



UNIVERZITET U NOVOM SADU
FAKULTET SPORTA I FIZIČKOG VASPITANJA

**EFEKTI PRIMENE MOLEKULARNOG VODONIKA I
FIZIČKOG VEŽBANJA NA TELESNU KOMPOZICIJU,
METABOLIČKI PROFIL I KVALITET ŽIVOTA
ŽENA TREĆEG DOBA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:
Prof. dr Sergej Ostojić

Kandidat:
Darinka Korovljev

Novi Sad, 2018. godina

obrazac 5a

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
FAKULTET SPORTA I FIZIČKOG VASPTANJA****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	Darinka Korovljev
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Sergej Ostojić, redovni profesor
Naslov rada: NR	Efekti primene molekularnog vodonika i fizičkog vežbanja na telesnu kompoziciju, metabolički profil i kvalitet života žena trećeg doba
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / engl.
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	14 poglavlja / 82 stranice / 4 slike / 8 grafikona / 17 tabela / 4 šeme / 207 reference
Naučna oblast: NO	Fizičko vapitanje i sport
Naučna disciplina: ND	Osnovne naučne discipline u sportu i fizičkom vaspitanju
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Telesna kompozicija, metabolički profil, kvalitet života, molekularni vodonik, vežbanje, žene, treće doba, starenje
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 Zoran Milošević / redovni profesor / Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Univerzitet u Novom Sadu Član: prof. dr Jagoda Jorga / redovni profesor / Medicinski fakultet, 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	Darinka Korovljević
Mentor: MN	Prof. dr Sergej Ostojic, MD, PhD
Title: TI	Co-administration of molecular hydrogen and exercise on body composition, metabolic profiles and health-related quality of life in aged women
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / serb.
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, Lovcenska 16
Physical description: PD	14 chapters / 82 pages / 4 pictures / 8 graphs / 17 tables / 4 schemes / 207 references

Scientific field SF	Physical education and sport
Scientific discipline SD	Basic Scientific discipline in Sport and Physical Activity
Subject, Key words SKW	Body composition, metabolic profile, molecular hydrogen, exercise, quality of life, third age, women, aging
UC	
Holding data: HD	
Note: N	
Abstract: AB	Page
Accepted on Senate on: AS	
Defended: DE	2018.
Thesis Defend Board: DB	<p>President: prof. dr Zoran Milošević / full professor / Faculty of Sport and Physical Education, University of Novi Sad</p> <p>Member: prof. dr Jagoda Jorga / full professor / Medical Faculty, University of Belgrade</p> <p>Member: prof. dr Goran Vasić / full professor / Faculty of Sport and Physical Education, University of Novi Sad</p>

SADRŽAJ

SAŽETAK	VII
ABSTRACT.....	VIII
1 UVOD.....	1
2 TEORIJE STARENJA LJUDSKE POPULACIJE.....	4
2.1 Starenje.....	4
2.1.1 Hronološki i funkcionalni aspekti starenja	5
2.1.2 Biološke teorije starenja.....	8
2.1.3 Oksidativni stres u procesu starenja.....	11
2.1.4 Antioksidativna zaštita organizma	13
2.1.5 Mitohondrijalna funkcija i antioksidativni zaštitni sistemi.....	14
3 MOLEKULARNI VODONIK	17
3.1 Istorijsko otkriće vodonika.....	17
3.2 Fizička i hemijska svojstva vodonika	17
3.3 Primena molekularnog vodonika u medicinske svrhe i bezbednost primene	18
4 TELESNA KOMPOZICIJA.....	23
4.1 Telesna kompozicija i proces starenja kod žena	25
5 METABOLIČKI PROFIL.....	27
5.1 Metabolički profil i starenje kod žena.....	28
6 KVALITET ŽIVOTA I FIZIČKA AKTIVNOST.....	29
6.1 Komponenta fizičkog funkcionisanja.....	31
6.2 Komponenta mentalnog zdravlja	33
7 DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA.....	34
7.1 Primena i efekti H ₂ u lečenju metaboličkih poremećaja	34
7.2 Primena i efekti H ₂ kod neurodegenerativnih oboljenja	35
7.3 Primena i efekti H ₂ na kvalitet života.....	35
7.4 Primena i efekti H ₂ kod fizički aktivnih osoba	36
7.5 Efekti fizičke aktivnosti na kvalitet života.....	36

8	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	38
9	METOD RADA.....	39
9.1	Uzorak ispitanika.....	39
9.2	Eksperimentalni protokol.....	40
9.3	Uzorak varijabli.....	41
9.4	Statistička obrada podataka.....	44
10	REZULTATI.....	45
11	DISKUSIJA.....	56
12	ZAKLJUČAK.....	62
13	ZNAČAJ ISTRAŽIVANJA ZA TEORIJU I PRAKSU.....	63
14	LITERATURA.....	64

SAŽETAK

Istraživanja o primeni molekularnog vodonika prilično su nova, međutim dosadašnja naučna otkrića smatraju molekularni vodonik za važan agens u biomedicini, a sa saznanjem o njegovoj biološkoj raspoloživosti i terapijskom potencijalu u poslednjih deset godina, primetan je porast upotrebe vodonika u preventivne i terapijske svrhe. Proces starenja često prate metabolički poremećaji, gojaznost, opadanje kvaliteta života i kognitivne funkcije. Molekularni vodonik (H_2) efikasno rešava poremećaje povezane s metaboličkim poremećajima i kognitivnim funkcionisanjem na primerima dosadašnjih istraživanja. U cilju procene efekata primene molekularnog vodonika na telesnu kompoziciju, metabolički profil i kvalitet života kod odraslih starijih žena, sprovedena su dva eksperimenta. U prvom eksperimentalnom postupku ispitivani su efekti primene putem oralnog unošenja rastvora vode obogaćene molekularnim vodonikom (HRW) u trajanju od 28 dana. Prvo eksperimentalno istraživanje sprovedeno je na uzorku ispitanica ženskog pola srednjeg starosnog doba i prekomerne telesne težine ($n = 10$), koje su nasumice uzimale vodu obogaćenu molekularnim vodonikom i placebo. Analizirani su efekti primene HRW na indikatore telesne kompozicije, hormonalnog statusa, mitohondrijalne funkcije, kvalitet života, navike u ishrani, nivou fizičke aktivnosti, te kardiorespiratornim sposobnostima. Nakon primenjenog tretmana HRW došlo je do statistički značajnih promena između posmatranih grupa ispitanica i smanjenja procenta telesnih masti i indeksa masti nadlaktice u korist grupe koja je uzimala H_2 ($P < 0,05$). Nakon primenjenog tretmana HRW došlo je do statistički značajnog smanjenja u vrednostima triglicerida u serumu kod ispitanica H_2 grupe u poređenju s placebo grupom (21,3% vs. 6,5%; $P = 0,04$), dok su ostali lipidi krvi ostali stabilni tokom ove studije ($P > 0,05$). Nivoi serumskog insulina smanjeni su za 5,4%, dok je placebo intervencija uvećala odgovor insulina za 29,3% ($P = 0,01$). Došlo je do statistički značajnih efekata kod H_2 grupe u odnosu na placebo grupu u vrednostima maksimalne potrošnje kiseonika $VO_2 \max$ ($P \leq 0,03$), ukupnog izvršenog rada prilikom testiranja ($P = 0,01$), te ukupnog vremena trajanja testa opterećenja ($P \leq 0,02$). Na osnovu ovog istraživanja može se pretpostaviti da H_2 može pozitivno uticati na telesnu strukturu i insulinsku rezistenciju i unapređenje kardiorespiratornih sposobnosti kod žena srednje starosne dobi, prekomerne telesne težine. Drugi eksperimentalni postupak odnosio se na primenu molekularnog vodonika H_2 putem inhalacije svaki dan, po 15 minuta u trajanju od 28 dana. Analizirani su efekti primene H_2 na telesnu kompoziciju, kognitivne performanse i kvalitet života povezan sa zdravljem žena ($n = 13$) starijeg starosnog doba. Inhalacija je sprovedena upotrebom inhalatora koji generiše 4% H_2 . Kognitivna funkcija učesnica ocenjena je pomoću kognitivne skale MMSE i skale za procenu Alchajmerove bolesti (ADAS-Cog). Na osnovu dobijenih rezultata nakon intervencije H_2 došlo je do statistički značajnog povećanja ukupnih rezultata u vrednostima upitnika MMSE (za 13,7%; $P < 0,01$). Osim toga, primetno je statistički značajno poboljšanje vrednosti ADAS-Cog nakon inhalacije H_2 , s boljim performansama na testu za prisećanje reči ($P < 0,01$) i poboljšanju u testu prepoznavanja reči ($P = 0,01$). Dobijeni rezultati oba eksperimenta pokazuju da bi H_2 mogao biti efikasan biomedicinski agens za upravljanje složenim stanjima nastalih starenjem, usled metaboličkih i kognitivnih poremećaja, a u cilju unapređenja kvaliteta života.

