



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

ФАКУЛТЕТ СПОРТА И ФИЗИЧКОГ ВАСПИТАЊА

**ПОВЕЗАНОСТ ГОЈАЗНОСТИ СА ИНДИКАТОРИМА  
АУТОНОМНЕ ДИСРЕГУЛАЦИЈЕ НАКОН МАКСИМАЛНОГ  
ТЕСТА ОПТЕРЕЋЕЊА КОД ДЕЦЕ И ОДРАСЛИХ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор:

Проф. др Сергеј Остојић

Кандидат:

Татјана Јездимировић

Нови Сад, 2018. година

## образац 5а

## УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

## ФАКУЛТЕТ СПОРТА И ФИЗИЧКОГ ВАСПИТАЊА

## KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Tatjana Jezdimirović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	prof.dr Sergej Ostojić, redovni profesor
Naslov rada: NR	Povezanost gojznosi sa indikatorima autonomne disregulacije nakon maksimalnog testa opterećenja kod dece i odraslih
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2018.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Lovćenska 16

Fizički opis rada: FO	(10 poglavlja / 61 stranice / 1 slike / 3 grafikona / 5 tabela / 1 šema)
Naučna oblast: NO	Fizičko vaspitanje i sport
Naučna disciplina: ND	Osnovne naučne discipline u sportu i fizičkom vaspitanju
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Telesna kompozicija, gojaznost, autonomni nervni sistem, vežbanje, deca i adolescenti, odrasli, muškarci i žene
UDK	
Čuva se: ČU	Biblioteka Fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja, Univerziteta u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	Predsednik: prof.dr Borislav Obradović / redovni profesor/Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Univerzitet u Novom Sadu član: prof. dr Dušan Ugarković / redovni profesor/ Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Univerzitet u Beogradu član: prof. dr Goran Vasić/ redovni profesor/Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, univerzitet u Novom Sadu

University of Novi Sad  
Faculty of Sport and Physical Education  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral Thesis
Author: AU	Tatjana Jezdimirovic
Mentor: MN	Prof. dr Sergej Ostojic, MD, PhD
Title: TI	The Correlation between Obesity and Autonomic Disregulation Indicators After a Maximal Exercise Test in Children and Adults
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Republic of Serbia
Publication year: PY	2018.
Publisher: PU	Authors reprint
Publication place: PP	Novi Sad

Physical description: PD	10 chapters/ 61 pages/ 1 pictures/ 3 graphs/ 5 tabeles/ 1 shemes)
Scientific field SF	Physical education and sport
Scientific discipline SD	Basic Scientific discipline in Sport and Physical Activity
Subject, Key words SKW	Body composition, obesity, autonomic nervous system, exercise, children and adlolescents, adults, men and women
UC	
Holding data: HD	
Note: N	
Abstract: AB	Page
Accepted on Senate on: AS	
Defended: DE	2018.
Thesis Defend Board: DB	President: prof.dr Borislav Obradović/ Full professor/Faculty of Sport and Physical Education, University of Novi Sad Member: prof. dr Dušan Ugarković/ Full professor/ Faculty of Sport and Physical Education, University of Belgrade Member: prof. dr Goran Vasić/ Associate professor/Faculty of Sport and Physical Education, University of Novi Sad

**САДРЖАЈ**

Резиме .....	VII
Summary.....	IX
Описи скраћеница.....	X
1 УВОД.....	1
2 АУТОНОМНИ НЕРВНИ СИСТЕМ И ЊЕГОВА ДИСРЕГУЛАЦИЈА .....	3
2.1 Индикатори аутономног нервног система .....	5
2.2 Кардијална аутономна регулација током и након вежбања .....	8
3 ГОЈАЗНОСТ.....	11
3.1 Гојазност и аутономни нервни систем .....	13
4 ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА .....	17
5 МЕТОД РАДА .....	18
5.1 Опис и дизајн истраживања.....	18
5.2 Узорак испитаника .....	20
5.3 Узорак мерних инструмената.....	21
5.3.1 Мерни инструменти за процену аутономног нервног система.....	21
5.3.2 Мерни инструменти за процену митохондријалне функције.....	25
5.3.3 Мерни инструменти за процену телесне композиције .....	25
5.3.4 Мерни инструменти за процену максималног оптерећења.....	26
5.4 Методе обраде података .....	26
6 РЕЗУЛТАТИ .....	27
6.1 Студија 1.....	27
6.2 Студија 2.....	29
6.3 Студија 3.....	31
7 ДИСКУСИЈА .....	34
8 ЗАКЉУЧЦИ.....	40
9 ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА ЗА ТЕОРИЈУ И ПРАКСУ.....	41
10 ЛИТЕРАТУРА .....	43
Прилози	

**РЕЗИМЕ**

Индикатори неповољне аутономне контроле су под утицајем неколико физиолошких и патофизиолошких фактора. Поред осталих фактора са којима је повезана, измењена аутономна функција је у блиској вези и са прекомерним накупљањем масног ткива. Међутим, повезаност гојазности и различитих индикатора аутономне контроле је слабо истраживана. *Циљ* овог истраживања био је утврђивање повезаности садржаја масти и различитих индикатора аутономног нервног система након теста максималног оптерећења деце и одраслих. *Узорак* испитаника чинила су укупно 428 учесника подељених у три студије. У првој студији учествовало је 183 здраве деце и адолесцената (старости  $15,2 \pm 2$  година; 131 дечака и 52 девојчице; индекс телесне масе – BMI  $20,6 \pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup>). У другој студији учествовало је 205 одраслих (старости  $28,9 \pm 11$  година; 167 мушкараца и 38 жена; BMI  $24,5 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>). У трећој студији учествовало је 42 испитаника (старости  $36,55 \pm 7,3$  година), подељених у субузорак испитаника прекомерне тежине (N=21; BMI  $30,1 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>; BF  $35,5 \pm 7,2$  %) и субузорак испитаника нормалне тежине (N=21; BMI  $21,7 \pm 2,2$  кг/м<sup>2</sup>; BF  $27,6 \pm 6,6$  %). Целокупан узорак испитаника подвргнут је тесту максималног оптерећења при чему су се пратили различити индикатори аутономне контроле у миру, током и након теста оптерећења. Иако у прве две студије није утврђена статистички значајна повезаност процента телесне масти и срчане фреквенце у првом минуту опоравка (HR<sub>rec</sub>) (код деце и адолесцената  $p=0,07$  и одраслих  $p=0,08$ ), уочена је негативна корелација између процента масти и кардиореспираторне издржљивости ( $r=-0,52$ ;  $p=0,00$ ) код одраслих. Хијерарском регресионом анализом утврђено је да целокупан модел предиктора слабо објашњава HR<sub>rec</sub> и износи 15% односно 27% на узорку деце и адолесцената и одраслих, редом. Парцијално, пол и године су најснажнији предиктори HR<sub>rec</sub> на узорку деце и адолесцената, док је код одраслих то максимална потрошња кисеоника. У трећој студији, утврђене су веће вредности у односу спектралне компоненте ниске (LF) и високе (HF) фреквенције (LF/HF индекс) ( $205 \pm 226$  vs.  $96 \pm 43$ ) и крвног притиска у миру ( $p<0,05$ ) код мушкаца и жена са прекомерном телесном тежином. Утврђен је и већи пораст дијастолног крвног притиска током извођења теста континуираног изометријског стиска шаке ( $p<0,01$ ) на истом узорку испитаника. Није утврђена значајна разлика између група у нивоу серумског фибробластног фактора расте 21 (FGF21 у серуму), индикатором

митохондријалне функције. *Закључак:* Изгледа да је садржај телесне масти слабо повезан са падом срчане фреквенце у првом минуту опоравка. Садржај адипозног ткива није значајан предиктор HR<sub>rec</sub>, ни на узорку деце и адолесцената ни на узорку одраслих. Повећана телесна тежина изгледа да изазива прекомерну активност симпатичког нервног система. Ипак, аутономна дисрегулација није повезана са митохондријалном дисфункцијом.



## Summary

The indicators of autonomic control alterations, including excessive fat accumulation, are affected by several physiological and pathophysiological attributes. However, the association between autonomic control and obesity is poorly described so far. The main aim of this cross-sectional study was to determine a relationship between accumulation of body fat and autonomic control indicators obtained after progressive test to volitional fatigue in children and adults. Sample of 428 participants, divided in 3 experiments, were recruited. One hundred eighty-three apparently healthy children and adolescents (age  $15,2 \pm 2$  years; 131 boys and 52 girls; body mass index – BMI  $20,6 \pm 2,6$  kg/m<sup>2</sup>) were recruited for the first experiment. Two hundred five adults (age  $28,9 \pm 11$  years; 167 man and 38 girls; body mass index – BMI  $24,5 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup>) were recruited for the second study, while 42 participants (age  $36,55 \pm 7,3$  years), divided in overweight (n=21; BMI  $30,1 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup>; BF  $35,5 \pm 7,2$  %) and normal -weight (n=21; BMI  $21,7 \pm 2,2$  kg/m<sup>2</sup>; BF  $27,6 \pm 6,6$  %) groups were recruited for the third study. Each participant performed standardized progressive treadmill protocol to volitional fatigue, with various autonomic control parameters monitored before, during and after test procedure. Although there were no significant relationship between body fat and first minute post exercise heart rate (HRrec) in children/adolescents and adults (p=0,07 and p=0,08, respectively), significant relationship (r=-0,52; p=0,00) was established between body fat and cardiorespiratory fitness in adults. Hierarchical multiple regression revealed that whole model explained 15% in children/adolescents and 27% in adults of the variance in HRrec. Partially, gender and age were strongest predictors in children/adolescents, while maximal oxygen uptake was strongest predictor in adults. Third study results revealed higher LF/HF ( $205 \pm 226$  vs.  $96 \pm 43$ ) and resting blood pressure (p<0,05) values in overweight adults. Further, higher rate of diastolic pressure increment during isometric handgrip strength test was evident in overweight adults. Finally, no difference was reported in serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) concentration between groups. Conclusion: It seems that relationship between body fat and heart rate recovery is weak or nonexistent. In addition, body fat percentage is not a good predictor of heart rate recovery in children/adolescents nor in adults. Excess body weight seem to induce increased sympathetic activity. Autonomic disregulation was not related to mitochondrial dysfunction, as expected.

## ОПИСИ СКРАЋЕНИЦА

<b>ANS</b> – eng. Autonomic nervous system; Аутономни нервни систем	<b>HF</b> – Спектрална компонента високих фреквенција
<b>AMA</b> – eng. American Medical Association; Америчка медицинска асоцијација	<b>HR</b> – Срчана фреквенца
<b>BAT</b> – eng. Brown adipose tissue; Браон масно ткиво	<b>HRmax</b> – Максимална срчана фреквенца достигнута на тесту оптерећења
<b>BF</b> – eng. Body fat; Телесна маст у организму	<b>HRrec</b> – eng. Heart rate recovery; Срчана фреквенца у опоравку
<b>BMI</b> – eng. Body mass index; Индекс телесне масе	<b>VO<sub>2</sub>max</b> – Максимална потрошња кисеоника
<b>BPM</b> – eng. Beat per minut; Откуцаја у минути	<b>LF</b> – Спектрална компонента ниских фреквенција
<b>CAD</b> – eng. Cardiovascular autonomic dysfunction; Кардиоваскуларна аутономна дисфункција	<b>MD</b> – Митохондријална дисфункција
<b>CNS</b> – Централни нервни систем	<b>PNS</b> – Парасимпатички нервни систем
<b>CVD</b> – eng. Cardiovascular disease; Кардиоваскуларне болести	<b>R</b> – Релативна влажност ваздуха
<b>CRP</b> – С-реактивни протеин	<b>R-R интервали</b> – Временски размак између узастопних R пикова QRS комплекса
<b>DNK</b> – Дезоксирибонуклеинска киселина	<b>RMSSD</b> – Квадратни корен квадратних разлика узастопних PP интервала
<b>DXA</b> – eng. Dual-energy X-ray absorptiometry; Двоенергетска рентгенска дензиометрија	<b>SNS</b> – Симпатички нервни систем
<b>EKG</b> – електрокардиограм	<b>SDNN</b> – Стандардна девијација нормалних R-R интервала
<b>FGF 21</b> – eng. fibroblast growth factor 21; Фибробластни фактор раста 21	<b>T</b> – Температура
<b>GAS</b> – eng. General Adaptation Syndrome; Општи адаптациони синдром	<b>QRS</b> – Комплекс Q, R и S таласа
	<b>WAT</b> – eng. White adipose tissue; Бело адипозно ткиво
	<b>WHO</b> – eng. World Health Organization; Светска здравствена организација (СЗО)

## 1 УВОД

Аутономни нервни систем има есенцијалну улогу у изазивању физиолошких прилагођавања на акутно повећање енергетских захтева, које може изазвати вежбање. Интерпретација физиолошких одговора током временског периода одмах након вежбања, као аутентичног биолошког феномена, недавно је постала значајна како за клиничку физиологију тако и за спортске науке (Ostojić, 2016). Кардиоваскуларна аутономна активност после вежбања максималним или субмаксималним интензитетом препозната је као добар и користан маркер кардиометаболичке варијабилности како код деце и адолесцената (Ohuchi et al., 2000) тако и код одраслих (Myers et al., 2007; Daanen et al., 2012) и заједно са споријом динамиком рада срца у опоравку представља поуздан показатељ нарушене аутономне контроле (Lin et al., 2008; Simhaee et al., 2013).

Спорији први минут опоравка након вежбања представља индикатор неповољне аутономне контроле, који је под утицајем неколико физиолошких и патофизиолошких фактора (Jouven et al., 2005; Ostojić, 2016). Изгледа да је, поред осталих фактора са којима је повезана, измењена функција аутономног нервног система у блиској вези и са прекомерним накупљањем масног ткива (Grewal & Gupta, 2011; Laguna et al., 2013) и абнормалном срчаном фреквенцом у опоравку (HRrec). Неколико студија указује на то да деца прекомерне тежине и гојазна чешће пате од неравнотеже између симпатичке и парасимпатичке активности (Dangardt et al., 2011; Soares-Miranda et al., 2011). Даље, гојазни адолесценти показали су негативне модификације у аутономној контроли коју карактерише смањена парасимпатичка активност (Hanifah et al., 2013), док су гојазни клинички пацијенти показали нарушен HRrec након вежбања у односу на оне нормалне тежине (Lins et al., 2015).

Идентификовано је и да многи фактори повезани са гојазношћу, утичу на маркере функције аутономне контроле како код здравих тако и код болесних људи (Kral, Paez & Wolfe, 2009; Hillebrand et al., 2015; Rossi et al., 2015, Guarino et al. 2017). Међутим, чини се да је веза између телесне композиције и рефлекса аутономне регулације код здраве деце и одраслих особа до сада слабо описана. Иако су доступни чврсти докази у вези са значајним деловањем масног ткива на аутономну контролу и срчану фреквенцу код здравих одраслих особа (Ostojić, 2016;

Tonello, 2016) као и у клиничкој популацији (Imai et al., 1994; Hägglund et al., 2012), нема студија које су процењивале везу између телесне масноће и аутономне регулације при прилагођавању њихових корелационих модела, пола и старости, како код деце тако и одраслих.

Митохондријална дисфункција (MD) укључена је као узрочна компонента или пратећи елемент различитих аутономних поремећаја, укључујући ортостатску не толеранцију код пацијената који пате од митохондријалне цитопатије (Kanjwal et al., 2010), аутономне дисфункције код епилепсије (Parikh & Gupta, 2013) или CAD код дијабетичара са мутацијама митохондријалне дезоксирибонуклеинске киселине (DNK) (Ueno & Shiotani, 1999; Momiyama et al., 2002). Она игра и главну улогу у патогенези могућих поремећаја метаболизма, укључујући метаболички синдром, дијабетес и гојазност (Bournat & Brown, 2010). Из горе наведених разлога, главни циљ овог истраживања је утврђивање повезаности садржаја масти и различитих индикатора аутономног нервног система након теста максималног оптерећења код деце и одраслих.

