(6):5401-7.
94. Papadimitriou ID, Lucia A, Pitsiladis YP, Pushkarev VP, Dyatlov DA, Orekhov EF, et al (2016). ACTN3 R577X and ACE I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. *BMC Genomics*. 17:285
95. Papadimitriou ID, Lockett SJ, Voisin S, Herbert AJ, Garton F, Houweling PJ, et al (2018). No association between ACTN3 R577X and ACE I/D polymorphisms and endurance running times in 698 Caucasian athletes. *BMC Genomics*. 19(1):13.
96. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T (2017). Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*. 94:317-25.
97. Pelliccia A, et al (1991). The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med*. 324:295-301.
98. Pelliccia A, Maron B, Culasso F, Spataro A, Caselli G (1996). Athlete's heart in women. Echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. *JAMA*. 276(3):211-5.
99. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Di Paolo FM, Spataro A, Biffi A et al (2000). Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation*. 102:278 – 284.
100. Pelliccia A, Maron BJ, de Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F (2002). Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*. 105:944 –9.
101. Pelliccia A, Quattrini FM (2015). Clinical significance of J-wave in elite athletes. *J Electrocardiol*. 48(3):385-9.

102. Perrea A, Vlachos IS, Korou LM, Doulamis IP, Exarhopoulou K, Kypraios G, Kalofoutis A, Perrea DN (2014). Comparison of the short-term oxidative stress response in National League basketball and soccer adolescent athletes. *Angiology*. 65(7):624-9.
103. Rønnestad BR, Nygaard H, Raastad T (2011). Physiological elevation of endogenous hormones results in superior strength training adaptation. *Eur J Appl Physiol* 111(9): 2249-59.
104. Roth SM, Walsh S, Liu D, Metter EJ, Ferrucci L, Hurley BF (2008). The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level strength athletes. *Eur J Hum Genet*. 16(3):391-4.
105. Saber-Ayad MM, Nassar YS, Latif IA (2014). Angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphism affects early cardiac response to professional training in young footballers. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 15:236-42.
106. Santoro, A., Alvino, F., Antonelli, G., Caputo, M., Padeletti, M., Lisi, M, Mondillo, S. (2014) Endurance and strength athlete's heart: analysis of myocardial deformation by speckle tracking echocardiography. *J. Cardiovasc. Ultrasound*, 22, 196-204.
107. Santiago C, Ruiz JR, Muniesa CA, González-Freire M, Gómez-Gallego F, Lucia A (2010). Does the polygenic profile determine the potential for becoming a world-class athlete? Insights from the sport of rowing. *Scand J Med Sci Sports*. 20(1):e188-94.
108. Schmied C, Borjesson M (2014). Sudden cardiac death in athletes. *Journal of Internal Medicine* 275:93-103.
109. Sessa F et al (2011). Gene polymorphisms and sport attitude in Italian athletes. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 15:285-90.
110. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Wittteman JCM (2006). ACE polymorphisms. *Circulation Research* 98(9): 1123-33.
111. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA (1994). Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 330(23):1634-8.
112. Sharma S, Maron BJ, Whyte G, Firoozi S, Elliott PM, McKenna WJ et al (2002). Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 40:1431-6.