ABSTRACT

Research conducted on molecular hydrogen application are rather new, however the latest scientific discoveries consider molecular hydrogen as a significant agent in biomedicine. Owing to the knowledge on its biological availability and therapeutic potential acquired during the last ten years, an increase in the application of molecular hydrogen (H₂) for preventive and therapeutic reasons has been noticed. Aging process is most often accompanied by metabolic disorders, obesity, decline in the quality of life and cognitive functions. Molecular hydrogen (H₂) is an efficient means for treating disorders related to metabolic disorders and cognitive functioning in compliance with research conducted so far. In order to assess the effects of molecular hydrogen application on body composition, metabolic profile and quality of life in adult elder women, two experiments were carried out. Within the first procedure, the effects of its application via oral consumption of hydrogen-rich water solution (HRW) were tested during 28 days. The first experimental research was conducted on the sample of middle-aged overweighted women ($n = 10$), who randomly consumed hydrogen-rich water and placebo. The effects of HRW application at indicators of body composition, hormonal status, mitochondrial functions, quality of life, eating habits, level of physical activity and cardiorespiratory capacities were analyzed. The treatment with HRW brought about statistically significant changes in female subjects as well as body fat percentage and upper-arm fat index reduction in women consuming H₂ ($P < 0.05$). The treatment with HRW also resulted in statistically significant reduction of triglyceride values in serum of women consuming H₂ in comparison to the placebo group (21.3% vs. 6,5%; $P = 0.04$), while other blood lipids remained stable during this study ($P > 0.05$). Levels of serum insulin were decreased to 5.4%, while placebo intervention increased the insulin level up to 29.3% ($P = 0.01$). This also resulted in statistically significant effects in H₂ group in comparison to the placebo group when values of *maximal oxygen consumption* VO₂ max ($P \leq 0.03$), total performance during testing ($P = 0.01$), and total duration of physical endurance test ($P \leq 0.02$) are concerned. On the grounds of this research, it might be assumed that H₂ can have a positive impact on body structure and insulin resistance, as well as improvement of cardiorespiratory capacities in middle-aged overweighted women. The second experimental procedure referred to the application of molecular hydrogen H₂ via inhalation on daily basis, 15 minutes per day over 28 days. The effects of molecular hydrogen application on body composition, cognitive performance and quality of life connected with health of elder women ($n = 13$) were analyzed. Inhalation was performed by using inhalator generating 4% of H₂. The cognitive function of participants was graded by applying the cognitive MMSE scale, as well as the scale for Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog). On the basis of results obtained upon H₂ intervention, a statistically significant increase in total results referring to the values of MMSE test (up to 13.7%; $P < 0.01$) was recorded. Apart from this, a significant improvement of ADAS-Cog values after H₂ inhalation was observed, having better performances when testing word recall ($P < 0.01$) and word recognition ($P = 0.01$). The findings of both experiments indicate that H₂ might be an efficient biomedical agent for managing complex states caused by aging due to metabolic and cognitive disorders, when aiming at improving quality of life.

OPISI SKRAĆENICA

ADL	Activity in Daily Life	LP	odnos laktata-piruvata
AGEs	finalni napredni produkti glikolize	MCH	srednja količina eritrocita
ATP	adenozintrifosfat	MCHC	srednja koncentracija eritrocita
BIA	analiza bioelektrične impedance	MCV	srednji volumen eritrocita
BP	Body Pain	MFRTA	Mitochondrial free radical theory of aging
CI	interval poverenja confidence interval	MH	Mental Health
CR	Calorie Restriction–ograničenje unosa kalorija	MMSE	Mini Mental State Examination
CCP	antitela u serumu markera inflamacije kod reumatoidnog artritisa	MRS	Maintenance and Repair Systems
CMS	Kardiometabolički sindrom	mtDNK	mitohondrijalna dezoksiribonukleinska kiselina
CRP	C reaktivni protein	NADH	Nikotinamid adenin dinukleotid
DAS28	upitnik za procenu pokretljivosti u zglobovima	NADPH	Nikotinamid dinukleotid phosphate
DHEA	Dehidroepiandrosteron	OS	oksidativni stres
DHEAS	Sulfat dehidroepiandrosteron	PAI-1	Plazminogen activator inhibitor 1
DNK	Dezoksiribonukleinska kiselina	PF	Physical Functioning
DM	Diabetes melitus	PD	Parkinson's Disease
ELS	Esential Life Span	PKC	Protein kinaza C
ETL	Electron transportni lanac	RP	Role Limitation Due to Physical Problems
EXP1	eksperiment 1	PTL	trombociti
EXP2	ekseprimment 2	QLQ-C30	upitnik za procenu kvaliteta života
FADH2	Flavin adenin dinukleotid	QoL	Quality of Life
FFA	Free Fatty Acids	RA	reumatoidni artritis
FRTA	Free Radical Theory of Aging	RBC	crvena krvna zrnca
GH	General Health Perception	RE	Role Limitation Due to Emotional Problems
HC	Hydrogen concentration	RVK	reaktivne vrste kiseonika
HCT	hematokrit	SAMP8	The Senescence Accelerated Mouse-Prone 8
HDL	holesterol – lipoproteini velike gustine	SF	Social Functioning
HGB	hemoglobin	SHBG	polni hormon
HRmax	vrednost maksimalne srčane frekvence	SR	slobodni radikali
HRQoL	Health Related Quality of Life	SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
HRW	Hydrogen Rich Water	T-CHOL	ukupni holesterol
IDF	International Diabetes Federation	TIM-TOM	Translocator Inner Membrane / Translocator Outer Membrane
IgA	imunoglobulin A	TNF-α	faktor nekroze tumora
IgG	imunoglobulin G	TRY	trigliceridi
IL-6	interleukin 6	UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
insulin/IGF-1	insulinu sličan faktor rasta 1	VO₂ max	maksimalna potrošnja kiseonika
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire	VT	Vitality / Energy
IWQOL	Impact of Weight on Quality of Life Questionnaire	WBC	bela krvna zrnca
LDL	holesterol – lipoproteini male gustine	WHO	World Health Organization

1 UVOD

Zdravo starenje ili uspešno starenje (*Healthy aging, Succsesfull aging*) predstavlja pojam koji opisuje značaj kvaliteta života (*Quality of Life – QoL*) starih ljudi i sve neophodne elemente koji doprinose kvalitetnom življenju a ne „preživljavanju” u periodu trećeg doba (Rowe & Kahn, 1987; Rowe & Kahn, 1997; Spirduso, 2005). Aktivan životni vek kod osoba treće dobi može se definisati kao životni vek bez invaliditeta u aktivnostima dnevnog života (Spirduso, 1995). Mehanizmi aktivnog starenja uključuju očuvanje normalnog funkcionisanja fizičkom aktivnošću, odgovarajućom ishranom, ali i različitim intervencijama u cilju nadoknade oslabljenih funkcija, izbegavanjem rizičnog ponašanja i permanentnim ojačavanjem socijalne podrške.

Kvalitet života postao je centralna tema za razumevanje uticaja hroničnih bolesti i praćenje generalne dobrobiti kod starijih osoba. Tome u prilog ide činjenica da bi osobe trećeg doba, a kod kojih postoji zastupljenost hroničnih bolesti i loš kvalitet života, više volele bolji kvalitet nasuprot dugotrajnosti života. Opšte je prihvaćeno mišljenje da se pojam kvaliteta života odnosi na višedimenzionalnu konstrukciju koja uključuje fizičku, emocionalnu i društvenu komponentu života (Rejeski & Mihalko, 2001). Kvalitet života povezan sa zdravljem (*Health Related Quality of Life – HRQoL*) zasniva se na definiciji zdravlja Svetske zdravstvene organizacije, koja zdravlje definiše kao stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti ili slabosti (WHO Constitution, 1948). Kvalitet života povezan sa zdravljem odnosi se na sveukupno psihološko, socijalno i duhovno stanje čoveka – uključujući fizičko i društveno funkcionisanje, emotivnu dobrobit, aktivnost i individualnu percepciju zdravlja (Acree et al., 2006).

Odlaganje procesa starenja ili usporavanje gubitka sposobnosti predstavlja jednu od novijih oblasti u svetu nauke. Sam začetak ovog pravca u nauci oslanja se uglavnom na biološke teorije starenja, koje su brojne i često vrlo komplementarne. S aspekta ovih teorija teži se objašnjenju procesa propadanja organizma s nivoa molekula, ćelije, pa potom organa i organizma u celini. Hronična izloženost stresu tokom života, bez obzira da li se radi o fizičkim stresovima, biološkim, sredinskim ili situacionim, iscrpljuje ili slabi adaptacione kapacitete ovog mehanizma, zbog čega se javljaju tzv. adaptacione bolesti koje doprinose ubrzanju propadanja organizma. Pošto telo ima svoje prirodne antioksidativne i protektivne mehanizme, Harman (1956), još na početku utemeljenja svoje teorije slobodnih radikala, predlaže administriranje antioksidanasa kako bi se sprečila šteta što je stvaraju slobodni radikali u organizmu i na taj način usporio proces propadanja organizma, pa tako sprečio nastanak različitih bolesti.