## 2 АУТОНОМНИ НЕРВНИ СИСТЕМ И ЊЕГОВА ДИСРЕГУЛАЦИЈА

Аутономни нервни систем (ANS) сматра се моторним делом периферног нервног система, који контролише и модулира функције унутрашњих органа без утицаја наше воље. Своју улогу ANS остварује помоћу симпатичког (SNS) и парасимпатичког (PNS) нервног система. Ефекти ова два система функционишу синергијски, по принципу реципроцитета у стварању координираних одговора. Поред константне активности на базалном нивоу са циљем одржавања хомеостазе, генерална улога симпатичког нервног система јесте да мобилише телесне ресурсе и припреми организам за суочавање са било којом врстом стреса као и одржава функције организма током његовог трајања. Са друге стране парасимпатички систем је специфично одговоран за активности до којих долази када је тело у ситуацији мировања. Дакле, ANS представља важан сегмент централног нервног система (CNS) помоћу ког се одржава хомеостаза у организму током мировања и током изазова наметнутих акутним физиолошким променама, као што је на пример физичка активност. Регулација хомеостазе примарно се остварује путем регулације кардиоваскуларног, метаболичког и терморегулационог система, произведених специфичним променама у активацији вагуса и симпатичког нервног система у срцу, унутрашњим органима и артеријским крвним судовима. ANS контролише и секреторну функцију појединих жлезда са унутрашњим лучењем. Стога, неке од ових функција имају посебан значај за спорт и физичку активност уопште, укључујући и срчану фреквенцу.

Нормална функција аутономног нервног система подразумева хармонично, усклађено деловање симпатикуса и парасимпатикуса. Нарушавањем ове хармоније може доћи и до одређених промена у функционисању ANS која најчешће подразумева преминање симпатичког нервног система над парасимпатичким, што даље узрокује различита физиолошка и патофизиолошка стања. Иако је акутна симпатичка активација пожељна под одређеним околностима, хронична стимулација симпатичког нервног система потенцијално повећава ризике од развоја метаболичког синдрома укључујући и гојазност (Thorp & Schlaich, 2015).

Аутономна дисрегулација може имати импликације везане за симптоматолошке, физичке и психолошке аспекте здравственог статуса, такође

повезана је и са морталитетом (Jouven et al., 2005; Myers et al., 2007). Постоје бројне индикације у различитим органским системима које указују на присуство или одсуство аутономне дисфункције. Аутономна дисфункција може се јавити из три главна узрока: као изоловано оштећење ANS, као код ортостатске хипотензије, где долази до наглог пада крвног притиска због надражаја барорецептора променом положаја тела из лежећег односно седећег у усправан став (Bannister, Sever & Gross, 1977); Настала фармаколошким или неким токсичним агенсима који ометају аутономне рефлексе; Као и она повезана са систематским болестима (Ewing et al., 1978). Поремећаји аутономне регулације описани су код разноврсних обољења као што су дијабетес (Ewing & Clarke, 1982; Pop-Busui et al., 2010), хипертензија (Ali et al., 2016), метаболички синдром (Deniz et al., 2007; Lin et al., 2008), Паркинсонова болест (Wakabayashi & Takahashi, 1997; Barbic et al., 2007), кардиоваскуларне болести (Simhaee et al., 2013), инсулинска резистенција (Hillebrand et al., 2015), хиперинсулинемија (Emdin et al., 2018) и прекомерног накупљања масноћа у организму (Dangardt et al., 2011; Grewal et al., 2011; Baum et al., 2013, Das & Mondal, 2017).

## 2.1. Индикатори аутономног нервног система

Између аутономног нервног система и функције кардиоваскуларног система постоји блиска и истовремено веома комплексна веза. За процену функције аутономног нервног система постоје различити индикатори и тестовне процедуре од којих су најчешће коришћени, неинвазивни маркери аутономне контроле, срчана варијабилност (HRV) и срчана фреквенца у опоравку (HRrec). Са друге стране, једни од најчешће коришћених дијагностичких и прогностичких алата за процену кардиоваскуларне функције јесу тестови максималног и субмаксималног оптерећења. Упркос стандардним процедурама, Тонело и сарадници (Tonello et al., 2016) подржавају и говоре у прилог коришћењу нових или унапређених маркера опоравка након вежбања који могу да дају нове увиде у физиолошке поремећаје који се дешавају у телу током и после вежбања.

Варијабилност срчане фреквенције је користан и поуздан маркер за разумевање активности аутономног нервног система. Одроз је многих физиолошких фактора који модулирају нормалан ритам срца. Заправо, представља моћно средство посматрања интеракције између симпатичног и парасимпатичног нервног система и показује да структура која генерише сигнал није само линеарна, већ укључује и нелинеарне компоненте (Acharya et al. 2006). Праћење срчане варијабилности представља процедуру која подразумева испитивање осцилација које се јављају у QRS комплексу (посебно, R – R интервалима) на електрокардиограму (EKG). Детаљна анализа HRV обухвата три главне компоненте, и то: временски домен, фреквентни (параметарски) домен и нелинеарну анализу. Депресија HRV одражава дисфункцију аутономног нервног система, али је и добар показатељ ризика од изненадне смрти (Liao et al., 2002), док повећане вредности представљају протективни фактор (Bilchick et al., 2002). Широко је прихваћено да код елитних спортиста, а посебно оних који се баве спортовима издржљивости, у миру преовладава парасимпатикус (Martinmaki et al., 2006), што резултира брадикардијом. Сомлев и сар. (Somlev, Uzunova & Pavlova, 2012) указују да параметри срчане варијабилности (стандардна девијација нормалних R-R интервала (SDNN), квадратни корен квадратних разлика узастопних R-R интервала (RMSSD), спектрална компонента високих фреквенција (HF), спектрална компонента ниских фреквенција(LF), индекс LF /HF) корелирају

са нивоом спортске форме код елитних спортиста. Мониторинг одговора срчане варијабилности током и након теста опетерећења, такође може пружити користан увид у аутономну реактивност на стрес. Тако на пример, вредности HRV током субмаксималног (D'Agosto et al., 2014) или максималног (Boullosa et al., 2012) оптерећења изазваног вежбањем могу имати улогу у предвиђању аеробних способности особе. Слично томе, Стенли и сарадници (Stanley, Peake & Buchheit, 2013) у својој квантитативној анализи HRV у опоравку након аеробног вежбања откривају да су појединци са већом аеробном способношћу отпорнији на стрес изазван вежбањем различитог интензитета и трајања.

Други најчешће праћени индикатор аутономне контроле је срчана фреквенца у опоравку. Иако је HRrec најчешће дефинисана као брзина којом срчана фреквенца опада након вежбања максималним или субмаксималним интензитетом (Shetler et al., 2001; Lamberts et al., 2009), постоје разноликости и код њене квантификације. Тако један број студија укључују апсолутне вредности срчане фреквенце у опоравку (Yamamoto et al., 2001; Sugawara et al., 2001), док већина студија HRrec представља као апсолутну разлику између постигнуте срчане фреквенце по завршетку вежбања и срчане фреквенце забележене након првог или другог минута опоравка (Buchheit & Gindre, 2006; Antelmi et al., 2008). Поузданост ових вредности може да варира у односу на дужину опоравка која се мери и начина квантификовања срчане фреквенце (Bosquet, Gamelin & Berthoin, 2008). Аутори такође наводе да иако умерено поуздане, апсолутним вредностима срчане фреквенце треба дати предност за описивање кинетике опоравка након вежбања максималним и субмаксималним интензитетом. Такође, Буше и сарадници (Buchheit et al., 2007) сугеришу да се краткорочни индекси, као што су срчана фреквенција након тридесет секунди (HRrec<sub>30s</sub>) и након једног минута (HRrec<sub>1min</sub>) могу сматрати маркерима срчаног парасимпатичког тонууса код људи. Методе које се користе за одређивање срчане фреквенце у опоравку значајно се разликују од једне до друге студије. Параметри који су најчешће подложни варијабилности између различитих протокола подразумевају режим опоравка (Barak et al., 2011) који може бити активан (Nishime et al. 2000) или знатно чешће пасиван (Dangardt et al., 2011; Simhaee et al., 2013; Baum et al., 2013); интензитета оптерећења, који се крећу од субмаксималних (Cole et al., 2000) до максималних оптерећења (Ostojić, Stojanovic & Calleja-Gonzalez, 2011; Okutucu et al., 2011); време трајања опоравка које се мери и које подразумева углавном један до два минута (Lamberts et al., 2009;



Lins et al., 2015), краће од минута (Ostojić et al., 2010; Ostojić & Calleja-Gonzalez, 2010, Ostojić et al., 2014; van de Vegte et al., 2018), али и више минута (Hanifah et al., 2013).

Један део истраживача пажњу је посветио и томе да је најчешћа и најистакнутија клиничка карактеристика аутономне дисфункције заправо ортостатска хипотензија. Протеклих деценија је посебно наглашен значај поремећаја аутономне регулације болести циркулаторног система. Међутим, клинички симптоми ових поремећаја су често некарактеристични, па је неопходно познавати и друге методе процене функције аутономног нервног система, које се примењују како у клиничкој пракси, тако и у научним студијама. Из тог разлога су у истраживању коришћене и друге методе и тестовне процедуре за процену аутономне контроле као што су ортостатска толеранција, одговор ANS на ментални стрес, као и на континуирану изометријску провокацију.

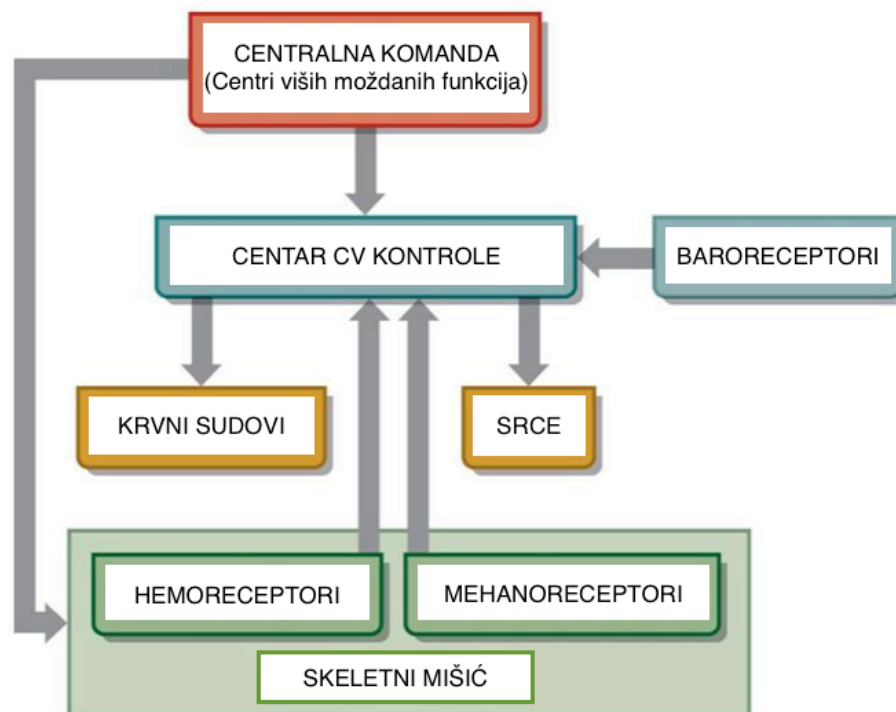
## 2.2. Кардијална аутономна регулација током и након вежбања

Аутономни нервни систем има кључну улогу у процесима адаптације организма на различите стресоре. При стресу као што је физичка активност односно вежбање организам активира симпатички нервни систем и сложен низ физиолошких активности и интеракција хипоталамуса, хипофизе и надбубрежне жлезде олакшавајући адаптацију (генерални адаптациони синдром, *eng.* General Adaptation Syndrome – GAS) (Selye, 1950). Ова адаптација даље доводи до промена у органским системима при чему срчана активност представља једну од најсензитивнијих и истовремено најлакших за праћење. Међутим, аутономна кардиоваскуларна контрола није једноставна доминација симпатичке и парасимпатичке активације, већ обухвата комплексну међузависност различитих фактора који могу утицати на варијабилност и бити одговорни за свеукупну сложеност срчаног сигнала (Taralov, Terziyski & Kostianev, 2015).

Током вежбања долази до значајних кардиоваскуларних адаптација како би се задовољили повећани метаболички и терморегулациони захтеви условљени активношћу мишића и већом прокрвљености, уз одржавање крвног притиска и одговарајуће перфузије других органа (Michael, Graham & Davis, 2017). До регулације долази унутрашњом ауторегулацијом срчане пумпе (тзв. Франк-Старлингов закон) и симпатичном активацијом и парасимпатичком деактивацијом, која повећава срчану фреквенцију и силу којом се контрахује лева срчана комора (Nikolić & Vinokić, 2003).

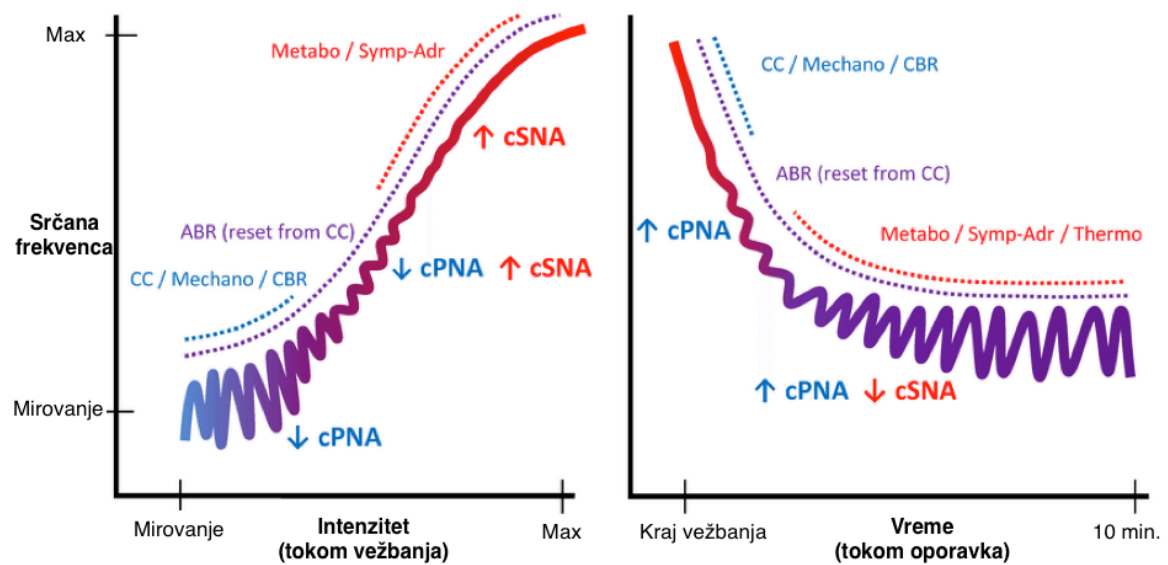
ANS регулише иницијално повећање срчане фреквенце након започињања физичке активности као и пад срчане фреквенце до које долази одмах након престанка те активности. Иницијално повећање срчане фреквенце након почетка физичке активности повезано је са повећањем симпатичке и смањењем парасимпатичке активности. Супротно томе, период опоравка карактерише усклађена реактивација парасимпатикуса и смањење активности симпатикуса. Нагли пад срчане фреквенце, одмах након вежбања, представља сложену интеракцију различитих унутрашњих, нервних, и хормонских фактора (Kizilbash et al., 2006) и може се утврдити са неколико различитих метода.

Током вежбања долази до повећања проток крви до мишића, да би по престанку активности дошло до реактивације парасимпатичког нервног система и инхибиције симпатичких импулса. Дужи низ година постоји дебата о томе шта је узрок укључивања кардиоваскуларног систем на почетку вежбања. Једно од објашњења је теорија *Централне команде*, која подразумева паралелну коактивацију моторних и кардиоваскуларних центара мозга. Активација центара виших можданих функција брзо повећава срчану фреквенцу и крвни притисак. Поред централне команде, кардиоваскуларни одговор на вежбање модификује се од стране механорецептора, хеморецептора и барорецептора. Барорецептори су осетљиви на растезање и шаљу информацију о крвном притиску назад у центар кардиоваскуларне контроле. Сигнали са периферије шаљу се путем стимулације механорецептора који су сензитивни на истезање скелетних мишића и путем хеморецептора који су осетљиви на повећање нивоа специфичних метаболита унутар мишића. Повратне информације о крвном притиску и локалном мишићном окружењу помажу у фином подешавању и прилагођавању кардиоваскуларног одговора (Kenney, Wilmore & Costil, 2015).



Шема 1. Кардиоваскуларна контрола током вежбања – преузето од Kenney, Wilmore & Costil, 2015.