113. Sharma S, Merghani A, Mont L (2015). Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J.* 36(23):1445–53.
114. Serra-Grima R1, Puig T, Doñate M, Gich I, Ramon J (2008). Long-term follow-up of bradycardia in elite athletes. *Int J Sports Med* 29(11):934-7.
115. Sosnowski M, Korzeniowska B, Tendera M (2006). Left ventricular mass and hypertrophy assessment by means of the QRS complex voltage-independent measurements. *Int J Cardiol.* 106(3): 382-9.
116. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, et al (1994). Morphology of the “athlete’s heart” assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol.* 74:802-6.
117. Thiene G, Corrado D. et al (2016). Sudden Cardiac death in the young and Athletes. *Text Atlas of Pathology and Clinical Correlates.* Springer, Milan, 2016.
118. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F (1992). Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma levels. *Am J Hum Genet.* 51:197-205.
119. Tobina T, Michishita R, Yamasawa F, Zhang B, Sasaki H, Tanaka H, Saku K, Kiyonaga A (2010). Association between the angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endurance running speed in Japanese runners. *J Physiol Sci.* 60(5):325-30.
120. Toufan M, Kazemi B, Akbarzadeh F, Ataei A, Khalili M (2012). Assessment of electrocardiography, echocardiography, and heart rate variability in dynamic and static type athletes. *Int J Gen Med.* 5: 655–60.
121. Tsianos G, Sanders J, Dhamrait S, Humphries S, Grant S, Montgomery H (2004). The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming. *Eur J Appl Physiol.* 92(3):360-2.
122. Wang JG, Staessen JA (2000). Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eur J Pharmacol.* 410(2-3):289-302.
123. Wasfy MM, Weiner RB, Wang F, Berkstresser B, Lewis GD, DeLuca JR, Hutter AM, Picard MH, Baggish AL (2015). Endurance Exercise-Induced Cardiac Remodeling: Not All Sports Are Created Equal. *J Am Soc Echocardiogr.* 28(12):1434-40.
124. Weiner RB, DeLuca JR, Wang F, Lin J, Wasfy MM, Berkstresser B, Stöhr E, Shave R, Lewis GD, Hutter AM Jr, Picard MH, Baggish AL (2015). Exercise-Induced Left Ventricular

- Remodeling Among Competitive Athletes: A Phasic Phenomenon. *Circ Cardiovasc Imaging*. 8(12).
125. Weyerstraß J, Stewart K, Wesselius A, Zeegers M (2018). Nine genetic polymorphisms associated with power athlete status - A Meta-Analysis. *J Sci Med Sport*. 21(2):213-20.
  126. Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, Oxenham HC, Walsh HJ, Reid IR, Baldi JC (2004). Association of fat-free mass and training status with left ventricular size and mass in endurance-trained athletes. *J Am Coll Cardiol*. 44(4):892-6.
  127. Woods DR, Humphries SE, Montgomery HE (2003). The ACE I/D polymorphism and human physical performance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 11:416-20.
  128. Wu J, Stork TL, Perron AD, et al (2006). The athlete's electrocardiogram. *Am J Emerg Med*. 24(1):77-86.
  129. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Eastal S, North K (2003). ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet*. 73(3):627-31.
  130. Yang N, Garton F, North K (2009). Alpha-actinin-3 and performance. *Med Sport Sci*. 54:88–101.
  131. Veljković S i sar. *Sudska medicina-udžbenik za studente medicine*. Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, 2009.
  132. Vincent B, De Bock K, Ramaekers M, Van den Eede E, Van Leemputte M, Hespel P, Thomis MA (2007). ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution. *Physiol Genomics*. 32(1):58-63.
  133. Zdravkovic M, Milovanovic B, Hinic S, Soldatovic I, Durmic T, Koracevic G, Prijic S, Markovic O, Filipovic B, Lovic D (2017). Correlation between ECG changes and early left ventricular remodeling in preadolescent footballers. *Physiol Int*. 104(1):42-51.
  134. Zhang B, Tanaka H, Shono N, Miura S, Kiyonaga A, Shindo M, Saku K (2003). The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin Genet*. 63:139–44.