Početak ovog veka biološki efekti molekularnog vodonika postaju značajan predmet pažnje savremenih naučnika iz različitih oblasti. Naučna otkrića o pozitivnim efektima molekularnog vodonika naročito su u ekspanziji poslednjih nekoliko godina. Institut za gerontologiju Medicinskog fakulteta Nipon (Japan) najranije je i najuspešnije istražio biološke efekte vodonika. Grupa za gerontološka istraživanja ovog fakulteta bavila se

prirodom odnosa između mitohondrije i procesa starenja. Ova grupa istraživača započela je istraživanja vezana za ulogu vodonika u lečenju različitih bolesti 2005. godine, a već 2007. dokazali su sledeće: ako ljudi udišu malu količinu vodonika (1–4%, 35 minuta), udahnuti vodonik može imati snažno selektivno antioksidativno dejstvo. Na ovaj način, kroz neutralizaciju toksičnih slobodnih radikala, vodonik može značajno smanjiti verovatnoću pojave moždanog udara i sprečiti druge uzroke i posledice koje izazivaju slobodni radikali (Ohsawa et al., 2007). Povoljni efekti vodonika primećeni su u studijama, a posebno u slučaju bolesti izazvanih ili podstaknutih oksidativnim stresom, kao što su šećerna bolest, metabolički sindrom, reumatoidni artritis ili neurodegenerativne bolesti (Ohta, 2011; Ostojić, 2015). Ova osnovna otkrića posmatraju molekularni vodonik kao važan agens u medicinskoj upotrebi, dok je saznanjem o biološkoj raspoloživosti i terapijskom potencijalu u poslednjih deset godina primetan i porast upotrebe vodonika u preventivne i terapijske svrhe. Do sada, nema kliničkih dokaza o tome da molekularni vodonik može biti štetan za ljudski organizam. Objavljeni podaci iz EU i podaci američke vlade o bezbednosti vodonika pokazali su da vodonik nema akutnog ili hroničnog toksičnog dejstva na ljudsko telo pod normalnim pritiskom (Sun, Ohta & Nakao, 2015).

Navedeni poremećaji i oboljenja zastupljeni su često u populaciji treće dobi. Pored novih saznanja o blagotvornom uticaju i korisnim efektima primene molekularnog vodonika u sprečavanju procesa propadanja i jačanju adaptivnih kapaciteta organizma značajan faktor predstavlja i redovna fizička aktivnost. Smatra se da najmanje 50% promena pripisanih starenju u populaciji razvijenog sveta može biti uzrok atrofije usled neaktivnosti. Prema podacima Ministarstva zdravlja Republike Srbije za 2006. godinu više od dve trećine odraslog stanovništva u Srbiji fizički je neaktivno (67,7%). Fizička aktivnost je značajan kriterijum za ocenu zdravlja, a fizička neaktivnost značajan faktor rizika za nastanak različitih bolesti. Dosadašnja istraživanja potvrdila su da postoje zdravstvene dobrobiti kod osoba trećeg doba, koje su u direktnoj vezi s povećanjem njihove fizičke aktivnosti. Fizičko vežbanje omogućava višestruki razvoj pojedinca, bez obzira na starosnu dob. Ono potpomaže učvršćivanje zdravlja, predstavlja značajan socijalni faktor i sastavni je deo kulture življenja. Važnost pravilnog fizičkog vežbanja u starijem dobu ogleda se u pozitivnom uticaju na očuvanje, unapređenje ili održavanje postojećeg nivoa, te povoljno utiče na sposobnost starih osoba da održe nezavisni način života (Brady, Straight & Evans, 2014).

Postoje određene specifičnosti u procesu starenja karakteristične za osobe ženskog pola. Te specifičnosti odnose se prvenstveno na zakonitosti neuro-endokrinih procesa kod žena. Kada se u menopauzi i postmenopauzi smanji količina estrogena, dolazi do značajnih promena u telesnoj kompoziciji. Kako se smanjuje količina estrogena, tako se remeti tolerancija na glukozu i povećava količina masnog tkiva, posebno u visceralnim regionima, koje prati povećanje telesne težine, tj. dolazi do gojaznosti. Gojaznost dovodi do povećanog rizika za nastanak različitih kardiometaboličkih poremećaja kod žena treće dobi (Clegg et al., 2006). Ova teško izlečiva hronična bolest multifaktorskog porekla može se definisati kao povećanje u akumulaciji telesne masnoće, praćeno perzistentnom inflamacijom, mitohondrijalnom disfunkcijom i oksidativnim stresom (Marseglia et al., 2014).

U zaustavljanju nepovoljnih trendova u zastupljenosti različitih hroničnih bolesti što dovode do nesamostalnog i nekvalitetnog života, za osobe trećeg doba najveći značaj ima primarna prevencija, to jest dejstvo na faktore rizika, zajedničkih za većinu ovih bolesti. Poznato je da hronične nezarazne bolesti nastaju u sadejstvu nepromenljivih faktora kao što su pol, starost i nasleđe, ali i s faktorima rizika na koje je moguće delovati (arterijska hipertenzija, povišene vrednosti LDL holesterola, snižene vrednosti HDL holesterola, dijabetes, gojaznost, neadekvatna ishrana, fizička neaktivnost i mentalni stres).