Након престанка вежбања, горепоменути процеси који утичу на пораст срчане фреквенце учествоваће и у његовом паду. Који механизми ће утицати на регулацију кардиоваскуларног система након вежбања зависиће од више фактора. Почетна фаза срчаног опоравка тзв. *брза фаза* (први минут опоравка) често се приписује парасимпатичкој реактивацији (Imai et al., 1994; Cole et al., 1999; Coote, 2010; Реçanha et al., 2014) иако неке студије сугеришу да у тој фази учествује и симпатикус (Kannankeril et al., 2004; Pichon et al., 2004). У наставку опоравка, уочава се постепена *успорена фаза*, условљена прогресивном парасимпатичком реактивацијом и смањењем активности симпатичког нервног система. Сматра се да је ова спорија аутономна адаптација примарно изазвана постепеним ослобађањем метаболита и смањењем катехоламина у циркулацији, док као секундарни могу бити укључени и терморегулациони механизми (Michael et al., 2017).



Слика 1. Аутономна регулација срчане фреквенце током и након вежбања – преузето од Michael, Graham & Davis, 2017. cSNA – срчана симпатичка нервна активност; cPNA – срчана парасимпатичка нервна активност; CC – Централна команда; CBR – Централни барорефлекси; ABR – Артеријски барорефлекси; Thermo – Терморегулаторни утицај; Metabo – метаборелеккси; Symp-Adr – симптоадrenalни.

На кардиоваскуларну аутономну активност током и након вежбања утицаће тренажно оптерећење (Buchheit & Gindre, 2006), трајање активности и опоравка (Sugawara et al. 2001; Maeder et al., 2010; Ostojić et al., 2011), тип активности (Heffernan et al., 2006) као и ниво утренираности појединца (Ostojić et al., 2010; Cataldo et al. 2010).

### 3 ГОЈАЗНОСТ

Прекомерна тежина и гојазност представљају један од најважнијих здравствених проблема широм планете и дефинисани су као абнормална или прекомерна акумулација масти која представља ризик за здравље (WHO, 2013). Настаје при енергетском дисбалансу, када калоријски унос премашује потрошњу енергије, а вишак калорија се депонује и чува у масном ткиву. Овај нарушени баланс резултат је углавном сложене интеракције генетских, физиолошких, бихејвиоралних и фактора средине, па се гојазност сматра комплексним здравственим проблемом. Америчка медицинска асоцијација (АМА) 2013. године званично је класификовала гојазност као болест (Pollack, 2013). Иако се од тада води полемика о томе да ли је гојазност требало дефинисати као болест или не (Stoner & Cornwall, 2014; Hoyt, Burnette, & Auster-Gussman, 2014), несумњиво је да је управо прекомерно накупљање масноћа у организму узрочник многобројних здравствених компликација.

Идентификовање гојазности подразумева да актуелна количина масти у организму мора бити измерена или процењена. Прецизно мерење састава тела је неопходно да би се одржала колико је могућа контрола над гојазношћу унутар популације, као и да се процене повезане интервенције. Ово може бити учињено на више начина и помоћу више индикатора. Најједноставнији и најчешће коришћен показатељ опште гојазности код опште популације, предложен од стране Светске здравствене организације је индекс телесне масе (ВМІ), односно телесна маса особе (у килограмима) подељена са квадратом његове или њене висине (у метрима). Особе са вредностима ВМІ од 25 до 30 класификују се као особе прекомерне телесне тежине, док се оне са индексом телесне масе од 30 или више сматрају гојазним. Даље, гојазност се дели на три типа: Тип I (ВМІ од 30 до 34.99kg/m<sup>2</sup>), Тип II (ВМІ од 35 до 39.99kg/m<sup>2</sup>) и Тип III (ВМІ  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>). Како се за процену узима вредности телесне висине и телесна масе појединца не узимајући у обзир однос масне и безмасне масе, ВМІ није најбољи метод за прецизно утврђивање гојазности код посебних популационих група (као нпр. високо трениране особе). Валидне и поуздане методе мерења целокупне и регионалне масне масе су потребне да се прецизно прати и процени гојазност. Одређеним клиничким тест протоколима попут магнетне резонанце, компјутеризоване томографије, и двоенергетска

ренгенска дензиометрија (DXA), могу да се прикажу тачне вредности масног ткива за одређени део тела. DXA је прихваћена референтна метода мерења састава тела (Kelly, Wilson, & Neymtsfield, 2009; Hinton, Fan, & Shepherd, 2017) међутим није прикладна за спровођење великих теренских студија и код популација којима је коришћење јонизујућег зрачења контраиндиковано. Како су ове методе релативно скупе и неприступачне, проценат масног ткива се углавном процењује применом антропометријских метода. Конкретно, мерење дебљине кожних набора представља индиректну методу предвиђања телесне масти, која је због своје поузданости и прецизности у процени широко примењивана и изабрана у овој студији. Лејхи и сарадници (Leahy et al. 2013) су у својој студији конструисали и валидирали генерализоване једначине за проценат телесне масти (% BF) из антропометријских мера код 1136 одраслих мушкараца и жена. Као референтне вредности за проценат масног ткива користили су вредности добијене двоенергетском ренгенском дензиометријом и утврдили да ове генерализоване антропометријске једначине прецизно предвиђају % BF и погодне су за израчунавање % BF код одраслих мушкараца и жена различитих нивоа ухрањености током животног века. Тако се одрасле особе са вредностима  $BF < 25\%$  за мушкарце и  $< 32\%$  за жене класификују као нормално ухрањене или са вредностима  $BF \geq 25\%$  и  $\geq 32\%$  као гојазне. Са друге стране, Слотер и сарадници (Slaughter et al., 1988) су у свом истраживању на узорку од 310 испитаника предложили једначине за узраст од 8 до 18 година, које узимају у обзир разлике које се јављају у мерењу густине немасне масе тела, а варијају током раста и развоја.

Показано је да гојазност негативно утиче на крвни притисак, дислипидемију и стање гликемије, што вероватно има утицај на прогресију атеросклерозе и масу леве срчане коморе током дужег периода односно доживотно (Burke et al., 2008). Гојазност такође може својим ефектима кроз запаљенске механизме да утиче на производњу адипокина, цитокина и запаљенских маркера адипоцита кроз повећање резистенције на инсулин и промену ендотелне функције (Lau et al., 2005; Van Gaal, Mertens & Christophe, 2006). Повезана је са бројним коморбидитетима као што су кардиоваскуларне болести (CVD), дијабетес типа 2, хипертензија, неке врсте канцера, и апнејом (Amano et al., 2000; Colak et al., 2000). У ствари, гојазност је независан фактор ризика за CVD, повезан и са повећаним морбидитетом и морталитетом (Guarino et al., 2017). Поред измењеног метаболичког профила, код

гојазних особа јављају се и различите промене у срчаној структури и функцији, чак и у одсуству коморбидитета. Крамп и сарадници (Crump et al., 2016) у својим истраживањима на великим узорцима показали су да повећан индекс телесне масе уз присуство ниског нивоа аеробног капацитета доводе до повећаног ризика од хроничних незаразних болести. Гојазност и прекомерна телесна тежина негативно утичу на барорефлексну осетљивост путем посредства инсулинских регулаторних механизма (Jouven et al., 2005), што доводи до аутономног поремећаја и истовременог пада срчане фреквенце након вежбања. Поред наведених фактора са којима је повезана, изгледа да је прекомерна акумулација масног ткива повезана и са измењеном функцијом аутономног нервног система (Laguna et al., 2013). Како је ANS укључен у енергетски метаболизам и регулацију кардиоваскуларног система (Hirsch, Machkintosh & Aronne, 2000), могуће је да различити типови гојазности доводе до алтерација аутономног нервног система који може објаснити неколико клиничких последица гојазности.

### **3.1. Гојазност и аутономни нервни систем**

Поред тога што представља главни узрок коморбидитета, углавном везаних за кардиоваскуларне болести, гојазност може изазвати појаву и других стања, као што су дислипидемија, поремећај толеранције на глукозу, дијабетес типа 2, хипертензија и бубрежна инсуфицијенција (Martin-Rodriguez et al., 2015; Soares et al., 2015). Све већи број радова говори у прилог томе да повећана акумулација масне масе у организму има везе и са нарушеном функцијом аутономног нервног система (Das & Mondal, 2017), што даље такође може бити узрок разних других здравствених компликација, како код деце (Kaufman et al., 2007; Soares-Miranda et al., 2011; Zhou et al., 2012) тако и одраслих (Messina et al., 2013; Lins et al., 2015; Tonello et al., 2016). На пример, адолесценти са прекомерном тежином изгледа да показују нежељене модификације у аутономној контроли коју карактерише смањење парасимпатичке активације (Hanif et al., 2013), док кардиоваскуларни болесници прекомерне тежине показују нарушен срчани опоравак након вежбања у поређењу са онима са нормалном тежином (Lins et al., 2015). Међутим, изгледа да ова веза између аутономног нервног система и гојазности може ићи у оба правца.

Дисфункција аутономног нервног система може бити укључена у патогенезу гојазности, делујући на различите начине и механизме. Обрнуто, прекомерно накупљање масног ткива и инфламаторних цитокина укључени су у производњу бројних патогених механизма који могу бити одговорни за дисбаланс аутономне регулације, повећавајући кардиоваскуларне ризике (Vinik, Maser & Ziegler, 2011). Светска здравствена организација у свом измештају указује на то да повећан проценат телесних масти узрокује изражену симпатичну активацију и вагалну инхибицију која доводи до генералне аутономне дисфункције (WHO, 2000), али и кардиоваскуларне аутономне дисфункције (CAD) (Guarino et al. 2017).

Регулаторни систем који одржава константно складиштење и потрошњу енергије подразумева комплексне интеракције између хормонских, нервних, метаболичких и психолошких фактора, при чему је аутономни нервни систем централни регулатор (Colak et al. 2000). Даље, телесна тежина је регулисана комплексним хомеостатским системом, чије су главне компоненте модулације апетита и ситости, као и модулације потрошње и складиштења енергије у масном ткиву. Овај хомеостатски систем има за циљ одржавање стабилне телесне тежине и захтева постојање мреже сигнала који преносе информације са периферије до централног нервног система (CNS), где се ови сигнали интегришу и доприносе дугорочној и краткорочној регулацији телесне тежине (Cummings & Schwartz, 2003). ANS, тачније вагални аферентни путеви су круцијални у комуникацији CNS-а и гастроинтестиналног тракта (Berthoud, 2008; Dockray, 2014). Периферни сигнали укључени у енергетску хомеостазу могу се класификовати као краткотрајни и дуготрајни сигнали. Главни медијатори краткотрајних сигнала су дистензија желуца и отпуштање гастроинтестиналних хормона, који су акутно погођени унесеним хранљивим материјама и модулацијом ситости и одговорни су за краткотрајну регулацију телесне тежине. Дуготрајни сигнали, као што су лептин и инсулин, регулишу укупну телесну тежину и адипозитет (Guarino et al., 2017). Изгледа да активност аутономног нервног система игра значајну улогу у складиштењу и потрошњи енергије.

Код људи енергија се углавном складишти у белом адипозном ткиву (WAT) под дејством инсулина, одакле се може мобилисати углавном активирањем симпатикуса. Штавише, симпатикус може повећати потрошњу енергије тако што делује или на термогенезу браон масног ткива (BAT) или на кардиоваскуларни систем и тај неуронски пут модулира лептин (Pandit, Beerens & Adan, 2017). Даље,



симпатички нервни систем има физиолошку функцију повећања липолизе и потрошње енергије, кроз симпатичку инервацију у белом и браон масном ткиву. Како је потрошња енергије детерминисана активношћу симпатичког нервног система, Гревал и Гута (Grewal & Gupta, 2011) приметили су да особе са ниском мишићном симпатичком нервном активношћу током мировања могу бити у ризику од повећања телесне масе која произлази из ниже стопе метаболизма. Нагаји и Моритани (Nagai & Moritani, 2004) су показали да гојазна деца испољавају смањену симпатичку и парасимпатичку активност у поређењу са нормално ухрањеном децом сличног нивоа физичке активности и сугерисали да је такво смањење аутономне активности повезано са количином масног ткива и неактивношћу. До сличних закључака дошли су Баум и сарадници (Baum et al., 2013). Они су уочили да је смањена активност симпатикуса и парасимпатикуса код деце и адолесцената повезана са порастом скоро стандардне девијације индекса телесне масе.

Снажна повезаност вишка телесне масноће и аутономне функције приказана је и у неколико студија које су подразумевале интервенције губитка телесне масе. Бринквортх и сарадници (Brinkworth et al., 2006) приказали су побољшање срчане фреквенце у опоравку код 42 мушкарца прекомерне телесне тежине и гојазних ( $46,5 \pm 1,3$  година) после 12 недеља програма мршављења. Слични резултате побољшања аутономне функције и срчаног одговора, после интервенције смањења тежине, утврђени су код гојазних мушкараца са метаболичким синдромом (Kim et al., 2009) и гојазних са уграђеним бајпасом (Wasmund et al., 2011). Занимљиво је да су досадашња истраживања показала да и без акутне стимулације аутономног одговора услед вежбања, повећано масно ткиво доводи до аутономне дисрегулације (Dangardt et al., 2011; Baum et al., 2013; Rossi et al., 2015), као и да симпатички нервни систем има важну улогу у активацији браон адипозног ткива (БАТ) код људи (Bahler et al., 2016). Међутим, механизми симпатичког преоптерећења код гојазних нису у потпуности схваћени и могу укључивати различите хемодинамичке и метаболичке механизме, укључујући стимулацију рефлекса посредованог хеморецепторима који се односе на повремену хипоксију, активацију лептина, оксидативни стрес и инфламацији (Guarino et al. 2017).

Не треба заборавити ни чињеницу да је митохондријална дисфункција сложен субцелуларни феномен који изгледа да игра значајну улогу у етиологији поремећаја везаних за САД (Parikh & Gupta, 2013), такође и у гојазности (Lahera et al., 2017).

Међутим, ни једна студија до сада није процењивала клиничке биомаркере аутономне функције и митохондријске дисфункције код људи са прекомерном телесном тежином. Како је тестирање митохондријалне дисфункције комплексно, предлаже се процена серумског фактора раста фибробласта 21 (FGF21 у серуму), као могућег биомаркера митохондријалне функције (Davis, Liang & Sue, 2016). Тако недавно истраживање на експерименталним животињама показало је значајну повезаност FGF21 у серуму са митохондријалним метаболичким поремећајем (Танајак et al., 2018). Поред тога, FGF21 има улогу у регулисању активности симпатичног нервног система, енергетске потрошње и последично израженијег губитка адипозног ткива код гојазних експерименталних животиња (Owen et al., 2014). Ипак, и поред досадашњих истраживања чини се да је веза између телесне структуре дефинисане акумулацијом масног ткива и аутономне регулације након исцрпљујуће физичке активности код здраве деце и одраслих особа слабо описана.

## 4 ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

На основу досадашњих истраживања може се претпоставити да постоји снажна узрочно-последична веза између аутономне регулације, гојазности и митохондријалне функције, која још увек није довољно истражена, а може бити важан предуслов у дијагностици и терапији стања до којих долази услед нарушавања ових веза. Генерални циљ истраживања је био да се утврди повезаност садржаја масти и различитих индикатора аутономног нервног система након теста максималног оптерећења деце и одраслих.

*Парцијални циљеви:*

- Утврђивање повезаности садржаја масти и срчане фреквенце у првом минуту опоравка након теста максималног оптерећења код деце и адолесцената
- Утврђивање повезаности садржаја масти и срчане фреквенце у првом минуту опоравка након теста максималног оптерећења код одраслих
- Утврђивање разлика између група са различитим садржајем масти (гојазних vs. нормалне ухрањености) у митохондријалној функцији и индикаторима аутономне контроле у миру и током првог минута након теста максималног оптерећења код одраслих

## 5 МЕТОД РАДА

Ово истраживање је трансверзалног карактера. Студија је спроведена у центру за функционалну дијагностику Градског центра за физичку културу у Београду и дијагностичком центру Факултета за спорт и физичко васпитање, Универзитета у Новом Саду од априла до новембра 2017. године, са студијским протоколима одобреним од стране етичког комитета и у складу са Хелсиншком декларацијом.