## Skraćenice:

ACE - angiotenzin konvertujući enzim

ACTN3 -  $\alpha$ -aktinin 3

AHA – engl. *American Heart Association*

AMP - adenozin monofosfat

BF% - procenat telesnih masti

BSA – telesna površina, eng. *body surface area*

CCC – engl. *Council on Clinical Cardiology*

CEPR – engl. *Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention*

EDDLK – end-dijastolna dimenzija leve komore

EDHF - endotelijum hiperpolarizacioni faktor

EF – ejekciona frakcija

EG- grupa sportova izdržljivosti, eng. *Endurance Group*

EKG – elektrokardiogram

ESDLK - end-sistolna dimenzija leve komore

EXP - grupa fizički aktivnih ispitanika, eksperimentalna grupa

FS - frakcija skraćenja

HCMP – hipertrofična kardiomiopatija

HGVS – engl. *Human Gene Variants Society*

HLK – hipertrofija leve komore

HR - srčana frekvencija

HRM – topljenje visoke rezolucije, engl. *High Resolution Melting*

HRR - rezerva srčane frekvencije

HWE - Hardy Vajnbergova proporcija, engl. *Hardy-Weinberg Equilibrium*

IBP - Internacionalni biološki program

IVS - debljina interventrikularnog septuma u dijastoli

KG - kontrolna grupa

KVS – kardiovaskularni sistem

LQTS – sindrom produženog QT intervala

LVM – masa leve komore  
LVMI - indeks mase leve komore  
MET – metabolički ekvivalent kiseonika  
MG - grupa mešovutih sportova, eng. *Mixed Group*  
NO – azot oksid  
PG - grupa sportova snage, eng. *Power Group*  
PG I<sub>2</sub> - prostaglandin I<sub>2</sub>  
PRR – prorenin receptor  
RAS – renin angiotenzin sistem  
RER - respiracijski koeficijent  
RNK – ribonukleinska kiselina  
RWT - relativna debljina zida leve komore  
SVES – supraventrikularne ekstrasistole  
TA - arterijski krvni pritisak  
TM – telesna masa  
TV – telesna visina  
WPW sindrom – engl. *Wolf-Parkinson-White* sindrom  
VES – ventrikularne ekstrasistole  
VO<sub>2</sub> max – maksimalna potrošnja kiseonika  
ZSMS - Zavod za sport i medicinu sporta Republike Srbije  
ZZ – debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli



## **BIOGRAFIJA AUTORA**

Durmić dr Tijana rođena je 16. maja 1987. godine u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 2006. godine, a diplomirala je 2012. godine sa srednjom ocenom 9,74. 2009. i 2010. godine dobila je Nagradu Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu za najboljeg studenta četvrte i pete godine studija na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Na Institutu za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu zaposlila se kao saradnik u nastavi 2014. godine. Poslediplomske doktorske akademske studije iz Fizioloških nauka upisala je odmah po završetku fakulteta 2012/2013. godine. Saradnik je na projektu na Medicinskom fakultetu u Beogradu finansiranom od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Vlade Republike Srbije (2013-2018): „Akutni koronarni sindrom: istraživanje vulnerabilnosti (plaka, krvi i miokarda), optimalno lečenje i određivanje prognostičkih faktora“ rukovodilac prof. dr Miodrag Ostojić. U zvanje asistenta za užu naučnu oblast Sudska medicina izabrana je 2016. godine.

Dr Tijana Durmić je još kao student pokazivala izuzetno interesovanje i talenat za naučnoistraživački rad. 2010. i 2011. godine dobila je Nagradu za najbolje prezentovan rad na Kongresu studenata biomedicinskih nauka Srbije sa internacionalnim učešćem. Takođe, dr Tijana Durmić je dobitnik nagrade za najbolji naučnoistraživački rad mladih (FIMS-Aspetar Young Investigator Award) iz oblasti svoje doktorske disertacije na 34. Svetskom kongresu sportske medicine održanom u Sloveniji 2016. godine. Autor je i koautor u 57 stručnih radova i publikacija, od kojih je 21 objavljeno u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka. Član je Lekarske komore Srbije i Srpskog lekarskog društva.

## **PRILOZI**

### **PRILOG 1. Sportskomedicinski formular**



**ЗАВОД ЗА СПОРТ И МЕДИЦИНУ СПОРТА  
РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ**

Кнеза Вишеслава 72, 11030 Београд; тел/факс: 3545-585; 3555-288  
Одељење Ташмајдан: Београдска 71; тел: 3245-115  
e-mail: [rzsz@rzsport.gov.rs](mailto:rzsz@rzsport.gov.rs); web: [www.rzsport.gov.rs](http://www.rzsport.gov.rs)