2 TEORIJE STARENJA LJUDSKE POPULACIJE

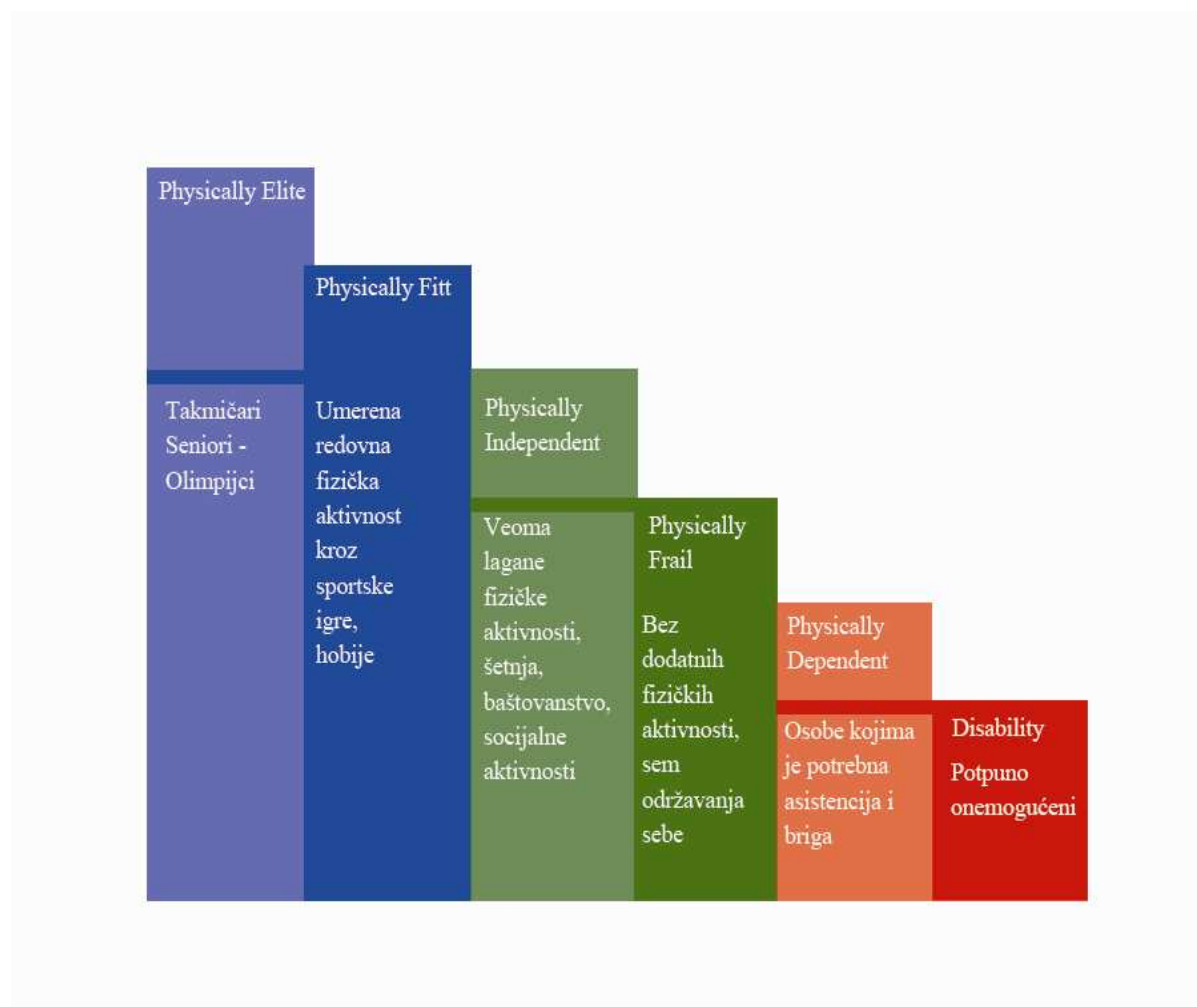
2.1 Starenje

Pitanja: „Kako starimo?” i „Zašto starimo?” datiraju još iz vremena pre naše ere. U nekim zapisima iz vremena starog doba (3000 g. p. n. e.) postoje svedočanstva o procesu starenja, te se u Kini, Mesopotamiji i Egiptu već tada mogu pronaći prvi stavovi o poznom dobu ljudskog bića. U Kini se smatralo da je dugovečnost rezultat harmonije, odnosno ravnoteže u životu, te da starenje ubrzano nastaje gubitkom iste u životu. U sačuvanim istorijskim spisima o starenju iz vremena antičke Grčke, zabeleženo je da su tadašnje filozofe i mislioce većinom zanimali odgovori na pitanja kako produžiti maksimalni životni vek (engl. *Maximum Life Span*), te kako zaustaviti, odložiti i usporiti starenje. Hipokrat, antički grčki lekar i otac savremene medicine (460–377. g. p. n. e.), prvi je predložio definiciju i teoriju starenja, navodeći kako je starenje bespovratan prirodan proces, a verovatno uzrokovan postepenim gubljenjem telesne toplote. U jednoj od prvih pisanih monografija o starenju, autora Rodžera Bejkona (Roger Bacon, 1210–1292), pod nazivom *Cure of Old Age and Preservation of Youth*, uvodi se pojam higijene, a kako bi se moglo usporiti starenje. Isti autor prvi put uvodi termin „wear and tear”, odnosno pojam koji opisuje problem „istrošenosti”, „umora” i moguće „adaptacije” organizma na različita „oštećenja” tokom procesa starenja (Spirduso, Francis & MacRae, 2005; Mišigoj-Duraković, 2008). Od tada do danas, s aspekta evolutivne biologije i posmatranja ljudske vrste u celini, teorije starenja se i dalje bave sličnim problemom prilikom definisanja starenja: problemom „adaptacije” na perzistentne procese oštećenja različitih funkcionalnih sistema ljudskog organizma tokom života (Rose, 1991). Brojni evolutivni biolozi slažu se s tezom da starenje predstavlja „opadanje” funkcionalnih sposobnosti organizma. Međutim, tokom razvoja različitih mehanizama u preživljavanju ljudske vrste, starenje se opisuje – ne samo kao „proces opadanja”, nego i kao perzistentno „stanje adaptacije” sačinjeno od različitih dostignutih „plato faza”, odnosno „stabilnih faza”. Ove faze su u procesu neprekidne adaptacije ljudske vrste na uticaje spoljašnjih i unutrašnjih promena uslovljenih starenjem. Stoga, upravo postizanje „plato faza” predstavlja činjenicu u evoluciji ljudske vrste, o tome kako proces starenja nije dovoljno dobro definisan ako ga opišemo kao *perzistentni* starosno progresivni pad ili opadanje fiziološke funkcije. Umesto toga, starenje podrazumeva starosno progresivno opadanje funkcionalnosti, što ih prate elementi „stabilnih stanja” u kontekstu preživljavanja, odnosno „plato faza” u stopama smrtnosti i reprodukcije ljudske vrste (Rose, 1991; Flatt, 2012).

2.1.1 Hronološki i funkcionalni aspekti starenja

Kada se govori o pojmu starenja, govori se neizostavno i o procesu koji se događa u funkciji vremena, odnosno vremenske dobi. Od pojma „starenje” razlikujemo pojam „starost”, što podrazumeva poslednji razvojni period života pojedinca u odnosu na hronološku dob, a nastupa nakon 65. godine života. S aspekta hronološkog poimanja starosti, koje je najčešće u upotrebi, pripadnici ljudske populacije svrstavaju se prema istim godinama u generacijske grupe. U skladu s tim, možemo razlikovati mlađe starosno doba (65–74), srednje starosno doba (75–84), i najstarije starosno doba (85–99 godina života) (Jones & Rose, 2005).

Napretkom ljudske vrste u razvijanju adaptacionih kapaciteta i dostizanju stabilnih faza u odnosu na progresivno propadanje tokom procesa starenja izvedeni su neki pravci u okviru funkcionalnog tumačenja samog procesa, stoga se u savremenom dobu sve teže mogu napraviti razlike između hronološke i fiziološke, odnosno funkcionalne starosti u okviru iste generacijske grupe i pola. Spirduso (1995) je hijerarhijski podelio osobe starije starosne dobi prema nivou funkcionalnih sposobnosti, svrstavajući ih u: fizički aktivne osobe – „elita“, osobe koje su „fit“, fizički nezavisne osobe, fizički slabe osobe i fizički zavisne osobe (*Slika 1*).



Slika 1. Hijerarhija po zastupljenosti fizičke aktivnosti, prema Spirduso (1995).

Fiziološka starost, za razliku od hronološke (kalendarske starosti), može se opisati individualnom sposobnošću organizma da se adaptira na uslove okoline, a najčešće se ove sposobnosti manifestuju kroz izražen nivo izdržljivosti, snage, fleksibilnosti, koordinacije i radnog kapaciteta (Mišigoj-Duraković, 2008). Smanjena fizička aktivnost jedna je od prvih indikatora fiziološke starosti, a koja se može prikazati kroz vrednosti metaboličke jedinice MET (1MET = metabolička jedinica = 3,5 ml O₂ kg/min) dok opadaju tokom godina starosti.

Tabela 1. Prikaz podele osoba starijeg starosnog doba prema fiziološkoj starosti (Morse & Smith, 1981, prema Mišigoj-Duraković, 2008).

Mlađe starosno doba	Starosna dob 55–75 godina	Maksimalna sposobnost 5–7 MET
Starije starosno doba	Stariji od 75 godina	Maksimalna sposobnost 2– 3 MET
Stariji koje se bave sportom	Nezavisno od starosnog doba	Maksimalna sposobnost 9–10 MET

(1MET = metabolička jedinica = 3,5 ml O₂ kg/min)

Maksimalna potrošnja kiseonika (VO₂ max) jedan je od najvalidnijih pokazatelja radnog i aerobnog kapaciteta i najčešće se korисти u proceni fiziološke starosti u odraslom i starijem starosnom dobu, a predstavlja sposobnost organizma da u određenom trenutku utroši za njega najveću količinu kiseonika (Ostojić, 2006). Maksimalna potrošnja kiseonika VO₂ max obično se izražava u litrima u jednom minutu. Budući da na apsolutne vrednosti VO₂ max u velikoj meri utiče telesna masa, odnosno ukupna masa aktivnog tkiva, u praksi se za procenu maksimalne potrošnje kiseonika (VO₂ max) koristi i relativna potrošnja kiseonika izražena u mililitrima po minuti: ml · kg⁻¹ · min⁻¹. Opadanje aerobne sposobnosti s godinama života svakako je povezano s fiziološkim promenama u organizmu, posebno onima koje se odnose na kardiovaskularni i respiratorni sistem (Tanaka et al., 2001), te na promene u telesnoj kompoziciji, a posebno u skeletnim mišićima (Coggan et al., 1992).

Tabela 2. Klasifikacija nivoa aerobne sposobnosti prema godinama starosti, Svetske zdravstvene organizacije (VO₂ max izražen u ml/kg/min; Živanić, Životić-Vanović, Mijić, & Dragojević, 1999).

NIVO AEROBNE SPOSOBNOSTI										
godine	snižen	nedo- voljan	prose- čan	visok	vrlo visok	godine	snižen	nedo- voljan	prose- čan	visok
Muškarci						Žene				
20-29	<25	25-33	34-42	43-52	>52	20-29	<24	24-30	31-37	38-48
30-39	<23	23-30	31-38	39-48	>48	30-39	<20	20-27	28-33	34-44
40-49	<20	20-26	27-35	36-44	>44	40-49	<17	17-23	24-30	31-41
50-59	<18	18-24	25-33	23-42	>42	50-59	<15	15-20	21-27	28-37
60-69	<16	16-22	23-30	31-40	>40	60-69	<13	13-17	18-23	24-34

Na osnovu nivoa funkcionalnosti i u odnosu na to „kako starimo”, starenje se može posmatrati kao normalno – uobičajeno starenje, patološko ili abnormalno starenje i tzv. *uspešno ili zdravo starenje* (Jones & Rose, 2005).

Uobičajeno, normalno starenje podrazumeva način starenja tipičan za većinu ljudske populacije, a podrazumeva postepeno opadanje telesnih funkcija i zastupljenost uobičajenih limitirajućih faktora, koji se događaju normalnim starenjem.

Patološko starenje odnosi se na pojedince koji imaju visoku genetsku predispoziciju za dobijanje rizičnih bolesti, te njihov životni stil uključuje i rizično ponašanje u smislu zastupljenosti alkohola, pušenja, prekomerne ishrane, nedostatka kretanja itd. Sve to uzrokuje kraći životni vek, slab kvalitet života, te ubrzan kraj životnog ciklusa.