### 5.1.Опис и дизајн истраживања

Ради утврђивања повезаности гојазности са индикаторима аутономне дисрегулације након максималног теста оптерећења код деце и одраслих спроведена су три одвојене студије. Сви испитаници и родитељи/старатељи, детаљно су упознати, усмено и писмено са природом и захтевима студије, потенцијалним ризицима учешћа, обавезама, као и могућностима напуштања студије у сваком тренутку, након чега су могли да се одлуче за учешће у истраживању. У студији су учествовала само здрави испитаници који не болују од хроничних болести или акутних мишићно коштаных дисфункција, што је утврђено на основу здравственог упитника и општег медицинског прегледа. Додатни критеријуми за искључивање из студије били су: [1] присуство познатих метаболичких поремећаја, [2] употреба супстанци које би могле утицати на побољшање перформанси појединца, коришћених у последњих 14 дана, [3] познат абнормалан одговор на стрес и [4] особе које пате од било каквих клиничких болести које би могле да утичу на ANS. Недељу дана пре тестирања, испитаници су се током десет минута упознали са тестом максималног оптерећења уз пасивни опоравак у трајању од 60 секунди након теста. Како би се осигурали адекватни услови током свих поступака тестирања одржавана је што је могуће тиша атмосфера, уз контролисање и одржавање температуре ( $T=24.4\pm 1.8$  °C) и релативне влажности ваздуха ( $R=17.5\pm 12\%$ ).

*Студија 1*

У првој студији добровољно је учествовало 183-оје деце и адолесцената. Сва мерења спроведена су између 8 и 11 часова пре подне, учесници нису учествовали у тешкој физичкој активности 48 сати пре тестирања. Пре теста максималног оптерећења, измерене су основне морфолошке карактеристике. Одмах након престанка теста, испитаници су мировали у седећем положају уз праћење свих параметара током наредних 60 секунди.

*Студија 2*

У другој студији учествовало је 205-оро одраслих мушкараца и жена који су добровољно пристали да учествују. Сва мерења спроведена су између 8 и 11 часова пре подне и учесници нису учествовали у тешкој физичкој активности 48 сати пре тестирања. Пре теста максималног оптерећења, измерене су основне морфолошке карактеристике. Одмах након престанка теста, испитаници су мировали уз праћење свих параметара током наредних 60 секунди.

*Студија 3*

У студији је учествовало 42 одраслих испитаника подењених у два једнака субузорака. Први субузорок (N=21) чинили су мушкарци и жене прекомерне телесне тежине, док су други субузорок (N=21) чинили мушкарци и жене нормалне телесне тежине. Сва мерења спроведена су између 7 и 11 часова пре подне и учесници нису учествовали у тешкој физичкој активности 48 сати пре тестирања. Након уласка у лабораторију узет је узорак крви наташте. Измерене су основне морфолошке карактеристике и спроведени тестови за процену аутономне контроле (ортостатски тест, тест менталне аритметике, тест континуираног изометријског стиска шаке). Као последњи изведен је тест максималног оптерећења. Одмах након престанка теста, испитаници су мировали у лежећем положају уз праћење свих параметара током наредних 60 секунди.

## 5.2. Узорак испитаника

Величина узорка истраживања израчуната је помоћу софтвера "G power". Након уврштавања неопходних вредности у софтвер, добијене су минималне величине узорка за све три студије.

### *Студија 1*

Укупна величина узорка (N) израчуната је као функција потребног нивоа снаге студије ( $1-\beta$ ) од 0,95, унапред одређеног ниво значајности ( $\alpha = 0,05$ ) и величине ефекта ( $q = 0,4$ ), минимална величина узорка је 59. У истраживању учествовало је 183 деце и адолесцената (старости  $15,2 \pm 2$  година; 131 дечака и 52 девојчице; ВМІ  $20,6 \pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup>) без историје или клиничких знака кардиоваскуларне или плућне болести и акутне мишићно-скелетне дисфункције или познатог метаболичког поремећаја и који нису употребљавали било које средство за побољшање перформанси или утицаја на аутономни нервни систем, 14 дана пре почетка студије.

### *Студија 2*

Укупна величина узорка (N) израчуната је као функција потребног нивоа снаге студије ( $1-\beta$ ) од 0,95, унапред одређеног ниво значајности ( $\alpha = 0,05$ ) и величине ефекта ( $q = 0,4$ ), минимална величина узорка је 59. У истраживању учествовало је 205 одраслих (старости  $28,9 \pm 11$  година; 167 мушкараца и 38 жена; ВМІ  $24,5 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>) без историје или клиничких знака кардиоваскуларне или плућне болести и акутне мишићно-скелетне дисфункције или познатог метаболичког поремећаја и који нису употребљавали било које средство за побољшање перформанси или утицаја на аутономни нервни систем, 14 дана пре почетка студије.

### *Студија 3*

Величина узорка испитаника израчуната је у складу са анализом снаге студије за разлике између две независне групе (прекомерне тежине и нормалне тежине), са величином ефекта од 0,8, нивоом значајности ( $\alpha = 0,05$ ) и величином ефекта ( $q = 0,8$ ); Добијено је да је величина субузорка сваке групе 21. У студији учествовало је 42 испитаника (старости  $36,55 \pm 7,3$  година), подељених у субузорак испитаника

прекомерне тежине (N 21; BMI  $30,1 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>; BF  $35,5 \pm 7,2$  %) и субузорок испитаника нормалне тежине (N 21; BMI  $21,7 \pm 2,2$  кг/м<sup>2</sup>; BF  $27,6 \pm 6,6$  %). Испитаници нису узимали никакве лекове и нису показивали абнормални крвни притисак или електрокардиографске обрасце, нити имали историје болести или показивали клиничке знаке кардиоваскуларне или плућне болести или акутне мишићно-скелетне дисфункције или познатог метаболичког поремећаја.

### **5.3. Узорок мерних инструмената**

У циљу утврђивања повезаности садржаја масти и аутономне контроле након тестова максималног оптерећења коришћени су мерни инструменти:

- За процену аутономног нервног система
- За процену митохондријалне функције
- За процену телесне композиције
- За процену максималног оптерећења

#### **5.3.1. Мерни инструменти за процену аутономног нервног система**

Вишеструки фактори могу имати утицај на аутономну функцију, па је стандардизација и контрола услова током тестирања била пресудна. Већина испитивања заснивала се на процени кардиоваскуларних рефлекса извођењем специфичних провокативних маневара. С обзиром на комплексност аутономног нервног система, не постоји појединачни тест који прецизно одражава функцију његове одређене гране. Како је препоручљиво урадити више тестова заснованих на различитим рефлексима, у овом истраживању су урађени следећи:

*Парасимпатички функционални тестови*

- **30:15 indeks – непосредни HR одговор на промену положаја тела.** После потпуног одмора од 5 минута у лежећем положају започиње снимање варијабилности срчане фреквенце (R-R интервала). Испитаник устаје што је брже могуће (у року од 3 секунде) са континуираним снимањем R-R интервала. Евалуација се врши током почетне фазе адаптације приликом промене положаја тела из лежећег у стојећи став (првих 45 секунди), а однос се израчунава као количник максималног (око 30-тог срчаног удара) и минималног (око 15-тог срчаног удара) R-R интервала у току тог периода. Вредности резултата представљају се као нормалне  $\geq 1.04$ , односно абнормалне  $\leq 1.00$  (Ewing & Clarke, 1982, Nahm & Freeman, 2007; Chaudhuri et al. 2012). 30:15 индекс коришћен је у студији 3.

- **Мерење и анализа срчане фреквенце (HR).** Срчана фреквенца мерена је континуирано телеметријским системом (Polar RS800cx, Kempele, Finland). HR је анализирана као максимална достигнута срчана фреквенца током теста максималног оптерећења – HRmax; затим као срчана фреквенца остварена након првог минута опоравка у интервалима од по 10 секунди – HRrec<sub>10,20,30,40,50,60s</sub>; и као разлика максималне срчане фреквенце и срчане фреквенце након првог минута опоравка  $\Delta HR_{rec} = HR_{max} - HR_{rec_{60s}}$  (Cole 1999., Ostojić & Calleja-Gonzalez, 2010). Смањење срчане фреквенце у току првог минута опоравка HRrec се квантификовало као проценат смањења срчане фреквенце (%HR) од максималне срчане фреквенце постигнуте током теста (100%HR) у току првог минута опоравка (Ostojić et al., 2010). Анализирана је и флукуација интервала између узастопних откуцаја срца, дефинисаних као R-R интервали односно временски размак између узастопних R пикова QRS комплекса. Евалуација срчане варијабилности, спектралном анализом обављена је током мировања у лежећем положају, у усправном ставу, током теста максималног оптерећења и тестова аутономне контроле. Анализиране су добијене средње вредности R-R интервала (ms), вредности компоненте високе фреквенце HF (> 0,15-0,50 Hz), ниске фреквенце LF (0,04-0,15 Hz), као и HF/LF индекси (Buchheit & Gindre, 2006; Ferreira & Zanesco, 2016).



*Симпатетички функционални тестови*

- **Ортостатски тест.** Крвни притисак забележен је након 5 минута мировања у лежећем положају, након чега испитаник устаје. Крвни притисак бележи се након првог и трећег минута усправљања. Промена у крвном притиску одређује се као разлика између вредности крвног притиска добијеног у лежећем положају и једног минута након устајања. Током фазе ране стабилизације долази до убрзања срчане фреквенце за око 10 – 15 откуцаја у минути, благог пада систолног крвног притиска, док се дијастолни притисак повећава за око 10 mmHg (Pierzchala & Labuz-Roszak, 2002; Hilz & Dütsch, 2006). Пад систолног крвног притиска за >20 mmHg и дијастолног крвног притиска за >10 mmHg након 1 минута указују на аутономну дисфункцију (Van den Berg & Smit, 1997; Jaradeh & Prieto, 2003; Chaudhuri et al., 2012). Ортостатски тест коришћен је у студији 3.

- **Тест континуираног изометријског стиска шаке.** Пре почетка теста испитаник заузима удобан седећи положај са динамометром у доминантној руци. Од испитаника се тражи да изведе максималан стисак шаке са својом доминантном руком, и бележи се максимални резултат из три покушаја. Након паузе од 5 минута у положају седења, на другу руку поставља се мерач крвног притиска. Са почетком теста испитаник одржава изометријски стисак шаке на 30% максималне јачине у трајању од 3 минута. Током теста прати се дијастолни крвни притисак. Крвни притисак мери се у интервалима од 1 минута. Повећање дијастолног крвног притиска резултат је убрзања срчане фреквенце без повећања периферног васкуларног отпора. Резултат теста представља се као разлика између највишег дијастолног притиска током теста и просечног дијастолног притиска у мировању. Абнормалне вредности теста представља пораст дијастолног крвног притиска  $\leq 10$  mmHg (Chaudhuri et al. 2012); нормалне вредности  $\geq 15$  mmHg (Zygmunt & Stanczyk, 2010). Током теста посебну пажњу треба обратити на начин извођења од стране испитаника, јер многи испитаници врше Валсаву маневар што последично има лош утицај на резултате теста (Hilz & Dütsch 2006). Тест континуираног изометријског стиска шаке коришћен је у студији 3.

• **Тест менталне аритметике.** Заснива се на серијском одузимању и има за циљ активирање симпатичног нервног система. Потврђен је као кратак и поуздан метод за тестирање менталног стреса, уколико се правилно примењује (Накао et al., 1998). Тестирање је спроведено у тихој изолованој просторији, у којој се од испитаника тражило да правилно седи на столици, при чему је на левој надлактици постављен уређај за мерење притиска. Од испитаника је затражено да започне са серијским одузимањем броја 13 почев од броја 1.000 у трајању од једне минуте, након чега је измерен крвни притисак. Разлика између крвног притиска измерена у мировању и крвном притиску након периода стреса је дефинисана као одговор на ментални стрес. Вредности одговора систолног крвног притиска на ментални стрес требају бити  $> 10 \text{ mmHg}$  (Van den Berg & Smit, 1997). Тест менталне аритметике коришћен је у студији 3.

За потребе истраживања коришћене су следећи индикатори активности аутономног нервног система:

- Максимална срчана фреквенца –  $HR_{\max}$  (отк/мин)
- Срчана фреквенца након првог минута опоравка –  $HR_{\text{rec}}$  (отк/мин)
- Срчана фреквенца након првог минута опоравка мерена у интервалима од по 10 секунди –  $HR_{\text{rec}10,20,30,40,50,60s}$  (отк/мин)
- $\Delta \text{HRR}$  ( $HR_{\max} - HR_{\text{rec}}$ )
- Спектрална компонента ниских фреквенција (Hz) – LF
- Спектрална компонента високих фреквенција (Hz) – HF
- Индекс LF/ HF
- Интервали између узастопних пикова QRS комплекса – R-R интервал
- Систолни крвни притисак (mmHg) – SBP
- Дијастолни крвни притисак (mmHg) – DBP

### 5.3.2. Мерни инструменти за процену митохондријалне функције

- **Серумски FGF 21.** По уласку у лабораторију током студије 3 узет је узорак крви наташте, након чега се одмах центрифугирао узорак крви, и издвојен серум анализирао са FGF 21 комерцијалним тестом (EDIT<sup>™</sup> Human Intact FGF21 ELISA KT-879 | KTR-879, Epitope Diagnostics Inc., San Diego, CA, USA).

За потребе истраживања коришћен је следећи параметар:

- Серумски FGF21 (pg/ml)

### 5.3.3. Мерни инструменти за процену телесне композиције

- **Телесна висина** свих учесника мерена је помоћу стадиометра (Seca 210, Hamburg, Germany), а **телесна маса** вагом (Omron BF508, Tokyo, Japan). Индекс телесне масе (BMI) израчунат је као однос тежине изражене у килограмима и телесне висине изражене у метрима на квадрат.
- **Садржај телесне масти** добијена је мерењем дебљине кожних набора на седам места помоћу калипера (Fabrication Enterprises Inc., White Plains, NY, USA). Места мерења кожних набора су идентификована и мерена према Вилмор и Бенке (Wilmore & Behnke, 1969). Процент масти у организму израчунат је према Слаутеру и сарадницима (Slaughter et al., 1988) и Леи и сарадницима (Leahy et al., 2013).

За потребе истраживања коришћене су следеће морфолошке карактеристике:

- Телесна висина (цм)
- Телесна маса (0,1 кг)
- Дебљина кожних набора (мм)
- Процент телесне масти у организму (%) – BF
- Индекс телесне масе (kg/m<sup>2</sup>) – BMI

### 5.3.4. Мерни инструменти за процену максималног оптерећења

• **Тест максималног оптерећења** извођен је у складу са индивидуализованим РАМП протоколом (Ostojić et al., 2011) помоћу система покретне траке (Trackmaster TMX425C, Newton, KS, USA), до максималних могућности испитаника процењиваних на основу четири параметра. Максимална потрошња кисеоника дефинисана је као највиши  $VO_2\max$  постигнут током теста (Aslani et al., 2011). Сматра се да су субјекти достигли  $VO_2\max$  ако су испуњена најмање три од следећа четири критеријума: 1) плато максималне потрошње кисеоника упркос повећаном оптерећењу рада 2) коначни респираторни коефицијент већи од 1,1 3) HR изнад 10 откуцаја у минути максимално прогнозираног за узраст и 4) видљива исцрпљеност (Howley, Bassett & Welch, 1995). Субјекти који нису испунили три од ових критеријума нису били укључени у даљу анализу.

За потребе истраживања коришћен је следећи параметар:

- Максимална потрошња кисеоника (ml/kg/min) –  $VO_2\max$

### 5.4. Методе обраде података

Добијени подаци током студије обрађени су у статистичком програмском пакету - *Statistical Package for Social Science* (SPSS). Повезност садржаја масти и срчане фреквенце у првом минути опоравка израчуната је Пирсоновим коефицијентом корелације. Поред основне дескриптивне статистике, примењена је хијерархијска регресиона анализа, т-тест, као и анализа варијансе за поновљена мерења. Минимални услов за постојање статистички значајне разлике је  $p$  (ниво значајности) мањи или једнак 0,05.

## 7 РЕЗУЛТАТИ

### 7.1. Студија 1

У табели 1 приказани су основни дескриптивни статистици и карактеристике дистрибуције анализираних варијабли за узорак деце и адолесцената.