**ЛИЧНИ ПОДАЦИ, СПОРТСКА И МЕДИЦИНСКА АНАМНЕЗА**

**Лични подаци**

Име (име родитеља) презиме											<b>М</b> <b>Ж</b>									
Датум рођења			ЈМБГ																	
Адреса			Град																	
E-mail			Телефон																	
Филијала РФЗО			ЛБО																	
Занимање			Радно место/ школа																	

**Спортска активност**

Спортска организација / клуб				
Национални грански спортски савез				
Спортска грана				
Категорија				
Спортска дисциплина				
Позиција у тиму				
Тренер				
Број такмичења / утакмица у претходној години?	до 10	10-20	20-30	више од 30
Да ли се такмичите ван своје узрастне категорије?	Да - Не			
Наведите свој најбољи спортски успех				
Да ли сте тренутно члан Националне селекције?	Да - Не			
Које године сте почели да тренирате?				
Колико сати недељно тренирате?				
У којој сте фази такмичарског циклуса?	пауза	припреме	такмичење	
Да ли сте упознати са законским прописима о коришћењу забрањених супстанци у сврху постизања боље спортске форме и резултата ?	Да - Не			



## ЗАВОД ЗА СПОРТ И МЕДИЦИНУ СПОРТА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ

Кнеза Вишеслава 72, 11030 Београд; тел/факс: 3545-585; 3555-288  
Одељење Ташмајдан: Београдска 71; тел: 3245-115  
e-mail: [rzsport.gov.rs](mailto:rzsport.gov.rs); web: [www.rzsport.gov.rs](http://www.rzsport.gov.rs)



### Медицинска анамнеза спортисте

(уколико на неко питање одговорите са ДА, дајте додатне информације у табели на крају упитника)

	Питање	ДА	НЕ
1	Да ли сте имали неко обољење или повреду од последњег лекарског прегледа обављеног ради утврђивања здравствене способности?		
2	Да ли сте тренутно болесни или имате неки медицински проблем?		
3	Да ли сте из било ког медицинског разлога престајали са спортским активностима на више од месец дана?		
4	Да ли Вам је лекар икада забранио или ограничио бављење физичким активностима? (подвући)		
5	Да ли редовно или дуже време узимате неки лек?		
6	Да ли тренутно узимате неки лек (таблете, капсуле, инјекције, креме, масти, средства за инхалирање...)? (заокружити)		
7	Да ли сте имали срчаних проблема, бол у грудима, лупање или прескакање срца у миру, током или након физичке активности? (заокружити)		
8	Да ли сте имали или имате повишени крвни притисак?		
9	Да ли Вам је икада речено да имате шум на срцу?		
10	Да ли сте прележали дечје заразне болести (богиње, заушке и др.)?		
11	Да ли сте боловали од миокардитиса, инфективне моноклеозе, жутице, менингитиса, неке друге болести? (заокружити, навести болест) .....		
12	Да ли током физичке активности имате проблеме са органима за дисање (кашаљ, искашљавање, отежано дисање, бол у грудима)? (заокружити)		
13	Да ли имате астму?		
14	Да ли сте икада имали прелом кости?		
15	Да ли сте имали тежу повреду мишића?		
16	Да ли сте икада имали тежу повреду неког зглоба (угануће, ишчашење, прелом)? (заокружити)		
17	Да ли сте икада имали тежу повреду неког лигамента или тетиве?		
18	Да ли имате честе или јаке главобоље?		
19	Да ли сте икада изгубили свест?		
20	Да ли сте икада имали потрес мозга?		
21	Да ли сте икада имали епилептични напад?		
22	Да ли сте икада имали осећај укочености или непријатности (жарење, пецање, бол) дуж руке, у шаци, дуж ноге, у стопалу? (заокружити)		
23	Да ли имате проблема са видом (коригован вид, астигматизам, страбизам, друго) (заокружити)		
24	Да ли имате проблема са слухом?		
25	Да ли често имате проблема са органима за варење (мучнина, гађење, повраћање, затвор, пролив, друго)? (заокружити)		
26	Да ли сте икада имали повишен ниво шећера у крви?		
27	Да ли сте икада имали повишен ниво масноћа у крви (холестерол, ХДЛ, ЛДЛ, триглицериде)?		
28	Да ли имате проблема са мокрењем?		
29	Да ли имате инфекцију коже или друге медицински значајне промене на кожи (акне, псоријаза, гљивичне болести, друго)? (заокружити)		
30	Да ли сте алергични на полен, гриње, кућну прашину, лекове, намирнице, убод инсеката или друго? (заокружити)		
31	Да ли сте икада лечени у болници?		
32	Да ли сте икада оперисани?		
33	Да ли сте икада имали вртоглавицу током или након физичке активности?		
34	Да ли патите од несанице?		
35	Да ли осећате да сте под стресом?		
36	Да ли поседујете евиденцију о вакцинацији?		
37	Да ли сте вакцинисани (хепатитис А, хепатитис Б, тетанус, друго)? (заокружити)		
38	Која је Ваша крвна група и Rh фактор? (уписати у рубрику)		
39	Да ли желите да имате телесну масу мању или већу од тренутне? (заокружити)		