Zdravo starenje ili uspešno starenje (Healthy aging, Successful aging) predstavlja pojam koji opisuje značaj kvaliteta života (Quality of Life – QoL) starih ljudi i sve neophodne elemente koji doprinose kvalitetnom življenju (Valliant & Mukomal, 2001). Zdravo starenje može se definisati kao životni vek bez invaliditeta u svakodnevnim aktivnostima, što podrazumeva očuvanje normalnog funkcionisanja, primenu redovne fizičke aktivnosti, odgovarajuću ishranu, ali i različite intervencije u cilju nadoknade oslabljenih funkcija, te permanentnu socijalnu podršku (Rowe & Kahn, 1987; Spirduso, 2005).

Iako smo danas bliže odgovorima na pitanje: zašto starimo, ne postoji jedinstvena, sveobuhvatna teorija starenja. Razvile su se brojne naučne discipline i oblasti koje se bave fenomenom starenja, a shodno aspektima tumačenja svrstavaju se u biološke, psihološke i sociološke teorije starenja ljudske populacije (Jones & Rose, 2005).

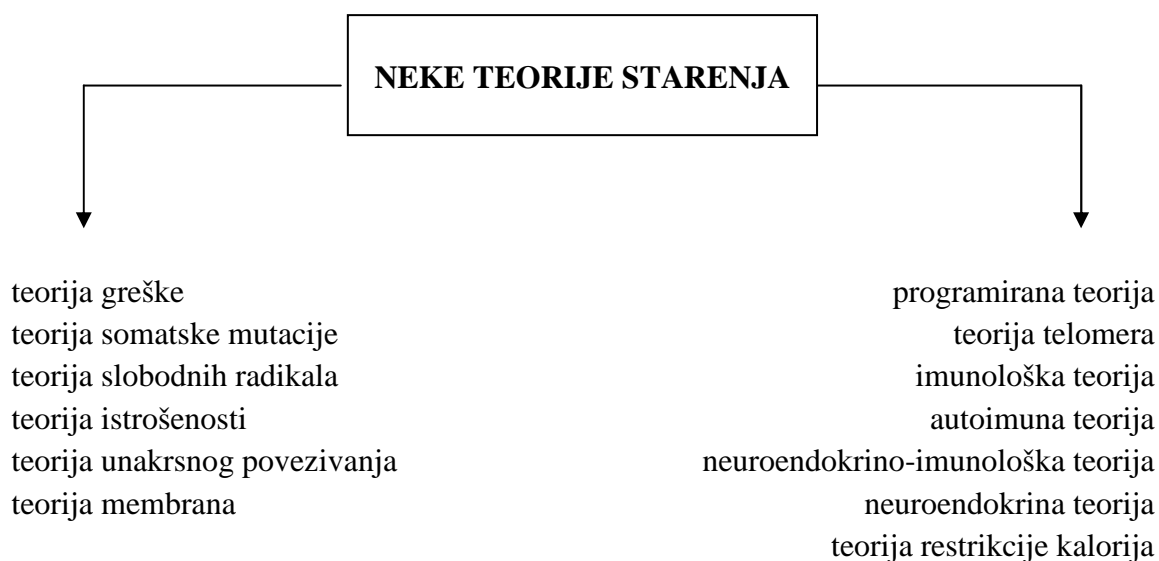
Sociološke teorije imaju za cilj da objasne promene u odnosu pojedinca i društva, do čega dolazi u procesu starenja, što prevashodno podrazumeva promene socijalnih aktivnosti, socijalnih interakcija i socijalnih uloga.

Psihološke teorije pokušavaju da daju odgovor na dva osnovna pitanja: kako dolazi do organizacije ponašanja tokom vremena i u kojim okolnostima dolazi do dezorganizacije ponašanja tokom vremena (Despot-Lučanin, 2003).

Biološke teorije usmerene su na istraživanje činilaca odgovornih za otpočinjanje procesa starenja na nivou molekula, ćelije, sistema ili organizma u celini, pri čemu, i to neretko – jedna biološka teorija nadopunjuje drugu (Korovljev, 2010).

2.1.2 Biološke teorije starenja

Biološke teorije mogu se načelno podeliti u dve velike grupe: stohastičke ili slučajne teorije i nestohastičke ili genetske, odnosno programirane teorije starenja (Schulz-Aellen, 1997, Troen, 2003). Prema stohastičkim teorijama navodi se da tokom starenja dolazi do slučajnog oštećenja molekula, te njihovim nagomilavanjem dolazi do pada fizioloških funkcija i starenja. Prema programiranim teorijama smatra se da je genetska određenost procesa starenja dominantnija nad ostalim mehanizmima (Filipović, 2016). Razvijanjem sve većeg broja bioloških teorija dolazi do veće komplementarnosti u tumačenjima uzroka nastajanja procesa starenja, te se uzroci nalaze i u slučajnim i u programiranim teorijama starenja. Smatra se da se biološko starenje svakako fenomenološki normalno javlja tokom perioda preživljavanja i prirodnog životnog veka (engl. *Essential Life Span* – ELS), pa ljudski organizam preživljava kako bi postigao ELS na osnovu genetski determinisane, programirane dugovečnosti, ali svakako, tokom tog procesa, onako kako nastaju oštećenja, tako se i usavršavaju potrebni „sistemi adaptacije i obnove”, MRS – (engl. *Maintenance and Repair Systems*) (Rattan, 2006).



Šema 1. Teorije starenja.

U ćeliji postoje tri glavna izvora oštećenja: (1) reaktivne vrste kiseonika (RVK) i slobodni radikali (SR), nastali usled spoljnih induktora štete (na primer: ultraljubičasti zraci), a kao posledica ćelijskog metabolizma koji uključuje kiseonik, metale i druge metabolite; (2) glukoza i njeni metaboliti, te njihove biohemijske interakcije sa RVK i (3) spontane greške u biohemijskim procesima, kao što je na primer dupliranje DNK, transkripcija, posttranskripcionalna obrada, translacija i posttranslacione modifikacije (Rattan, 2006).

Prema dosadašnjim istraživanjima razvijeno je više od 300 različitih bioloških teorija starenja (De Grey, 1999). Dve teorije su osnova većini eksperimentalnih istraživanja o

biogerontologiji, a to su teorije starenja, koje se zasnivaju na slobodnim radikalima i proteinskoj greški. Iako se nijedna od njih ne može smatrati potpunom teorijom biološkog starenja, njihov doprinos u obezbeđivanju čvrste naučne osnove za eksperimentalno istraživanje starenja i intervencija protiv starenja neumitno se mora uzeti u obzir.

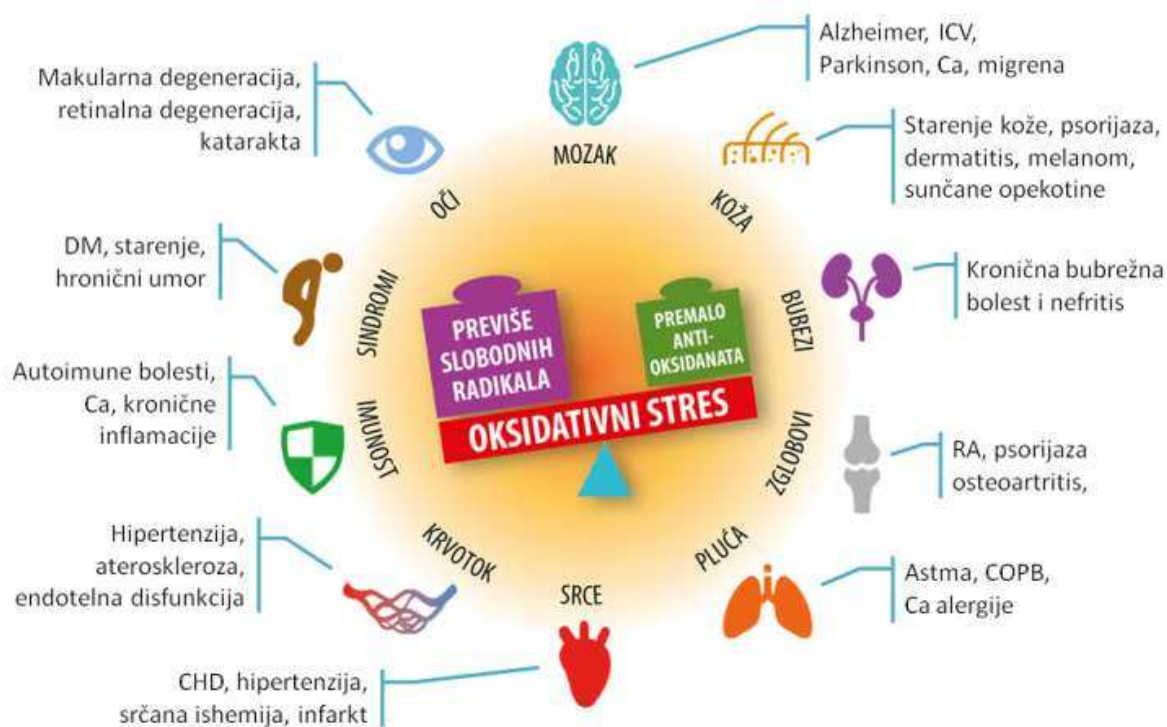
Jedna od osnovnih stohastičkih teorija starenja je teorija slobodnih radikala, zasnovana na pretpostavci da proces starenja nastaje usled akumulacije slučajnih oksidativnih oštećenja molekula izazvanih uticajem visoko reaktivnih kiseoničkih vrsta RVK (ROS – engl. *Reactive Oxygen Species*). Denham Harman je 1956. godine predložio *Teoriju starenja slobodnih radikala (FRTA, Free radical theory of aging)*, koja smatra da usled normalne funkcije metabolizma dolazi do produkcije slobodnih radikala, što dovodi do oštećenja molekula. Slobodni radikali su nusproizvodi osnovnih metaboličkih funkcija u organizmu. Predstavljaju nestabilne molekule visoke reaktivnosti, koji u organizmu stupaju u hemijske reakcije s delovima ćelije (proteinima, lipidima, ugljenim hidratima, molekulima DNK), izazivajući biohemijske, morfološke i funkcionalne poremećaje (Halliwell & Gutteridge, 1985). Međutim, pod uticajem nekih spoljašnjih činilaca, kao što su ozon, pesticidi, radijacija, duvanski dim, alkohol, može se povećati njihova količina u organizmu. To su veoma nestabilne, ali i visoko reaktivne hemijske materije, koje su u normalnim uslovima neutralisane enzimskom aktivnošću ili prirodnim antioksidansima. Međutim, ako nisu neutralisani, slobodni radikali vezuju se s drugim molekulima, posebno s nezasićenim lipidima ćelijskih membrana mitohondrija, lizozoma i ćelijskog jezgra. Na ovaj način slobodni radikali se vezuju za receptore i inhibiraju interakciju ćelije s drugim supstancama, koje se za te receptore vezuju, što za posledicu ima nepravilno funkcionisanje ćelije, a zatim i njenu smrt. Starenjem dolazi do pojave sve većeg broja molekula oštećenih slobodnim radikalima, što rezultira poremećajem ćelijske funkcije i njenim propadanjem.