Табела 1. Основни дескриптивни статистици и карактеристике дистрибуције анализираних варијабли

	Дечаци (N=131)	Девојчице (N=52)	Цео узорак (N=183)
<b>Старост</b> (године)	15.6 ± 1.7	14 ± 2.2	15.2 ± 2
<b>ТМ</b> (кг)	65.2 ± 14.1	54.5 ± 11.1	62.2 ± 14.2
<b>ТВ</b> (цм)	175.3 ± 11.6	165.9 ± 10.1	172.6 ± 11.9
<b>Индекс телесне масе</b> (кг/м <sup>2</sup> )	21 ± 2.6	19.6 ± 2.3	20.6 ± 2.6
<b>Телесна маст</b> (%)	9.9 ± 3.7	19 ± 4.4	12.5 ± 5.7
<b>VO<sub>2</sub>max</b> (ml/kg/min)	52.9 ± 7.1	44 ± 8.8	50.4 ± 8.6
<b>HRmax</b> (отк/мин)	195 ± 9	193 ± 9	195 ± 9
<b>HRrec 60s</b> (отк/мин)	44 ± 13	44 ± 13	44 ± 13

\*ТВ – телесна висина; ТМ – телесна маса; VO<sub>2</sub>max – максимална потрошња кисеоника; HRmax – максимална срчана фреквенца достигнута на тесту оптерећења; HRrec60s – пад срчане фреквенце након једног минута опоравка

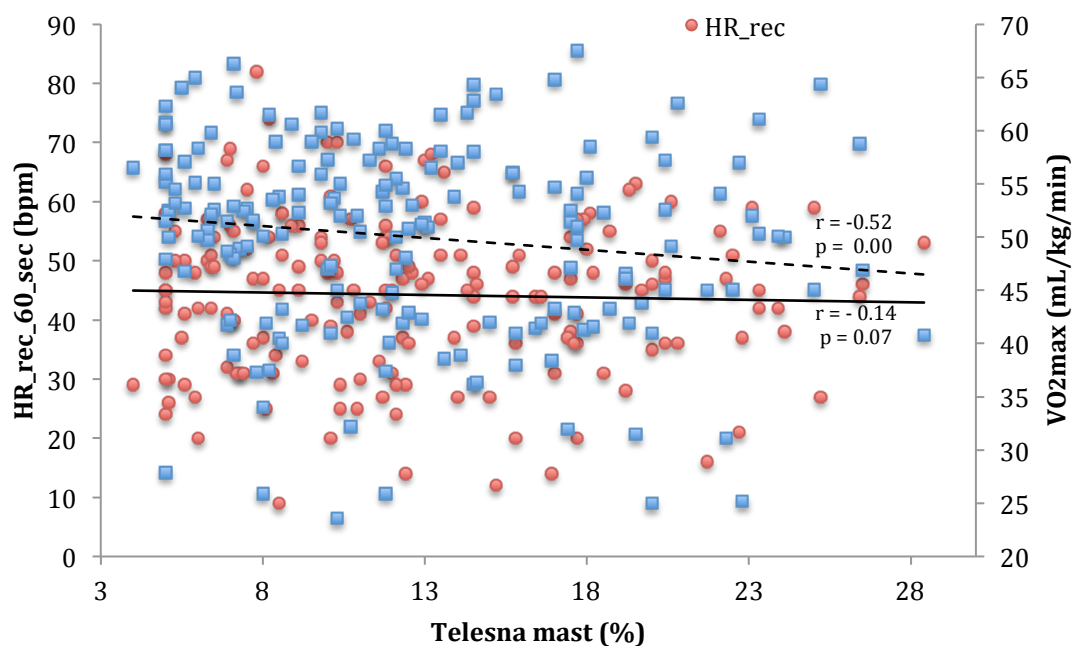
Табела 2 приказује предикцију срчане фреквенце у првом минуту опоравка након максималног оптерећења добијена хијерархијском регресионом анализом. Целокупан модел предиктора објаснио је 14,5% варијансе срчане фреквенце у првом минуту опоравка ( $p = 0.00$ ), са учешћем 0,5% масти у варијабилности HRrec ( $p = 0.31$ ). Први модел предиктора који чине године, пол и максимална потрошња кисеоника објашњава 14% варијансе HRrec. Укључивање варијабле проценат телесне масти није значајно допринело објашњењу зависне варијабле ( $\Delta R^2=0.01$ ). Евалуација доприноса сваке независне варијабле, показала је да само две варијабле имају статистички значајан допринос моделу ( $p < 0.05$ ). Године су допринеле са 28,6% ( $p = 0.00$ ), а пол је учествовао са додатних 20,5% ( $p = 0.05$ ). Кардиореспираторна издржљивост допринела је са 17,3 % и показала тенденцију значајности ( $p = 0.06$ ). Са друге стране, проценат масти није значајно допринео моделу (10,8%;  $p = 0,31$ ). Осим тога, негативна корелација је утврђена између кардиореспираторне издржљивости и HRrec ( $r = - 0,13$ ;  $p = 0,08$ ).

Табела 2. Предикција срчане фреквенце у првом минуту опоравка након максималног оптерећења

		Beta	Sig.
<b>Модел 1</b>	Пол	.137	.086
	Године	.280	.001
	VO <sub>2</sub> max	.201	.020
R <sup>2</sup> = .14 p = .00			
<b>Модел 2</b>	Пол	.205	<b>.050</b>
	Године	.286	<b>.001</b>
	VO <sub>2</sub> max	.173	.056
	% масти	-.108	.311
ΔR <sup>2</sup> = .01 p = .31			

\*VO<sub>2</sub>max – максимална потрошња кисеоника

На графикону 1 приказан је повезаност процента телесне масти и срчане фреквенце након максималног теста оптерећења и између процента масти и кардиореспираторне издржљивости. Пуна линија указује на линеарну регресију између телесне масти и пада срчане фреквенце након првог минута опоравка, док испрекидана линија означава линеарну регресију између процента масти и максималне потрошње кисеоника.



Графикон 1. Повезаност процента телесне масти и срчане фреквенце након максималног теста оптерећења ( $r = -0.14$ ;  $p = 0.07$ ), и између процента масти и кардиореспираторне издржљивости ( $r = -0.52$ ;  $p = 0.00$ ).

## 7.2. Студија 2

У табели 3 приказани су основни дескриптивни статистици и карактеристике дистрибуције анализираних варијабли за мушкарце и жене.

Табела 3. Основни дескриптивни статистици и карактеристике дистрибуције анализираних варијабли

	Мушкарци (N=167)	Жене (N=38)	Цео узорак (N=205)
<b>Старост</b> (године)	27.9 ± 10.8	33.1 ± 10.9	28.9 ± 11
<b>ТВ</b> (цм)	182.7 ± 7.8	170.8 ± 6.7	180.5 ± 8.9
<b>ТМ</b> (кг)	82.7 ± 13.1	68.6 ± 10.8	80.1 ± 13.9
<b>Индекс телесне масе</b> (кг/м <sup>2</sup> )	24.7 ± 3.2	23.5 ± 3.6	24.5 ± 3.3
<b>Телесна маст</b> (%)	13.6 ± 7.1	25.6 ± 9.2	15.8 ± 8.9
<b>VO<sub>2</sub>max</b> (ml/kg/min)	47.9 ± 10.9	34.2 ± 9.1	45.4 ± 11.8
<b>HRmax</b> (отк/мин)	185 ± 14	178 ± 13	184 ± 14
<b>HRrec 60s</b> (отк/мин)	38 ± 12	37 ± 12	38 ± 12

\*ТВ – телесна висина; ТМ – телесна маса; VO<sub>2</sub>max – максимална потрошња кисеоника; HRmax – максимална срчана фреквенца достигнута на тесту оптерећења; HRrec 60s – пад срчане фреквенце након једног минута опоравка

Табела 4 приказује предикцију срчане фреквенце у првом минуту опоравка након максималног оптерећења добијена хијерархијском регресионом анализом.

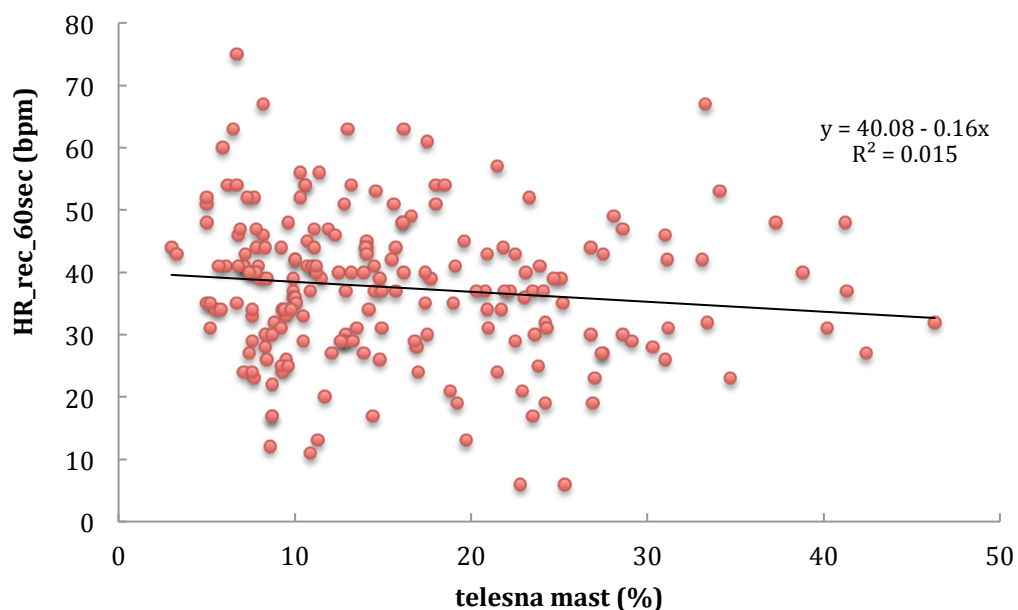
Табела 4. Предикција срчане фреквенце у првом минуту опоравка након максималног оптерећења

		Beta	Sig.
<b>Модел 1</b>	<b>Пол</b>	.099	.204
R <sup>2</sup> = .26 p = .00	<b>Године</b>	.041	.663
	<b>VO<sub>2</sub>max</b>	.300	.004
<b>Модел 2</b>	<b>Пол</b>	.067	.415
ΔR <sup>2</sup> = .01 p = .13	<b>Године</b>	.030	.750
	<b>VO<sub>2</sub>max</b>	.402	<b>.002</b>
	<b>% масти</b>	.152	.218

\*VO<sub>2</sub>max – максимална потрошња кисеоника

Целокупан модел предиктора објаснио је 27% варијансе срчане фреквенце у првом минуту опоравка ( $p = 0.00$ ), са учешћем 0,9% масти у варијабилности HRrec ( $p = 0.13$ ). Први модел предиктора који чине (године, пол и максимална потрошња кисеоника) објашњава 26% варијансе HRrec. Укључивање варијабле % телесне масти није значајно допринело објашњењу зависне варијабле ( $\Delta R^2=0.01$ ). Евалуација доприноса сваке независне варијабле, показала је да једино кардиореспираторна издржљивост има статистички значајан допринос моделу ( $p < 0.01$ ). Кардиореспираторна издржљивост допринела је са 40,2%, док су године допринеле са свега 3% ( $p = 0.75$ ), а пол учествовао са додатних 6,7% ( $p = 0.42$ ). Процент телесне масти није значајно допринео моделу (15,2%;  $p = 0,22$ ).

Утврђена је и негативна корелација између телесне масти и срчане фреквенце у првом минуту опоравка након теста максималног оптерећења ( $r = - 0,12$ ;  $p = 0,08$ ) (Графикон 2).



Графикон 2. Повезаност процента телесне масти и срчане фреквенце након максималног теста оптерећења ( $r=-0.122$ ;  $p=0.08$ ).



## 7.3. Студија 3

У Табели 5 приказани су основни дескриптивни статистици две групе испитаника, карактеристике дистрибуције анализираних варијабли и статистичка значајност разлика између група, где средња вредност индекса телесне масе ( $BMI = 30,1 \pm 3,9$   $kg/m^2$ ) одражава преовладавање гојазних појединаца у групи прекомерне тежине.

Табела 5. Карактеристике учесника у студији. Средње вредности  $\pm$  стандардна девијација

Варијабла	Прекомерне тежине (N=21)	Normalne тежине (N=21)	p
Starost (godine)	36 $\pm$ 5.2	37.1 $\pm$ 9	0.60
Индекс телесне масе ( $kg/m^2$ )	30.1 $\pm$ 3.9	21.7 $\pm$ 2.2	<b>0.00</b>
Максимална потрошња кисеоника ( $ml/kg/min$ )	33 $\pm$ 5.3	33.2 $\pm$ 6.3	0.88
<b>U mirovanju</b>			
HR (bpm)	71 $\pm$ 10	72 $\pm$ 9	0.60
R-R интервали (ms)	877 $\pm$ 133	845 $\pm$ 105	0.40
LF/HF индекс	205 $\pm$ 226	96 $\pm$ 43	<b>0.04</b>
Систолни BP (mmHg)	120 $\pm$ 11	110 $\pm$ 14	<b>0.01</b>
Дијастолни BP (mmHg)	74 $\pm$ 7	68 $\pm$ 9	<b>0.02</b>
<b>Testovi autonomnih refleksa</b>			
Ортостатска HR ацелерација (bpm)	35 $\pm$ 11	33 $\pm$ 12	0.54
Ортостатски R-R интервал 30:15	1.32 $\pm$ 0.15	1.24 $\pm$ 0.14	<b>0.05</b>
Ортостатско увећање LF/HF индекса	976 $\pm$ 854	928 $\pm$ 831	0.86
Ортостатски пад систолног BP (mmHg)	3 $\pm$ 7	4 $\pm$ 11	0.75
Ортостатски пад дијастолног BP (mmHg)	15 $\pm$ 2	12 $\pm$ 5	0.07
МА раст SBP (mmHg)	10 $\pm$ 10	15 $\pm$ 10	0.12
IH раст DBP (mmHg)	37 $\pm$ 15	25 $\pm$ 11	<b>0.01</b>
<b>Test maksimalnog opterećenja i опоравак</b>			
HRmax (bpm)	183 $\pm$ 11	181 $\pm$ 14	0.52
R-R интервал (ms)	440 $\pm$ 34	434 $\pm$ 46	0.63
LF/HF индекс	726 $\pm$ 726	600 $\pm$ 326	0.47
HRrec 10sec (bpm)	4 $\pm$ 3	5 $\pm$ 4	0.12
HRrec 20sec (bpm)	8 $\pm$ 4	10 $\pm$ 5	0.22
HRrec 30sec (bpm)	12 $\pm$ 4	14 $\pm$ 6	0.39
HRrec 40sec (bpm)	16 $\pm$ 5	18 $\pm$ 7	0.24
HRrec 50sec (bpm)	20 $\pm$ 6	23 $\pm$ 9	0.16
HRrec 60sec (bpm)	24 $\pm$ 7	26 $\pm$ 10	0.08
Serumski FGF 21 (pg/ml)	170.8 $\pm$ 84.9	167.7 $\pm$ 106.6	0.92

HR – срчана фреквенца; R-R interval – интервал између узастопних пикова QRS комплекса; LF/HF индекс - индекс ниско и високо фреквентног опсега за варијабилност HR; BP – крвни притисак; HRrec – пад срчане фреквенције у опоравку након теста максималног оптерећења; МА – тест менталне аритметике; IH – тест континуираног изометријског стиска шаке; FGF – фибробластни фактор раста.

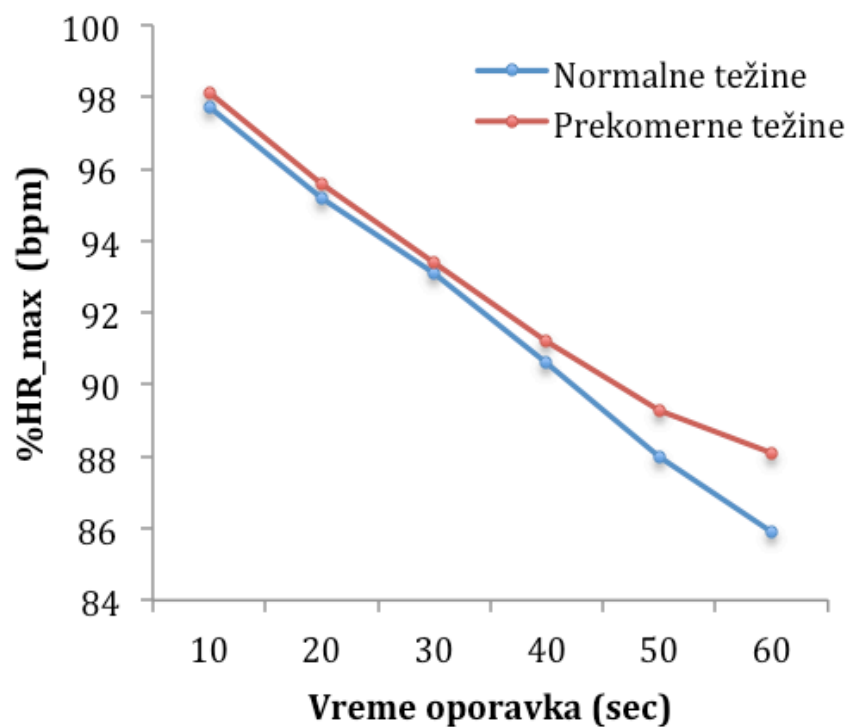
У мировању, група прекомерне тежине показала је статистички знатно веће вредности LF/HF индекса и крвног притиска ( $p < 0,05$ ) у односу на групу нормалне тежине. Однос R-R интервала при промени положаја тела из лежећег у усправни став, статистички значајно је виши у групи прекомерне тежине ( $p = 0,05$ ), док су ортостатски пад дијастолног крвног притиска и повећање систолног крвног притиска проузрокованог тестом менталне аритметике, показали тенденцију ка статистичкој значајности између група. Уочава се и статистички значајан пораст дијастолног крвног притиска током извођења теста континуираног изометријског стиска шаке код групе са прекомерном телесном тежином у односу на групу нормалне тежине (средња разлика 11 mmHg; 95% интервал поузданости 3 до 20 mmHg,  $p < 0,01$ ). Одговори дијастолног крвног притиска током континуираног изометријског теста који одступају од нормалних вредности ( $\leq 15$  mmHg) били су преовлађујући у групи прекомерне тежине у односу на групу нормалне тежине (76.2% vs. 52.4%).