## ЗАВОД ЗА СПОРТ И МЕДИЦИНУ СПОРТА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ

Кнеза Вишеслава 72, 11030 Београд; тел/факс: 3545-585; 3555-288  
Одељење Ташмајдан: Београдска 71; тел: 3245-115  
e-mail: [rzsz@rzsport.gov.rs](mailto:rzsz@rzsport.gov.rs); web: [www.rzsport.gov.rs](http://www.rzsport.gov.rs)



40	Да ли редовно морате да губите на телесној маси да бисте се такмичили у својој категорији?		
41	Да ли користите додатке исхрани (витамини, минерали...)?		
42	Да ли сте икада користили суплементе у циљу добијања или губитка телесне масе, побољшања физичке способности или бржег опоравка? (заокружити)		
43	Да ли у сврху лечења користите неко средство из Листе забрањених средстава (ТУЕ - изузеће ради примене у терапијске сврхе)?		
44	Да ли често конзумирате алкохол?		
45	Да ли пушите (цигарете, цигаре, лулу)?		

### Питања за особе женског пола

		ДА	НЕ
46	Да ли имате менструацију? (ако је одговор НЕ, на остала питања не одговарати)		
47	Наведите старост у тренутку прве менструације		
48	Да ли су Вам менструални циклуси редовни?		
49	Који је период између два циклуса?		
50	Када Вам је почео последњи месечни циклус?		
51	Да ли су Вам менструације болне и обимне? (заокружити)		
52	Колико сте циклуса имали у претходној години?		
53	Колики период је био најдужи између два циклуса?		
54	Да ли тренирате за време циклуса?		
55	Одлазите ли редовно на гинеколошки преглед?		

### Породична анамнеза спортисте

(од значаја су подаци о браћи, сестрама, родитељима, дедама и бабама, стричевима, ујацима и теткама)

	Питање	ДА	НЕ
56	Да ли Вам је неки члан породице преминуо изненада од срчаног обољења пре навршене 50. године живота?		
57	Да ли Вам неки члан породице болује или је преминуо од: неког срчаног обољења, можданог удара, повишеног крвног притиска, болести крви, проблема са крвним судовима, алергије, астме, проблема са бубрезима, хроничних проблема са зглобовима и мишићима, шећерне болести, хормоналних болести, малигног обољења (рак)? (заокружити)		
58	Навести друге болести од којих болују чланови породице а нису побројане:		