Nakon izvesnog vremena, Denham Harman je usavršio svoju teoriju posle eksperimentalne potvrde da se najveća produkcija RVK nalazi u mitohondrijama, te je 1972. godine predstavio *Mitohondrijalnu teoriju starenja slobodnih radikala (MFRTA Mitochondrial free radical theory of aging)*. Ovu teoriju je usavršio Jaime Miguel 1980. godine. Ovi naučnici su shvatili da se veći deo uzroka i oštećenja zapravo nalazi u mitohondriji. Ćelijska smrt je po ovoj teoriji prouzrokovana tačkastim mutacijama i delecijama mitohondrijalne DNK. Mitohondrije predstavljaju jedinstvene organele, zato što poseduju sopstvenu mtDNK. S obzirom na to da mtDNK ne poseduje histonsku zaštitu, ni zaštitne enzime, češće dolazi do izloženosti različitim oštećenjima u odnosu na nukleusnu DNK. Pojavom mutacija mtDNK nastalih usled starenja tkiva dolazi do akumulacije istih u ćeliji, te će zbog toga neke od ćelija biti, a neke ne u mogućnosti da stvore komponente mtDNK, pa stoga dolazi do ugroženosti sistema. Tkivo može biti kompromitovano učestalim mutacijama mtDNK, usled čega dolazi do patološkog stanja praćenog degenerativnim pojavama i popuštanjem funkcije organskih sistema, što uzrokuje organske disfunkcije i, eventualno, smrt (Filipović, 2016). *Teorija katastrofalne greške (error catastrophe)* predstavlja teoriju starenja prema kojoj se kao uzrok procesa starenja navodi pojava grešaka nastalih slučajno. One izazivaju oštećenja na proteinskim molekulima, te se nakon toga javljaju propusti u procesima transkripcije i translacije. Replikacijom defektnih proteinskih molekula, javlja se poremećaj funkcije ćelije te dolazi do njene smrti. Smatra se da ove

greške nastaju kao posledica radijacije i somatskih mutacija. Na ovu teoriju nadovezuje se *Teorija poremećaja „repair” mehanizama*. Prema ovoj teoriji, navodi se da starenje nastaje usled opadanja funkcije sposobnosti obnavljanja „repair” mehanizama DNK. Aktuelna je još i *Teorija modifikacije proteina*, koja objašnjava da promene usled procesa starenja nastaju kao rezultat posttranslacionih promena proteina u matriksu. Zbog podleganja enzima glikolizaciji i oksidaciji dolazi do ukrštanja kovalentnim vezama, što dovodi do nastanka AGE (Advanced Glycosylation End-product) (Yamagishi et al., 2012; Filipović, 2016). *Programirane ili genetske teorije starenja* oslanjaju se na genetsku određenost ovog procesa. Ove teorije nalaze potporu i u postojanju sindroma koji se odlikuju fenotipskim promenama. Utvrđeno je da se starenje nalazi kodirano u različitim genima, ali da su ti zapisi podložni neprekidnim uticajima endogenih i egzogenih faktora. Ovi faktori utiču na mutiranje i ćelijske i mitohondrijalne DNK, a koje permanentno usavršavaju sisteme obnove „repair” mehanizma smanjujući nepovoljne uticaje akumuliranih molekularnih oštećenja. Značajna je, takođe i *neuroendokrina teorija*. Ova teorija zastupa činjenicu da u toku života dolazi do opadanja neuroendokrine funkcije hipotalamusa, ali još uvek nije potpuno jasno da li su endokrine promene rezultat starenja ili starenje kao proces utiče na funkciju endokrinog sistema. *Imunološka teorija* proces starenja objašnjava smanjenjem kapaciteta imunog sistema i pojavom češćih autoimunih poremećaja. Smanjuje se produkcija antitela od strane β -ćelija, a takođe i IgA i IgG sekretornih antitela. Ono što nije definitivno utvrđeno kod ove dve teorije jeste – da li su ove promene posledica ili uzroci starenja (Fleming et al., 1982; Linnane et al., 1989; prema Filipović, 2016). Komplementarno s ovim teorijama, u novije vreme se smatra da restrikcija kalorija (*Calorie restriction – CR*) bitno utiče na životni vek, upravo kao i brzina metabolizma. Dosadašnja istraživanja ukazuju na značajnu povezanost insulinskih signalnih puteva s procesom starenja, odnosno da se isključenjem insulin/IGF-1 (hormona rasta) signalnog puta može uticati na kontrolu i usporavanje procesa starenja (Van Heemst, 2010). Takođe, restrikcija kalorija dovodi do značajnih otkrića u funkcionisanju mtDNK, indukuje mitohondrijalnu biogenezu i povećava oksidativni kapacitet (Martin-Montalvo & de Cabo, 2013; Chistiakov et al., 2014). Slično se dešava i s intervencijom redovnog vežbanja, pri čemu dolazi do reparacije određenih struktura u disajnom lancu mitohondrije, te se za prevenciju posledica starenja predlažu intervencije vežbanjem i restrikcije kalorija. Ovi činiooci doprinose zaustavljanju mutacija mtDNK. S obzirom na to da je veoma teško ostati u režimu restrikcije kalorija, predlaže se adekvatna suplementacija koja bi mogla doprineti smanjenju mutacija i oštećenja mtDNK (DeBalsi, Hoff & Copeland, 2017). U novije vreme, pored analize hromozoma, dužine telomera, uz genom, naučnici su razvili niz istraživanja usmerenih na epigenom ćelijskih mehanizama. Ustanovljeno je da epigenetske promene utiču na DNK i proteine koji su u interakciji, te menjaju aktivnosti različitih gena pod uticajem spoljašnjih činilaca – ishrane, zračenja, zagađenja okoline i vremenom dovode do promene u naslednom, genetskom zapisu. Uticajem spoljašnjih faktora ostvaruje se epigenetska modifikacija što utiče na genom koji menja ekspresiju gena (Go & Jones, 2017).

2.1.3 Oksidativni stres u procesu starenja

Proces disanja predstavlja neophodan proces za sva bića aerobnog sveta. U tom procesu kiseonik predstavlja nezamenljiv element, koji u toku oksidacije stvara energiju potrebnu za život. Prilikom oksidacije i regularnih biohemijskih procesa dolazi do stvaranja slobodnih radikala koji imaju pozitivne fiziološke funkcije, što je posebno izraženo u nekim fazama imunoloških odgovora organizma (Hensley et al., 2000). Stanje oksidativnog stresa nastaje kada u organizmu dođe do povećane produkcije slobodnih radikala, uz smanjenu sposobnost njihovog uklanjanja i neutralizacije. Promene u funkciji ćelije usled oksidativnog stresa izazivaju patološka oštećenja u tkivu i samim tim preduslove za nastanak velikog broja bolesti, te ubrzanog procesa starenja (Grassi et al., 2010).



Slika 2. Prikaz disbalansa nastalog usled oksidativnog stresa.