Одговори HR на тесту оптерећења нису показали статистички значајне разлике између група. Анализом варијансе поновљених мерења упоређени су срчани одговори у првом минуту опоравка добијених у 6 једнаких временских тачака у две различите групе (нормалне и прекомерне тежине). На графикону 3 приказан је пад срчане фреквенце у интервалима од по 10сек упоредно за обе групе испитаника. Анализом утврђено је да није нарушена претпоставка о хомогености варијанси ( $p > 0,05$ ) осим у временској тачки HRrec 30s ( $p = 0,02$ ). Иако је утврђен значајан утицај времена код обе групе, Wilks-Lambda=0,08,  $F(5,36)=84$ ,  $p=0,00$ , мултиваријационо Partial eta squared=0,92, нема значајне интеракције између група и времена, Wilks-Lambda =0,92,  $F(5,36)=0,64$ ,  $p=0,67$ , Partial eta squared = 0,08, при чему је у обе групе забележен очекивани пад срчане фреквенце (графикон 3). Ипак, засебан утицај две групе није био значајан.

Није утврђена ни статистички значајна разлика између група у нивоу серумског FGF 21. Међутим, концентрација серумског FGF 21 претендује да буде већа код учесника са индексом телесне масе  $BMI \geq 30$   $kg/m^2$  као и оних са знацима симпатичке дисрегулације током теста континуираног изометријског стиска шаке, у поређењу са испитаницима нормалне тежине који су показали нормалан пораст дијастолног крвног притиска током овог теста ( $244,9 \pm 87,2$  pg/mL vs.  $166,8 \pm 115,6$  pg/mL;  $p = 0.14$ ). Даље, иако несигнификантан примећен је снажан тренд негативне корелације

одговора крвног притиска на континуирани изометријски тести FGF 21 у групи прекомерне тежине ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,09$ ).

Није утврђена статистички значајна разлика садржаја масти и ултра-кратког опоравка срчане фреквенце током првог минута након теста максималног оптерећења код одраслих (Графикон 3).



Графикон 3. Срчани одговор изражен у процентима од максималне срчане фреквенце након теста максималног оптерећења током првих 60 секунди опоравка.

## 8 ДИСКУСИЈА

Ова студија дизајнирана је да сагледа повезаност масног ткива и индикатора аутономне регулације након максималних оптерећења и добије увид у њихов однос у различитим популацијама, што је основни корак ка бољем разумевању патофизиологије акумулације масног ткива и његовог утицаја на аутономну регулацију и вежбање. Резултати добијени на узорку деце и адолесцената нормалне ухрањености, у овој студији, нису показали статистички значајну повезаност између телесне масти и срчане фреквенце у првом минуту опоравка након максималног оптерећења, као ни резултати добијени на узорку одраслих здравих мушкараца и жена различитог степена ухрањености. Даље, показало се да друге варијабле у овом моделу, као што су пол и године код деце и адолесцената боље објашњавају HR<sub>rec</sub>, док се код одраслих уочава значајност варијабле максималне потрошње кисеоника независно од старости и пола. На основу добијених резултата може се рећи да спорији пад срчане фреквенце у првом минуту опоравка, иако чест маркер поремећаја аутономне функције, није обавезно повезан са акумулацијом масти како код здраве не гојазне деце и адолесцената, тако и здравих одраслих различитог степена ухрањености. Са друге стране, у поређењу субгрупа прекомерне и нормалне тежине, потврђена је веза између вишка телесне тежине и аутономне дисрегулације. Конкретно, маркери “симпатичке доминације” су се показали наглашеним код мушкараца и жена са прекомерном телесном тежином, укључујући повишен однос HF/LF индекса и вредности крвног притиска, уз знатно већи број одступања од нормалног аутономног одговора током теста континуираног изометријског стиска шаке у групи прекомерне тежине. Разлике нису утврђене у ултра каратким срчаним одговорима, али је уочена тенденција споријег пада срчане фреквенце са повећањем времена опоравка код групе прекомерне тежине. Иако ниво серумског FGF 21 између група није показао статистичку значајност, чини се да фибробластни фактор раста има тенденцију да буде већи код гојазних особа са аутономном дисрегулацијом, па могућа ангажованост митохондрија код кардиоваскуларне аутономне дисфункције (CAD) изазване прекомерном тежином остаје отворена.

Бројне студије показале су инверзну повезаност између различитих мерења телесне композиције и HRrec код деце и адолесцената (Laguna et al., 2013; da Silva et al., 2014; Üner et al., 2014; Rossi et al., 2015), као и одраслих (Kim et al., 2009; Leahy et al., 2013; Lins et al., 2015), што указује на везу између гојазности и оштећења аутономне модуларације (Grewal, 2011; Thorp & Schlaich, 2015). Изгледа да је прекомерна акумулација телесне масти повезана са негативним променама у срчаној аутономији и васкуларним функцијама, што даље подразумева интеракцију између масног ткива и аутономног нервног система (Soares-Miranda et al., 2011; Hanifah et al., 2013). Кауфман и сарадници (Kaufman et al., 2007) сугеришу да гојазну децу у поређењу са децом нормалне ухрањености карактерише кардиоваскуларна дисфункција уз присуство инсулинске резистенције, оксидативног стреса и повећања C-реактивног протеина (CRP). Абу Ханиф и сарадници (Hanif et al., 2013) су указали да су телесне масти, индекс телесне масе, однос обима струка и кукова и однос обима струка и висине били у негативној корелацији са HRrec код 1071 малезијске здраве деце оба пола узраста 13 година. Међутим, чини се да адипозно ткиво и аутономна модуларација можда нису високо повезани код деце и адолесцената нормалне ухрањености.

Иако је уочен позитиван тренд корелације процента масног ткива и срчане фреквенције након првог минута опоравка, резултати овог истраживања су у суштини у супротности са претходним студијама при чему проценат масти износи само 0,5% варијабилности HRrec код не гојазне деце и адолесцената, док у целом хијарархиском моделу проценат масти доприноси објашњавању зависне варијабле са свега 10,8%. Ово можда подразумева мањи физиолошки утицај мале акумулације масноће на аутономну регулацију присутне у овој групи нормално ухрањене деце и адолесцената. Садржај масти који је пронађен у узорку истраживања (% масног ткива = 15,8% што одговара 9,9 кг масне масе) вероватно није довољан да изазове физиолошке и метаболичке поремећаје и изазове промене у срчаном одговору који су приказани у претходним истраживањима код прекомерно ухрањене и гојазне деце (Dipla et al., 2010; Hanifah et al., 2013; Baum et al., 2013; da Silva et al., 2014). У складу са тим, може се предложити могућност постојања "прага" за повезивање прекомерне акумулације масти и аутономне контроле. Хипотетички, када се масноће накупе у критичној количини, могу изазвати аутономну дисфункцију која се уочава код гојазне деце и адолесцената. Иако телесна маст (и кардиореспираторна издржљивост) у овом истраживању слабо објашњавају HRrec код деце и адолесцената који нису

гојазни, друге варијабле, као што су старост и пол, изгледа да значајно утичу на реакцију срчане фреквенције након максималног оптерећења. Године су допринеле променама у HR<sub>rec</sub> са 28,6%, док је пол имао додатних 20,5%, што указује на важну улогу ових непроменљивих фактора у аутономној контроли.

У свом истраживању Линс и сарадници (Lins et al., 2015) показали су да је промењен HR<sub>rec</sub> повезан са вишим индексом телесне масе код 2443 мушкараца и жена старости између 20 и 59 година, што показује да поседују дисфункцију вагусне регулације. Негативан утицај гојазности на аутономну модулацију, срчану фреквенцију и крвни притисак такође је утврђен код 92 младе одрасле особе ( $20,6 \pm 1,5$  година), где гојазни појединци услед аутономног оштећења узрокованог гојазношћу и смањивањем парасимпатичке активности и релативном доминацијом симпатичке активности, имају виши крвни притисак, као и вредности срчане фреквенце у поређењу са онима који нису гојазни (Rossi et al., 2015). Снажна веза између веће телесне тежине и аутономне функције је такође показана у неколико интервенцијских студија. Бринкворт и сарадници (Brinkworth et al., 2006) објавили су побољшан срчани опоравак код 42 мушкараца прекомерне тежине и гојазних средњих година ( $46,5 \pm 1,3$  година) након 12 недеља програма губитка тежине. Слични резултати побољшања аутономне функције и срчаног одговора након интервенције смањења тежине пронађени су и код гојазних мушкараца са метаболичком синдромом (Kim et al., 2009) или озбиљно гојазних пацијената са извршеном операцијом желуца (Wasmund et al., 2011).

Горе наведене студије обично су примењивале једностране корелационе моделе који повезују састав тела и срчану фреквенцу након вежбања, и коју врло често конторлишу коваријате. Иако је примећен тренд ( $p = 0,08$ ) корелације телесне масти и HR<sub>rec</sub>, резултати овог истраживања на узорку одраслих су у суштини контрадикторни другим студијама, при чему је телесна масноћа унутар целокупног модела предиктора чинила само 15,2% варијабилности HR<sub>rec</sub> код здравих мушкараца и жена. Могући разлози за ово неслагање са другим студијама могу се односити на конфигурацију варијабли приказаних у овом моделу који нису били укључени у претходне студије. Приликом прилагођавања непроменљивих (година и пола) и променљиве (VO<sub>2</sub>max) варијабле, изгледа да је масно ткиво слабо повезано са HR<sub>rec</sub> у нашој групи испитаника. Иако постоје докази који се тичу значајног утицаја кардиореспираторне издржљивости на аутономну контролу и HR<sub>rec</sub> код здравих

одраслих људи (Ostojić et al., 2011; Tonello et al., 2016) и клиничке популације (Imai, 1994; Hägglund et al., 2012), претходне студије нису прилагодиле њихове корелацијске моделе за овај фактор, који је у овој студији био највећи идентификовани фактор корелације (40,2%,  $p=0.00$ ).

У будућим студијама треба размотрити теорију ”праговних” тачака са другим маркерима аутономне регулације процењене у адекватно узоркованој групи деце и адолесцената са нормалном тежином, прекомерном тежином и гојзним. Матурација аутономног нервног система (Porges & Furman, 2011) и специфична питања која се тичу аутономне регулације (Liu, Kuo & Yang, 2003) могу такође имати важну улогу. Имајући ово на уму, додатне студије требале би да су усмерене ка откривању механизма везе између узраста и пола са аутономном модулацијом. Поред тога, додатним студијама треба такође проценити могућу везу између других модификованих и неприлагодљивих предиктора (као што су висцеларна маст, биохемијски маркери и физичка неактивност) и аутономне функције код деце и одраслих. Исто тако, у будућности треба узети у обзир и утицај збуњујућих фактора приликом тумачења односа између састава тела и срчаног одговора након тренинга.

Осим наведених фактора, дисрегулација аутономног нервног система фаворизује повећање телесне тежине, док гојазност сама по себи покреће САД, фаворизујући нежељене кардиоваскуларне промене (Guarino et al., 2017). Иако још увек није јасно шта се јавља прво, симпатична прекомерна активност утврђена је код људи са прекомерном телесном тежином (Rossi et al., 1989), можда као адаптивни механизам за повећање енергетске потрошње у мировању (Landsberg et al., 2001). Прекомерна симпатичка активност повезана са гојазношћу карактерише повећана симпатичка активност у мишићима и абнормалности кардиоваскуларног рефлекса. Неколико студија (Tonhajzerova et al., 2008; Sant Anna et al., 2015; Johncy et al., 2015) показале су да су поремећај индекса срчане варијабилности проузрокованих гојазношћу, заједно са повећаним индексом LF/HF код гојазних особа, директно пропорционални степену хиперинсулинемије (Emdin et al., 2001). Валенси и сарадници (Valensi et al., 1995) су известили о абнормалним вредностима на тесту изометријског стиска шака код гојазних дијабетичара, док је индијска група пријавила резултате односа R-R интервала 30:15, изометријског стиска и ортостатске толеранције као ирегуларне код гојазних субјеката (Chaudhuri et al., 2012). Тренутна студија је потврдила разлику између група код LF/HF индекса, маркера симпато-

вагалног баланса, где субгрупа прекомерне тежине има веће вредности које указују на симпатичко преоптерећење. Поред тога, провокативни маневри који изазивају симпатичку активност и подижу крвни притисак, као што је изометријски тест континуираног стиска шаке, довели су до различитих одговора између група.

Претходне студије указују и да се краће време срчане фреквенце у опоравку од 60 секунди може сматрати маркером срчане парасимпатичке активности (Imai et al., 1994; Buchheit et al., 2007; Ostojić et al., 2010; van de Vegte et al., 2018). Сумирано, ови резултати 1) подржавају употребу ултра кратких интервала опоравка као маркера парасимпатичке реактивације 2) и сугеришу да се ће особе са преминацијом симпатикуса имати више вредности срчане фреквенце у опоравку. Може се претпоставити да ће особе са прекомерном акумулацијом масноћа имати значајно спорији пад срчане фреквенце одмах након вежбања у поређењу са нормално ухрањеним појединцима. Упркос оправданим претпоставкама, изгледа да ултра кратки интервали опоравка нису најбољи маркер срчане парасимпатичке активности неутренираних особа различитог садржаја масног ткива. Ово се може објаснити утицајем нивоа тренираности на ултра кратки опоравак који се у овом узорку није статистички значајано разликовао између група ( $33 \pm 5.3$  vs.  $33.2 \pm 6.3$ ;  $p=0.88$ ).

Такође дисфункција митохондрија у ћелијама адипозног ткива доводи до смањене искоришћености енергије, што може довести до акумулације масти, хроничног стања упала и патолошких болести повезаних са гојазношћу (Blüher, 2009). У овој студији тестирани су кардиоваскуларни аутономни рефлекси и процењиван је ниво серумског фибробластног фактора расте 21, сурогатни биомаркер митохондријалне функције (Davis, Liang & Sue, 2016) код мушкараца и жена. FGF21 је изабран као нови и практичан биомаркер митохондријалне функције који се примењује у клиничкој медицини. Недавна истраживања извршена на експерименталним животињама показала су повезаност FGF21 у серуму са митохондријалним метаболичким поремећајем (Tanajak et al., 2018). Поред тога, показало се да FGF21 има улогу и у регулацији симпатичке активности, енергетској потрошњи и последичног смањења тежине код гојазних експерименталних животиња (Owen et al., 2014).

Претходно дефинисана хипотеза сугерисала је вишу вредност нивоа серумског FGF21 код испитаника прекомерне тежине са присутном кардијалном аутономном дисфункцијом у односу на испитанике нормалне тежине, што указује



на митохондријску дисрегулацију код гојазних. У трећој студији овог истраживања, уочен је тренд већих вредности серумског FGF 21 код испитаника прекомерне тежине са САД, што указује на могући митохондријални стрес. Иако није утврђен никакав механизам узрочно-последичне везе између MD и САД у овој популацији, аутономна дисфункција може бити резултат структурних и функционалних абнормалности митохондрије унутар централног или периферног нервног система (Kanjwal et al., 2010), при чему је MD добро описан код гојазних особа (Lahera et al., 2017). Потребно је више студија да се појасни могућа улога MD и САД код особа прекомерне тежине, као и митохондријалне функције у различитим патолошким стањима (Ventura-Clapier et al., 2017). У својој недавној студији на експерименталним животињама Самнијанг и сарадници (Samniang et al., 2016) објавили су да стимулација вагусног нерва побољшава функцију срчане аутономије при томе спречавајући митохондријалну дисфункцију код гојазних заморака без оштећене толеранције на инсулин, што указује на постојање интерконекије митохондријалне функције и аутономне регулације и њено могуће коришћење у терапији.