Детаљније објасните питања на које сте одговорили са ДА

Питање број:	Појашњење



**ЗАВОД ЗА СПОРТ И МЕДИЦИНУ СПОРТА  
РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ**

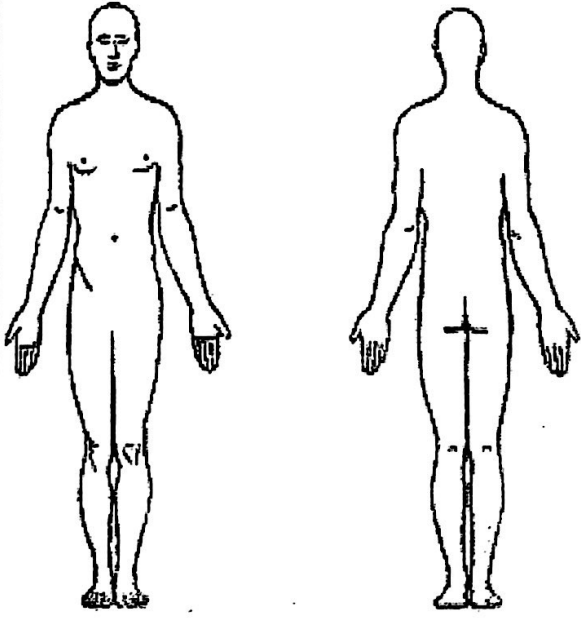
Кнеза Вишеслава 72, 11030 Београд; тел/факс: 3545-585; 3555-288

Одељење Ташмајдан: Београдска 71; тел: 3245-115

e-mail: [rzsr@rzsport.gov.rs](mailto:rzsr@rzsport.gov.rs); web: [www.rzsport.gov.rs](http://www.rzsport.gov.rs)



**Садашње спортске повреде**

Да ли тренутно имате неко болно стање или спортску повреду?		ДА	НЕ
Уколико сте одговорили са <b>ДА</b> , означите одговарајућим симболом место и врсту бола на датој слици:			
оштар бол: X	туп бол: Å	упални бол: #	утрнулост: V
		Оцените осећај бола на скали испод (заокружите): без бола - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - најјачи бол	
		Када је наступила садашња повреда?	
		Начин повређивања (детаљније опишите):	
		Да ли сте ову или сличну повреду имали раније? ДА НЕ	
Уколико сте одговорили са <b>ДА</b> , опишите детаљније:			
Која дијагностичка процедура је примењена? (заокружите) рендген, скенер, магнетна резонанца, ултразвук, изокинетички тест, Biofeedback, ЕМГ, _____			
Наведите који Вас је специјалиста прегледао?			
Који терапијски третман је примењен за наведену повреду? (заокружите) струје, ласер, магнет, вакуум, ултразвук, TENS, хладне апликације, топле апликације, масажа, тракције, акупресура, акупунктура, вежбе јачања, кондиционе вежбе, кинезитерапија, _____			
Да ли сте узимали неки лек / инјекције за наведену повреду?		ДА	НЕ
Уколико сте одговорили са <b>ДА</b> , опишите детаљније - који лек / инјекција, која доза, број доза, трајање примене			
Друге информације од значаја:			

**Овим потврђујем да су моји одговори на постављена питања свеобухватни и тачни.**

Датум

Потпис спортисте/родитеља/старатеља

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: др Тијана Дурмић

Број индекса: FN-04/12

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

“Клинички и судскомедицински значај анализе повезаности полиморфизама ACE и ACTN3 гена са параметрима срчане морфологије и функције након дуготрајног и интензивног оптерећења кардиоваскуларног система“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 01. марта 2018. године

Handwritten signature of Tijana Durmic in black ink, written over a horizontal line.

Прилог 3.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: др Тијана Дурмић

Број индекса: FN-04/12

Студијски програм: Физиолошке науке

Наслов рада "Клинички и судскомедицински значај анализе повезаности полиморфизама ACE и ACTN3 гена са параметрима срчане морфологије и функције након дуготрајног и интензивног оптерећења кардиоваскуларног система"

Ментори: проф. др Оливер Стојковић, проф. др Зоран Михаиовић, асист. др Марија Здравковић

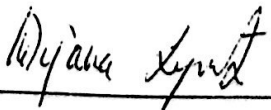
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 01. марта 2018. године

  
\_\_\_\_\_



## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

“Клинички и судскомедицински значај анализе повезаности полиморфизама ACE и ACTN3 гена са параметрима срчане морфологије и функције након дуготрајног и интензивног оптерећења кардиоваскуларног система“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

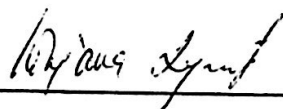
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 01. марта 2018. године



---