Reaktivne vrste kiseonika (RVK) stvaraju se u organizmu tokom našeg svakodnevnog života kao sporedni proizvod energetskog metabolizma pomoću oksidativne fosforilacije, a usled uticaja rizičnih faktora, kao što su pušenje ili zagađenje vazduha, izlaganje ultraljubičastom zračenju ili radijaciji, napornom vežbanju, fizičkom ili psihološkom stresu i sličnom. Brojni naučni dokazi zasnovani su na potvrđenoj vezi između hroničnog oksidativnog stresa i širokog spektra patoloških stanja, akutnih i hroničnih bolesti, te se klinički manifestuju uključujući akutne i hronične inflamatorne bolesti, kardiovaskularne

bolesti, reumatoidni artritis, dijabetes melitus, arterosklerozu, maligne i neurološke bolesti (Alchajmerova bolest, Parkinsonova bolest) i druga stanja koja izazivaju prerano starenje (Andersen, 2004; Bagul & Banerjee, 2013; El Assar et al., 2013). U normalnim uslovima, RVK izazvan napornim vežbanjem dovodi do zamora mišića (Westerblad & Allen, 2011).

Dosadašnja istraživanja navode da je oksidativni stres jedan od glavnih uzročnika nastanka dijabetesa, hipertenzije i arteroskleroze, a sve je više naučnih dokaza koji potvrđuju značajnu ulogu povećanog oksidativnog stresa u masnom tkivu, posebno kod osoba koje su gojazne. To dovodi do poremećaja sekrecije adipokina i razvoja osnove za nastanak metaboličkog sindroma (Srđić, 2009; Marseglia, 2014). U novijim istraživanjima, navodi se da je gojaznost praćena stanjem „inflamacije niskog stepena“ (Srđić, 2009), što može biti uzročnik razvoja insulinske rezistencije i drugih komponenata metaboličkog sindroma. Pretpostavlja se da navedeno stanje inflamacije masnog tkiva kod gojaznih osoba ima ključnu ulogu u patogenezi brojnih komplikacija nastalih usled stanja gojaznosti. U prilog ovoj pretpostavci ide i činjenica da su vrednosti inflamatornih markera, poput IL-6, TNF- α , CRP, haptoglobina, često povećane usled gojaznosti. Smatra se da adipokini predstavljaju osnovnu vezu insulinske rezistencije i gojaznosti, te na taj način doprinose razvoju kardiovaskularnih oboljenja (Srđić, 2009). Inflamacija masnog tkiva smatra se posledicom gojaznosti, mada se u novije vreme razmatra i obrnut odnos, pa se sve češće navodi da je gojaznost posledica zapaljenja masnog tkiva (Marseglia, et al., 2014). Oksidativni stres u vaskularnim zidovima izaziva oštećenja koja dalje dovode do pojave arteroskleroze i hipertenzije. Smatra se da akumulacija viscelarnih masti uzrokuje povećanje preoksidacije lipida i dovodi do poremećaja putem viška slobodnih masnih kiselina i citokina, a potom izaziva sistemsko oksidativno oštećenje. Oksidativni disbalans je regulator arterijskog pritiska, a navodi se da indukuje endotelnu disfunkciju, te samim tim i pojavu hipertenzije i koronarne bolesti (Srđić, 2009; Hopps et al., 2010; Marseglia et al. 2014).

Sve je više naučnih istraživanja o značajnoj ulozi oksidativnog stresa prilikom nastajanja neurodegenerativnih oboljenja (Trivić, 2009). Najčešći uzroci su mitohondrijalna disfunkcija, te rezistencija na insulin usled povećanog prisustva slobodnih radikala koji oštećuju i uništavaju makromolekule. Usled toga stvaraju se neurotoksični faktori, a za razliku od drugih organa, mozak je izuzetno osetljiv na reaktivne oblike kiseonika, zato što neuroni imaju relativno niske nivoe endogenih antioksidanata (Jovanović, 2012). Ukoliko bi se reagovalo na prevenciju nastajanja metaboličkog sindroma, te lečila insulinska rezistencija, postojao bi dobar način za sprečavanje nastanka Alchajmerove bolesti (Jenner, 2003; Halliwell, 2006; Jovanović, 2011).

2.1.4 Antioksidativna zaštita organizma

Supstance koje štite ćelije organizma od oksidativnog delovanja slobodnih radikala nazivaju se antioksidansi. Antioksidativna zaštita organizma podrazumeva delovanje određenih mehanizama sačinjenih od dve vrste antioksidativnih sistema. Jedan je antioksidativni enzimski sistem, uključujući: superoksid dismutazu, katalazu i glutathion peroksidazu. Drugi je neenzimski antioksidativni sistem, uključujući: glutathion, vitamine C, E, A (beta-karoten), lutein, likopen, vitamin B2, koenzim Q10, cistein, mokraćnu kiselinu i druge supstance. Ova dva sistema nisu izolovana i mogu se smatrati celinom sistema. Dok antioksidativni enzimski sistem igra katalitičku antioksidativnu ulogu, neenzimski antioksidativni sistem obezbeđuje supstrate za reakciju antioksidacije. Kapacitet njihovog stvaranja uslovljen je ne samo genetski i polom, već i starošću organizma i životnim navikama, a posebno u ishrani (Voss & Siems, 2006).

Tabela 3. Enzimski i neenzimski antioksidansi.

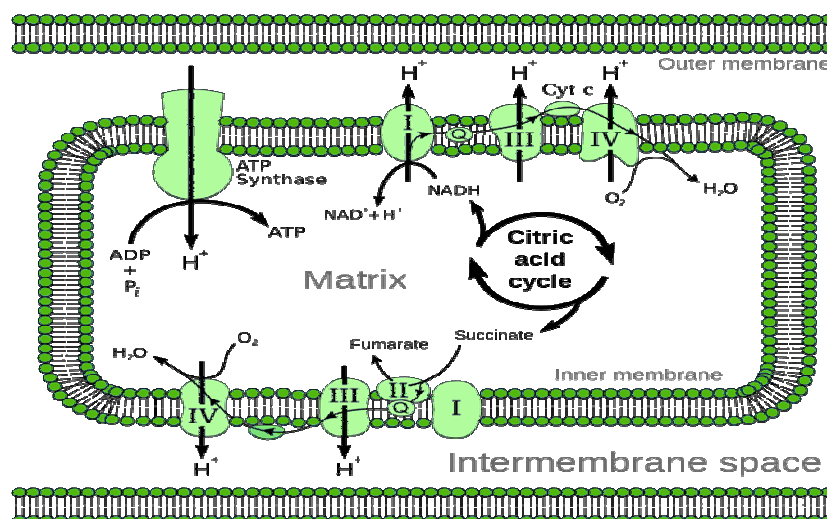
Enzimski antioksidansi	Neenzimski antioksidansi
<ul style="list-style-type: none"> • superoksid dizmutaza • katalaza • glutathion peroksidaza • glutathion reduktaze i transferaze • tiol-disulfid oksidoreduktaze • peroksiredoksini 	<ul style="list-style-type: none"> • transferin • feritin • laktoferin • hemoglobin i hemopeksin • albumin • glutathion • askorbinska kiselina • tokoferol • ubihinon • β-karoten • mokraćna kiselina • bilirubin

Prema nivou i načinu delovanja u ljudskom organizmu antioksidansi mogu biti preventivni, oni koji sprečavaju nastanak slobodnih radikala, zatim „hvatači” (engl. „Scavenger” – antioksidansi sposobni da uhvate ciljano slobodne radikale), te reparacioni, koji deluju obnavljajuće u odnosu na molekule i oštećene strukture (Ohshima et al., 1998).

2.1.5 Mitohondrijalna funkcija i antioksidativni zaštitni sistemi

Mitohondrije predstavljaju organele (subcelularne strukture) u ćelijama organizma u kojima se proizvodi energija neophodna za život. Njihova najvažnija uloga je učestvovanje u procesu disanja svake ćelije. Prilikom uzimanja kiseonika neposredno iz krvi, zajedno sa supstancama iz hrane, otpočinje proces stvaranja osnovne životne energije ATP – adenzin trifosfata. U ovoj reakciji oslobađa se ugljen-dioksid, koji izdišemo, i voda. Način na koji aerobne ćelije proizvode ATP je oksidativna fosforilacija, odnosno proces prenosa elektrona u mitohondrijama. Mitohondrije su jedinstvene organele uključene u esencijalne ćelijske funkcije, kao što su proizvodnja energije (ATP), diferencijacija ćelija ili apoptoza. Njihova homeostaza je prepoznata kao glavni faktor dobro uravnoteženog metabolizma, a mitohondrijalna funkcija zavisi upravo od njihovog formiranja, održavanja i dinamike. Konkretno, dvostruka membrana mitohondrija i veliki membranski potencijal važni su elementi mitohondrijalne stabilnosti, koja kontroliše transport različitih molekula i drugih faktora (npr. jona) u organele i iz njih. Dok je spoljašnja membrana relativno propustljiva za male molekule (transportovane putem difuzije) i velike proteine (transportovane preko translokaza), unutrašnja mitohondrijalna membrana je vrlo nepropusna za većinu molekula (Ostojić, 2015). Skoro svi joni i molekuli zahtevaju posebne membranske transportere za ulazak ili izlazak iz mitohondrijalnog matriksa. Pored toga, postoji i membranski potencijal koji je unutra negativan, preko unutrašnje membrane, formiran akcijom enzima transportnog lanca elektrona. Za dospevanje do matriksa, potencijalni agens za specifične mitohondrije treba da bude mali lipofilni katjon s velikim jonskim radijusom koji efikasno smanjuje energiju aktivacije za membranski prolaz ili se oslanja na selektivno vezivanje za unutrašnji membranski specifični nosač.