Упркос добијеним резултатима, ова студија има неколико ограничења које треба размотрити и која се морају узети у обзир када се резултати истраживања тумаче. То су пре свега величина узорка која је умерена, као и да је узорак извучен из једног ограниченог географског подручја, што је неадекватно за екстраполацију примене ових резултата на општу популацију, па се може сматрати ограничавајућим фактором. Потом, у трећој студији није коришћена ергоспирометрија да би потврдила ниво метаболичког напора помоћу респираторне размене гасова, односно респираторна регулација која може утицати на модулацију аутономне контроле. Такође као недостатак студије се може сматрати и ограничена употреба био-маркера. Ова ограничења требало би узети у обзир приликом планирања неког следећег сличног истраживања.

Резултати студија су објављени у следећим часописима:

Ježdimirovic, T., Semeredi, S., Stajer, V., Calleja-Gonzalez, J., & Ostojic, S. M. (2017). Correlation between body fat and post-exercise heart rate in healthy men and women. *Science & Sports*, 32(6), 364-368. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scispo.2017.05.001> IF: 0.763

Ježdimirovic, T., Stajer, V., Semeredi, S., Calleja-Gonzalez, J., & Ostojic, S. M. (2017). Does body fat percentage predict post-exercise heart rate response in non-obese children and adolescents?. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 30(6), 629-633. DOI 10.1515/jpem-2016-0468 IF: 1.086

## 9 ЗАКЉУЧАК

На основу спроведеног истраживања и постављених циљева, а према добијеним резултатима ове студије, могу се извести следећи закључци:

- Повезаност између садржаја телесне масти и срчане фреквенце у првом минуту опоравка након максималног оптерећења није статистички значајна код не гојазне деце и адолесцената
- Повезаност између садржаја телесне масти и срчане фреквенце у првом минуту опоравка након максималног оптерећења није статистички значајна код одрасних различитог степена ухрањености
- Разлика у ултра–кратком опоравку срчане фреквенце током првог минута након теста максималног оптерећења није статистички значајна између група различитих садржаја масти
- Индикатори аутономне контроле, као што су: LF/HF индекс, маркери симпатовагалног баланса, статистички се значајно разликују између нормално ухрањених и гојазних одраслих, при чему субгрупа прекомерне тежине има веће вредности које указују на симпатичко преоптерећење
- Провокативни маневри који активирају симпатички одговор и подижу крвни притисак, као што је изометријски тест континуираног стиска шаке, доводе до различитих одговора између нормално ухрањених и гојазних одраслих
- Серумски фибробластни фактор раста 21 статистички се значајно не разликује између нормално ухрањених и гојазних одраслих

## 10 ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА ЗА ТЕОРИЈУ И ПРАКСУ

Гојазност прати повећање морбидитета и морталитета, углавном везаних за кардиоваскуларне болести и представља главно питање за глобалну здравствену заштиту. Познато је да аутономни нервни систем има важну улогу у патогенези гојазности и неколико студија сугеришу да гојазне особе имају оштећену аутономну функцију (Das & Mondal, 2017). Све већи број радова говори у прилог томе да повећана акумулација масне масе у организму има везе са нарушеном функцијом аутономног нервног система што даље може бити узрок разних других здравствених компликација.

Аутономна дисрегулација може имати импликације везане за симптоматолошке, физичке и психолошке аспекте здравственог статуса, такође повезана је и са морталитетом (Jouven et al., 2005; Myers et al., 2007). Научна истраживања су за сада указала на недостатак једноставног свеобухватног маркера који може помоћи у откривању измењене аутономне активности у раној фази за одговарајуће кораке ка превенцији било какве компликације у вези са његовом измењеном функцијом, нарочито код гојазних (Hilz & Dütsch, 2006; Peçanha et al., 2014). Ограниченим бројем клиничких испитивања за процену аутономне функције, везе између гојазности и аутономне контроле не могу се поуздано одредити.

Са друге стране митохондријална функција има главну улогу у патогенези могућих поремећаја метаболизма, укључујући метаболички синдром, дијабетес и гојазност (Bougnat & Brown, 2010). Даље, дисфункција митохондрија у ћелијама адипозног ткива доводи до смањене искоришћености енергије, што може довести до акумулације масти, хроничног стања упала и патолошких болести повезаних са гојазношћу (Blüher, 2009). Наступајуће студије треба да процене могућу везу између телесне композиције и других физиолошких маркера аутономних функција повезаних са вежбањем, што даље може утицати на повећање могућности решавања проблема гојазности.

Значај овог истраживања огледа се у могућности његове примене као полазне основе или матрице за израду сложенијих и потпунијих научних, стручних и других истраживања. Оно доприноси да будући пројекти који се буду бавили везом акумулације телесне масти, аутономне регулације, митохондријалне функције и

вежбања боље сагледају ову проблематику. Изналажење нових сазнања омогући ће стварање подробнијих услова за разумевање узрочно-последичне везе као и могућих ”праговних” тачака нагомилавања масноћа у организму и аутономног функционисања при вежбању. Будуће лонгитудиналне студије које повезују маркере митохондрије функције и кардијалне аутономне дисрегулације су веома оправдане како би се разјаснила улога митохондрија у аутономним поремећајима. Сазнања и разумевање механизма интеракције митохондријалне функције, аутономне контроле и вежбања, као и проналажење нових биомаркера, практичних и доступних за примену, могло би допринети раној дијагностици митохондријалне дисрегулације, као и примени нових терапијских процедура. Истраживање је неопходно наставити кроз нове студије уз додатно коришћење и откривање нових једноставних маркера аутономне контроле и митохондријалне функције који би се могли примењивати код особа са прекомерном телесном тежином.

## 11 ЛИТЕРАТУРА

Acharya, U. R., Joseph, K. P., Kannathal, N., Lim, C. M., & Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: a review. *Medical and biological engineering and computing*, 44(12), 1031-1051.

Ali, A., Ganai, J., Muthukrishnan, S., & Kohli, S. (2016). Evaluation of Autonomic Dysfunction in Obese and Non-Obese Hypertensive Subjects. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(6), YC01.

Amano, M., Kanda, T., Ue, H., & Moritani, T. (2001). Exercise training and autonomic nervous system activity in obese individuals. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(8), 1287-1291.

Antelmi, I., Chuang, E. Y., Grupi, C. J., Latorre, M. D. R. D. D., & Mansur, A. J. (2008). Heart rate recovery after treadmill electrocardiographic exercise stress test and 24-hour heart rate variability in healthy individuals. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 90(6), 413-418.

Aslani, A., Kheirkhah, J., Aslani, A., & Sobhani, V. (2011). Cardio-pulmonary fitness test by ultra-short heart rate variability. *Journal of cardiovascular disease research*, 2(4), 233-236.

Bannister, R., Sever, P., & Gross, M. (1977). Cardiovascular reflexes and biochemical responses in progressive autonomic failure. *Brain*, 100(2), 327-344.

Barak, O. F., Ovcin, Z. B., Jakovljevic, D. G., Lozanov-Crvenkovic, Z., Brodie, D. A., & Grujic, N. G. (2011). Heart rate recovery after submaximal exercise in four different recovery protocols in male athletes and non-athletes. *Journal of sports science & medicine*, 10(2), 369.

Barbic, F., Perego, F., Canesi, M., Gianni, M., Biagiotti, S., Costantino, G., ... & Furlan, R. (2007). Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension*, 49(1), 120-126.

Baum, P., Petroff, D., Classen, J., Kiess, W., & Blüher, S. (2013). Dysfunction of autonomic nervous system in childhood obesity: a cross-sectional study. *PloS one*, 8(1), e54546.

Berthoud, H. R. (2008). Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterology & Motility*, 20(s1), 64-72.

Bilchick, K. C., Fetics, B., Djoukeng, R., Fisher, S. G., Fletcher, R. D., Singh, S. N., ... & Berger, R. D. (2002). Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *The American journal of cardiology*, 90(1), 24-28.

Blüher, M. (2009). Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 117(06), 241-250.

Bosquet, L., Gamelin, F. X., & Berthoin, S. (2008). Reliability of postexercise heart

rate recovery. *International journal of sports medicine*, 29(03), 238-243.

Boullosa, D. A., Nakamura, F. Y., Perandini, L. A., & Leicht, A. S. (2012). Autonomic correlates of Yo-Yo performance in soccer referees. *Motriz: Revista de Educação Física*, 18(2), 291-297.

Bournat, J. C., & Brown, C. W. (2010). Mitochondrial dysfunction in obesity. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 17(5), 446.

Brinkworth, G. D., Noakes, M., Buckley, J. D., & Clifton, P. M. (2006). Weight loss improves heart rate recovery in overweight and obese men with features of the metabolic syndrome. *American Heart Journal*, 152(4), 693-e1.

Buchheit, M., & Gindre, C. (2006). Cardiac parasympathetic regulation: respective associations with cardiorespiratory fitness and training load. *American Journal of Physiology*, 291(1), H451.

Buchheit, M., Papelier, Y., Laursen, P. B., & Ahmaidi, S. (2007). Noninvasive assessment of cardiac parasympathetic function: postexercise heart rate recovery or heart rate variability?. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 62(1), H8.

Burke, G. L., Bertoni, A. G., Shea, S., Tracy, R., Watson, K. E., Blumenthal, R. S., ... & Carnethon, M. R. (2008). The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Archives of internal medicine*, 168(9), 928-935.

Cataldo, A., Cerasola, D., Zangla, D., Russo, G., Sahin, F., & Traina, M. (2014). Assessment of autonomic function as marker of training status: the role of heart rate recovery after exercise. *EUROPEAN JOURNAL OF SPORT STUDIES*, 2(1), 89-97.

Chaudhuri, A., Borade, N. G., Tirumalai, J., Saldanha, D., Ghosh, B., & Srivastava, K. (2012). A study of autonomic functions and obesity in postmenopausal women. *Industrial psychiatry journal*, 21(1), 39.

Colak, R., DÖNDER, E., KARAOĞLU, A., AYHAN, O., & YALNIZ, M. (2000). Obesity and the activity of the autonomic nervous system. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 30(2), 173-176.

Cole, C. R., Blackstone, E. H., Pashkow, F. J., Snader, C. E., & Lauer, M. S. (1999). Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *New England Journal of Medicine*, 341(18), 1351-1357.

Cole, C. R., Foody, J. M., Blackstone, E. H., & Lauer, M. S. (2000). Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Annals of internal medicine*, 132(7), 552-555.

Coote, J. H. (2010). Recovery of heart rate following intense dynamic exercise. *Experimental physiology*, 95(3), 431-440.

Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2016). Interactive effects of physical fitness and body mass index on the risk of hypertension. *JAMA internal*

medicine, 176(2), 210-216.

Cummings, D. E., & Schwartz, M. W. (2003). Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annual review of medicine*, 54(1), 453-471.

D'Agosto, T., Peçanha, T., Bartels, R., Moreira, D. N., Silva, L. P., Nóbrega, A. C. L., & Lima, J. R. P. (2014). Cardiac autonomic responses at onset of exercise: effects of aerobic fitness. *International journal of sports medicine*, 35(10), 879-885.

da Silva, D. F., Bianchini, J. A. A., Antonini, V. D. S., Hermoso, D. A. M., Lopera, C. A., Pagan, B. G. M., ... & Junior, N. N. (2014). Parasympathetic cardiac activity is associated with cardiorespiratory fitness in overweight and obese adolescents. *Pediatric cardiology*, 35(4), 684-690.

Daanen, H. A., Lamberts, R. P., Kallen, V. L., Jin, A., & Van Meeteren, N. L. (2012). A systematic review on heart-rate recovery to monitor changes in training status in athletes. *International journal of sports physiology and performance*, 7(3), 251-260.

Dangardt, F., Volkmann, R., Chen, Y., Osika, W., Mårild, S., & Friberg, P. (2011). Reduced cardiac vagal activity in obese children and adolescents. *Clinical physiology and functional imaging*, 31(2), 108-113.

Das, D., & Mondal, H. (2017). Evaluation of cardiac autonomic function in overweight males: A cross-sectional study. *Advances in Human Biology*, 7(1), 23.

Davis, R. L., Liang, C., & Sue, C. M. (2016). A comparison of current serum biomarkers as diagnostic indicators of mitochondrial diseases. *Neurology*, 86(21), 2010-2015.

Deniz, F., Katircibasi, M. T., Pamukcu, B., Binici, S., & Sanisoglu, S. Y. (2007). Association of metabolic syndrome with impaired heart rate recovery and low exercise capacity in young male adults. *Clinical endocrinology*, 66(2), 218-223.

Dipla, K., Zafeiridis, A., Koidou, I., Geladas, N., & Vrabas, I. S. (2010). Altered hemodynamic regulation and reflex control during exercise and recovery in obese boys. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 299(6), H2090-H2096.

Dockray, G. J. (2014). Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. *The Journal of physiology*, 592(14), 2927-2941.

Emdin, M., Gastaldelli, A., Muscelli, E., Macerata, A., Natali, A., Camastra, S., & Ferrannini, E. (2001). Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation*, 103(4), 513-519.

Ewing, D. J., & Clarke, B. F. (1982). Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 285(6346), 916.

Ewing, D. J., Campbell, I. W., Murray, A., Neilson, J. M., & Clarke, B. F. (1978). Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J*, 1(6106), 145-147.

Ferreira Jr, M., & Zanesco, A. (2016). Heart rate variability as important approach for assessment autonomic modulation. *Motriz: Revista de Educação Física*, 22(2), 3-8.

Grewal, S., & Gupta, V. (2011). Effect of obesity on autonomic nervous system. *Int J Cur Bio Med Sci.*, 1(2), 15-18.

Grubb, B. P. (1999). Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope 1. *merican Journal of Cardiology*, 84(8), 3-9.

Guarino, D., Nannipieri, M., Iervasi, G., Taddei, S., & Bruno, R. M. (2017). The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Frontiers in physiology*, 8, 665.

Hägglund, H., Uusitalo, A., Peltonen, J. E., Koponen, A. S., Aho, J., Tiinanen, S., ... & Tikkanen, H. O. (2012). Cardiovascular autonomic nervous system function and aerobic capacity in type 1 diabetes. *Frontiers in physiology*, 3, 356.

Hanifah, R. A., Mohamed, M. N. A., Jaafar, Z., Mohsein, N. A. S. A., Jalaludin, M. Y., Majid, H. A., ... & Su, T. T. (2013). The correlates of body composition with heart rate recovery after step test: an exploratory study of Malaysian adolescents. *PloS one*, 8(12), e82893.

Heffernan, K. S., Kelly, E. E., Collier, S. R., & Fernhall, B. (2006). Cardiac autonomic modulation during recovery from acute endurance versus resistance exercise. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 13(1), 80-86.

Hillebrand, S., Swenne, C. A., Gast, K. B., Maan, A. C., Le Cessie, S., Jukema, J. W., ... & de Mutsert, R. (2015). The role of insulin resistance in the association between body fat and autonomic function. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(1), 93-99.

Hilz, M. J., & Dütsch, M. (2006). Quantitative studies of autonomic function. *Muscle & nerve*, 33(1), 6-20.

Hinton, B. J., Fan, B., Ng, B. K., & Shepherd, J. A. (2017). Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values of limbs and trunk from NHANES 1999–2004 with additional visualization methods. *PloS one*, 12(3), e0174180.

Hirsch, J., Mackintosh, R. M., & Aronne, L. J. (2000). The effects of drugs used to treat obesity on the autonomic nervous system. *Obesity*, 8(3), 227-233.

Howley, E. T., Bassett, D. R., & Welch, H. G. (1995). Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Medicine and science in sports and exercise*, 27(9), 1292-1301.

Hoyt, C. L., Burnette, J. L., & Auster-Gussman, L. (2014). "Obesity is a disease" examining the self-regulatory impact of this public-health message. *Psychological science*, 25(4), 997-1002.

Imai, K., Sato, H., Hori, M., Kusuoka, H., Ozaki, H., Yokoyama, H., ... & Kamada, T. (1994). Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but



blunted in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 24(6), 1529-1535.

Jaradeh, S. S., & Prieto, T. E. (2003). Evaluation of the autonomic nervous system. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 14(2), 287-305.

Johncy SS, Karthik CS, Bondade SY, Jayalakshmi MK. (2015). Altered cardiovascular autonomic function in young normotensive offspring of hypertensive parents - is obesity an additional risk factor? *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 26,531-7.

Jouven, X., Empana, J. P., Schwartz, P. J., Desnos, M., Courbon, D., & Ducimetière, P. (2005). Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *New England Journal of Medicine*, 352(19), 1951-1958.

Kanjwal, K., Karabin, B., Kanjwal, Y., Saeed, B., & Grubb, B. P. (2010). Autonomic dysfunction presenting as orthostatic intolerance in patients suffering from mitochondrial cytopathy. *Clinical cardiology*, 33(10), 626-629.

Kannankeril, P. J., Le, F. K., Kadish, A. H., & Goldberger, J. J. (2004). Parasympathetic effects on heart rate recovery after exercise. *Journal of investigative medicine*, 52(6), 394-401.

Kaufman, C. L., Kaiser, D. R., Steinberger, J., Kelly, A. S., & Dengel, D. R. (2007). Relationships of cardiac autonomic function with metabolic abnormalities in childhood obesity. *Obesity*, 15(5), 1164-1171.

Kelly, T. L., Wilson, K. E., & Heymsfield, S. B. (2009). Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PloS one*, 4(9), e7038.

Kenney, W. L., Wilmore, J., & Costill, D. (2015). *Physiology of sport and exercise 6th edition*. Human kinetics.

Kim, M. K., Tanaka, K., Kim, M. J., Matsuo, T., & Ajisaka, R. (2009). Exercise training-induced changes in heart rate recovery in obese men with metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*, 7(5), 469-476.

Kizilbash, M. A., Carnethon, M. R., Chan, C., Jacobs, D. R., Sidney, S., & Liu, K. (2006). The temporal relationship between heart rate recovery immediately after exercise and the metabolic syndrome: the CARDIA study. *European heart journal*, 27(13), 1592-1596.

Kral, J. G., Paez, W., & Wolfe, B. M. (2009). Vagal nerve function in obesity: therapeutic implications. *World journal of surgery*, 33(10), 1995.

Laederach-Hofmann, K., Mussgay, L., & Ruddle, H. (2000). Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *Journal of endocrinology*, 164(1), 59-66.

Laguna, M., Aznar, S., Lara, M. T., Lucía, A., & Ruiz, J. R. (2013). Heart rate recovery is associated with obesity traits and related cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(10), 995-1001.

Lahera, V., de las Heras, N., López-Farré, A., Manucha, W., & Ferder, L. (2017). Role of mitochondrial dysfunction in hypertension and obesity. *Current hypertension reports*, 19(2), 11.

Lamberts, R. P., Swart, J., Noakes, T. D., & Lambert, M. I. (2009). Changes in heart rate recovery after high-intensity training in well-trained cyclists. *European journal of applied physiology*, 105(5), 705-713.

Lau, D. C., Dhillon, B., Yan, H., Szmitko, P. E., & Verma, S. (2005). Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288(5), H2031-H2041.

Leahy, S., O'Neill, C., Sohun, R., Toomey, C., & Jakeman, P. (2013). Generalised equations for the prediction of percentage body fat by anthropometry in adult men and women aged 18–81 years. *British Journal of Nutrition*, 109(4), 678-685.

Liao, D., Carnethon, M., Evans, G. W., Cascio, W. E., & Heiss, G. (2002). Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes*, 51(12), 3524-3531.

Lin, L. Y., Kuo, H. K., Lai, L. P., Lin, J. L., Tseng, C. D., & Hwang, J. J. (2008). Inverse correlation between heart rate recovery and metabolic risks in healthy children and adolescents: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care*, 31(5), 1015-1020.

Lins, T. C. B., Valente, L. M., Sobral Filho, D. C., & e Silva, O. B. (2015). Relation between heart rate recovery after exercise testing and body mass index. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 34(1), 27-33.

Liu, C. C., Kuo, T. B., & Yang, C. C. (2003). Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 285(5), H2188-H2193.

Maeder, M. T., Ammann, P., Schoch, O. D., Rickli, H., Korte, W., Hürny, C., ... & Münzer, T. (2010). Determinants of postexercise heart rate recovery in patients with the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 137(2), 310-317.

Martin-Rodriguez, E., Guillen-Grima, F., Martí, A., & Brugos-Larumbe, A. (2015). Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obesity research & clinical practice*, 9(5), 435-447.

Martinmaki, K., Rusko, H., Kooistra, L., Kettunen, J., & Saalasti, S. (2006). Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 290(2), H640-H647.

Messina, G., De Luca, V., Viggiano, A., Ascione, A., Iannaccone, T., Chieffi, S., & Monda, M. (2013). Autonomic nervous system in the control of energy balance and body weight: personal contributions. *Neurology research international*, 2013.

Michael, S., Graham, K. S., & Davis, G. M. (2017). Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals—a review. *Frontiers in physiology*, 8, 301.

Momiyama, Y., Suzuki, Y., Ohtomo, M., Atsumi, Y., Matsuoka, K., Ohsuzu, F., & Kimura, M. (2002). Cardiac autonomic nervous dysfunction in diabetic patients with a mitochondrial DNA mutation: assessment by heart rate variability. *Diabetes Care*, 25(12), 2308-2313.

Myers, J., Tan, S. Y., Abella, J., Aleti, V., & Froelicher, V. F. (2007). Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 14(2), 215-221.

Nagai, N., & Moritani, T. (2004). Effect of physical activity on autonomic nervous system function in lean and obese children. *International journal of obesity*, 28(1), 27.

Nahm, F. K., & Freeman, R. (2007). Autonomic Nervous System Testing. In *The Clinical Neurophysiology Primer* (pp. 447-460). Humana Press.

Nakao, M., Shimosawa, T., Nomura, S., Kuboki, T., Fujita, T., & Murata, K. (1998). Mental arithmetic is a useful diagnostic evaluation in white coat hypertension. *American journal of hypertension*, 11(1), 41-45.

Nikolić, Z., & Vinokić, D. (2003). *Fiziologija fizičke aktivnosti*. Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja Univerziteta.

Nishime, E. O., Cole, C. R., Blackstone, E. H., Pashkow, F. J., & Lauer, M. S. (2000). Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *Jama*, 284(11), 1392-1398.

Ohuchi, H., Suzuki, H., Yasuda, K., Arakaki, Y., Echigo, S., & Kamiya, T. (2000). Heart rate recovery after exercise and cardiac autonomic nervous activity in children. *Pediatric research*, 47(3), 329.

Okutucu, S., Karakulak, U. N., Aytemir, K., & Oto, A. (2011). Heart rate recovery: a practical clinical indicator of abnormal cardiac autonomic function. *Expert review of cardiovascular therapy*, 9(11), 1417-1430.

Ostojic, S. M. (2016). Editorial: Post-Exercise Recovery: Fundamental and Interventional Physiology. *Frontiers in physiology*, 7.

Ostojic, S. M., & Calleja-Gonzalez, J. (2010). Aerobic capacity and ultra short-term heart rate recovery after maximal exercise in sportswomen. *Science & Sports*, 25(5), 267-271.

Ostojic, S. M., Markovic, G., Calleja-Gonzalez, J., Jakovljevic, D. G., Vucetic, V., & Stojanovic, M. D. (2010). Ultra short-term heart rate recovery after maximal exercise in continuous versus intermittent endurance athletes. *European journal of applied physiology*, 108(5), 1055-1059.

Ostojic, S. M., Stojanovic, M. D., & Calleja-Gonzalez, J. (2011). Ultra short-term heart rate recovery after maximal exercise: relations to aerobic power in sportsmen. *Chin J Physiol*, 54(2), 105-110.

Ostojic, S. M., Stojanovic, M., Calleja-Gonzalez, J., Jourkesh, M., & Idrizovic, K. (2014). Ultra short-term heart rate recovery after exercise: new tool to monitor recovery in athletes? *Medicina dello Sport*, 67(1), 109-117.

Owen, B. M., Ding, X., Morgan, D. A., Coate, K. C., Bookout, A. L., Rahmouni, K., ... & Mangelsdorf, D. J. (2014). FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. *Cell metabolism*, 20(4), 670-677.

Pandit, R., Beerens, S., & Adan, R. A. (2017). Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 312(6), R938-R947.

Parikh, S., & Gupta, A. (2013). Autonomic dysfunction in epilepsy and mitochondrial diseases. In *Seminars in pediatric neurology* (Vol. 20, No. 1, pp. 31-34). Elsevier.

Peçanha, T., Silva Júnior, N. D., & Forjaz, C. L. D. M. (2014). Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clinical physiology and functional imaging*, 34(5), 327-339.

Pichon, A. P., De Bisschop, C., Roulaud, M., Denjean, A., & Papelier, Y. (2004). Spectral analysis of heart rate variability during exercise in trained subjects. *Medicine & Science in sports & exercise*, 36(10), 1702-1708.

Pierzchała K, Łabuz-Roszak B. (2002). Wybrane metody oceny autonomicznego układu nerwowego. *Wiadomości Lekarskie*, 55(5-6), 325-331.

Pollack, A. (2013). AMA recognizes obesity as a disease. *The New York Times*, 18. <http://www.nytimes.com/2013/06/19/>

Pop-Busui, R., Evans, G. W., Gerstein, H. C., Fonseca, V., Fleg, J. L., Hoogwerf, B. J., ... & ACCORD Study Group. (2010). Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes care*, 33(7), 1578-1584.

Porges, S. W., & Furman, S. A. (2011). The early development of the autonomic nervous system provides a neural platform for social behaviour: A polyvagal perspective. *Infant and child development*, 20(1), 106-118.

Rossi, M., Marti, G., Ricordi, L., Fornasari, G., Finardi, G., Fratino, P., & Bernardi, L. (1989). Cardiac autonomic dysfunction in obese subjects. *Clinical Science*, 76(6), 567-572.

Rossi, R. C., Vanderlei, L. C. M., Gonçalves, A. C. C. R., Vanderlei, F. M., Bernardo, A. F. B., Yamada, K. M. H., ... & de Abreu, L. C. (2015). Impact of obesity on autonomic modulation, heart rate and blood pressure in obese young people. *Autonomic Neur*

*oscience: Basic and Clinical*, 193, 138-141.

Sant Anna Junior, M. D., Carneiro, J. R. I., Carvalhal, R. F., Torres, D. D. F. M., Cruz, G. G. D., Quaresma, J. C. D. V., ... & Guimarães, F. S. (2015). Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with morbid obesity. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 105(6), 580-587.

Selye, H. (1950). Stress and the general adaptation syndrome. *British medical journal*, 1(4667), 1383.

Shetler, K., Marcus, R., Froelicher, V. F., Vora, S., Kalisetti, D., Prakash, M., ... & Myers, J. (2001). Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(7), 1980-1987.

Simhaee, D., Corriveau, N., Gurm, R., Geiger, Z., Kline-Rogers, E., Goldberg, C., ... & Jackson, E. A. (2013). Recovery heart rate: an indicator of cardiovascular risk among middle school children. *Pediatric cardiology*, 34(6), 1431-1437.

Slaughter, M. H., Lohman, T. G., Boileau, R., Horswill, C. A., Stillman, R. J., Van Loan, M. D., & Bembien, D. A. (1988). Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Human biology*, 709-723.

Soares-Miranda, L., Alves, A. J., Vale, S., Aires, L., Santos, R., Oliveira, J., & Mota, J. (2011). Central fat influences cardiac autonomic function in obese and overweight girls. *Pediatric cardiology*, 32(7), 924-928.

Soares, L. P., Dal Fabbro, A. L., Silva, A. S., Sartorelli, D. S., Franco, L. F., Kuhn, P. C., ... & Franco, L. J. (2015). Prevalence of metabolic syndrome in the Brazilian Xavante indigenous population. *Diabetology & metabolic syndrome*, 7(1), 105.

Somlev, P., Uzunova, G., & Pavlova, E. (2012). Heart rate variability at rest in elite and former soccer players. *Scripta Scientifica Medica*, 44, 89-91.

Stanley, J., Peake, J. M., & Buchheit, M. (2013). Cardiac parasympathetic reactivation following exercise: implications for training prescription. *Sports medicine*, 43(12), 1259-1277.

Stoner, L., & Cornwall, J. (2014). Did the American Medical Association make the correct decision classifying obesity as a disease?. *The Australasian medical journal*, 7(11), 462.

Sugawara, J., Murakami, H., Maeda, S., Kuno, S., & Matsuda, M. (2001). Change in post-exercise vagal reactivation with exercise training and detraining in young men. *European journal of applied physiology*, 85(3-4), 259-263.

Tanajak, P., Pongkan, W., Chattipakorn, S. C., & Chattipakorn, N. (2018). Increased plasma FGF21 level as an early biomarker for insulin resistance and metabolic disturbance in obese insulin-resistant rats. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 15(3), 263-269.

Taralov, Z. Z., Terziyski, K. V., & Kostianev, S. S. (2015). Heart rate variability as a method for assessment of the autonomic nervous system and the adaptations to

different physiological and pathological conditions. *Folia medica*, 57(3-4), 173-180.

Thorp, A. A., & Schlaich, M. P. (2015). Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *Journal of diabetes research*, 2015.

Tonello, L., Reichert, F. F., Oliveira-Silva, I., Del Rosso, S., Leicht, A. S., & Boullosa, D. A. (2016). Correlates of heart rate measures with incidental physical activity and cardiorespiratory fitness in overweight female workers. *Frontiers in physiology*, 6, 405.

Tonhajzerova, I., Javorka, M., Trunkvalterova, Z., Chroma, O., Javorkova, J., Lazarova, Z., ... & Javorka, K. (2008). Cardio-respiratory interaction and autonomic dysfunction in obesity. *J Physiol Pharmacol*, 59(Suppl 6), 709-718.

Ueno, H., & Shiotani, H. (1999). Cardiac abnormalities in diabetic patients with mutation in the mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) gene. *Japanese circulation journal*, 63(11), 877-880.

Üner, A., Doğan, M., Epcacan, Z., & Epçaçan, S. (2014). The effect of childhood obesity on cardiac functions. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 27(3-4), 261-271.

Valensi, P., Thi, B. N., Lormeau, B., Paries, J., & Attali, J. R. (1995). Cardiac autonomic function in obese patients. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(2), 113-118.

Van de Vegte, Y. J., van der Harst, P., & Verweij, N. (2018). Heart Rate Recovery 10 Seconds After Cessation of Exercise Predicts Death. *Journal of the American Heart Association*, 7(8), e008341.

Van den Berg MP, Smit AJ. (1997). Bedside autonomic function testing in patients with vasovagal syncope. *Pacing and clinical electrophysiology*, 20(8), 2039-2042.

Van Gaal, L. F., Mertens, I. L., & Christophe, E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444(7121), 875.

Vinik, A. I., Maser, R. E., & Ziegler, D. (2011). Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope?. *Diabetic Medicine*, 28(6), 643-651.

Wakabayashi, K., & Takahashi, H. (1997). Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *European neurology*, 38(Suppl. 2), 2-7

Wasmund, S. L., Owan, T., Yanowitz, F. G., Adams, T. D., Hunt, S. C., Hamdan, M. H., & Litwin, S. E. (2011). Improved heart rate recovery after marked weight loss induced by gastric bypass surgery: two-year follow up in the Utah Obesity Study. *Heart Rhythm*, 8(1), 84-90.

Wilmore, J. H., & Behnke, A. R. (1969). An anthropometric estimation of body density and lean body weight in young men. *Journal of Applied Physiology*, 27(1), 25-31.

World Health Organization. (2000). The Asia-Pacific perspective: redefining obesity

and its treatment

World Health Organization. (2013). Obesity and Overweight. Fact Sheet No 311. Updated March 2013. World Health Organization. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Accessed.

Yamamoto, K. E. N. T. A., Miyachi, M., Saitoh, T. A. K. E. S. H. I., Yoshioka, A., & Onodera, S. (2001). Effects of endurance training on resting and post-exercise cardiac autonomic control. *Medicine and science in sports and exercise*, 33(9), 1496-1502.

Zhou, Y., Xie, G., Wang, J., & Yang, S. (2012). Cardiovascular risk factors significantly correlate with autonomic nervous system activity in children. *Canadian Journal of Cardiology*, 28(4), 477-482.

Zygmunt, A., & Stanczyk, J. (2010). Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Archives of medical science: AMS*, 6(1), 11.