Spoljašnja i unutrašnja membrana mitohondrije funkcionalno su različite, a proteini se nalaze u unutrašnjoj membrani i učestvuju u transportu važnih jedinjenja mitohondrijalnog matriksa, s ciljem obezbeđenja procesa oksidativne fosforilacije i sinteze ATP-a. Proces β -oksidacija masnih kiselina i Krebsov ciklus odvijaju se u matriksu mitohondrija. Flavin adenin dinukleotid (FADH₂) i nikotinamid adenin dinukleotid (NADH) učestvuju kao donori u elektron transportnom lancu (ETL) do finalnog akceptora O₂ koji se redukuje u H₂O. Donore elektrona predstavljaju proizvodi i učesnici glikolize, Krebsovog ciklusa i β -oksidacije masnih kiselina. Ovaj lanac se sastoji od četiri kompleksa koji učestvuju u ovom procesu I, II, III i IV (Đorđević, 2016).



Slika 3. Prikaz lanca transporta elektrona u mitohondriji.

Prema mitohondrijalnoj teoriji starenja (MFRTA), uzrok procesa starenja predstavljaju reaktivne vrste kiseonika, nastale kao slučajni proizvodi procesa oksidativne fosforilacije unutar mitohondrija, a koje dovode do oksidativnih oštećenja ćelijskih makromolekula (Harman, 1972 prema Đorđević, 2016). Na osnovu pretpostavke koja se navodi prema MFRTA, nakon kumulativnih oštećenja tokom određenog vremena, nastalih u mitohondrijalnoj DNK, lipidima i proteinima, smanjuje se efikasnost transporta elektrona kroz ETL i samog procesa oksidativne fosforilacije, te dolazi do takozvanog „curenja” elektrona, pa se povećava nastajanje reaktivnih kiseoničkih vrsta u mitohondriji (mRVK). Ovim načinom dolazi do pojave koja se naziva neprekidni krug, koji se još može nazvati i spiralni proces (engl. *vicious cycle*), a u kome mRVK oštećujući mitohondrijalni ETL povećavaju sopstvenu produkciju (Đorđević, 2016; DeBalsi, Hoff & Copeland, 2017).

Dosadašnja istraživanja navode da postoji negativna povezanost nivoa zastupljenosti mRVK i dužeg životnog veka, te da tokom hronološkog starenja dolazi do povećavanja nivoa mRVK i količine oksidativnih oštećenja koji inhibiraju normalnu funkciju mitohondrije. U mitohondriji se nalaze izvori reaktivnih vrsta kiseonika koji učestvuju u procesu oksidacije makromolekula i oštećuju ih. U mitohondrijalne mRVK spadaju superoksid anjon, vodonik-peroksid i hidrosilni anjon, nastali u mitohondrijalnom elektron-transportnom disajnom lancu (Balaban et al., 2005; Đorđević, 2016).

Koenzim Q10 jedan je od osnovnih koenzima koji se nalaze u ljudskom organizmu. Njegov drugi naziv – ubikinon – potiče od latinske reči *ubiquitarus*, što znači „onaj koji je svuda prisutan”. U prirodi je veoma zastupljen u namirnicama biljnog i životinjskog sveta, te predstavlja prirodni antioksidans. Nalazi se u svim ljudskim ćelijama, a najviša koncentracija zastupljenosti mu je u jetri, pankreasu i srcu. Ukoliko ga u dovoljnoj količini u organizmu nema, to ukazuje na eventualno postojanje bolesti srca, preterane gojaznosti, hipertenzije, Parkinsonove bolesti. Ovaj koenzim naročito se smanjuje tokom starosti. Redukovani oblik ubikinona, ubikinol, deluje kao antioksidans vezujući se sa RVK tokom ćelijskog metabolizma, potpomaže funkciju vitamina E, glavnog antioksidansa u ćelijskoj membrani i

drugih liposolubilnih supstanci. Kao koenzim učestvuje u mitohondrijama i važna je komponenta procesa transformacije hrane u ATP. Ubikinon je esencijalni nosač elektrona u mitohondrijalnom respiratornom lancu, doprinoseći ATP biosintezi. To je moćan liposolubilni antioksidans i hvatač slobodnih radikala, efikasno štiti membranu mitohondrije, mDNK i membranske proteine od oksidativnih oštećenja izazvanih slobodnim radikalima (Sanoobar et al., 2013).

3 MOLEKULARNI VODONIK

3.1 Istorijsko otkriće vodonika

U istoriji otkrića hemijskih elemenata teško je odrediti ko je otkrio vodonik. Krajem šesnaestog veka, Paracelzus (*Paracelsus*), švajcarski hemičar, primetio je fenomen kada sagorivi gas može da nastane usled korodiranja metala kiselinom. Drugim rečima, on je slučajno otkrio vodonik. Godine 1671, Robert Bojl (*Robert Boyle*), poznati irski filozof, hemičar, fizičar i izumitelj, takođe je ispitivao vodonik i sačinio opis njegovih svojstava. Međutim, po istoriji nauke vodonik je otkrio Henri Kevendiš (*Henry Cavendish*), engleski naučnik koji je vodonik pažljivo proučavao i odredio neke njegove ključne osobine, kao što je, npr. gustina. Ovaj naučnik je otkrio da smeša vodonika i vazduha može da se zapali kako bi se pokrenula eksplozija. Stoga je Kevendiš 1766. godine nazvao vodonik „zapaljivim vazduhom”, te istakao da je ovaj gas 11 puta lakši nego običan vazduh i da nije rastvorljiv u vodi ili alkalnim rastvorima. Iako je Kevendiš prvi čovek koji je otkrio vodonik i potvrdio vezu između reakcije vodonika i kiseonika, prvi put, usled ograničenosti tradicionalnih teorija, nije adekvatno prepoznao značaj otkrića vodonika. Antoan-Loren de Lavoazje (*Antoine-Laurent de Lavoisier*), poznati francuski hemičar i otac savremene hemije, ponovio je Kevendišev eksperiment i jasno predložio tačan zaključak da voda nije element, već jedinjenje vodonika i kiseonika. Godine 1787. Lavoazje je potvrdio da je u pitanju hemijski element i nazvao ga vodonikom, što znači „element koji stvara vodu” (Sun, Ohta & Nakao, 2015).

3.2 Fizička i hemijska svojstva vodonika

Vodonik je hemijski element, prvi u tabeli periodnog sistema, sa simbolom elementa „H”. To je i najmanji atom u svemiru i najjednostavniji element u prirodi. Vodonik, kao univerzalni element, može se posmatrati kao glavna komponenta u sastavu univerzuma, njegova struktura najjednostavnija je od svih elemenata i predstavlja srž energetske transformacije univerzuma. Uobičajena pojedinačna forma elementa vodonika je vodonični gas, a on je molekul bezbojnog, bezukusnog i bezmirisnog diatomske gasa. Gustina vodonika je vrlo mala i poseduje najmanju molekularnu težinu u prirodi, a njegova gustina je manja od gustine vazduha. Pod standardnim uslovima (temperatura je 0°C, a pritisak 101,325 kPa), masa 1 l vodonika je 0,089 g. U poređenju s istom zapreminom vazduha, masa vodonika je oko 1/14 vazduha. Zbog izuzetno male gustine vodonika, vodonik na zemlji se postepeno uzdiže u atmosferu i konačno nestaje u svemiru. Rastvorljivost vodonika u uobičajenim tečnostima je relativno niska. Vodonik ima veliku specifičnu toplotu i odličnu toplotnu provodljivost u odnosu na druge gasove. Zapaljivost vodonika takođe je manifestacija njegovog redukcionog svojstva, koje se određuje pomoću osobine vodonika da redukuje kiseonik. Iako vodonični gas ima redukciono svojstvo, to istovremeno ne znači da on i u rastvoru ili organizmu ima

istu osobinu. U internoj sredini ljudskog tela, čak i pod uslovom čistog vodonika, njegova koncentracija rastvora je samo 1,8%, zbog toga što je temperatura tela samo 37°C, a kako je to znatno niže od stanja potrebnog za reakciju vodonika i kiseonika, vodonik ne može reagovati s kiseonikom u ljudskom telu. Upravo to je važan razlog da se vodonik smatra fiziološki inertnim gasom. Voda, najvažnija komponenta u unutrašnjoj sredini, takođe se sastoji od vodonika. Dakle, možemo reći da vodonik nije samo element univerzuma već i element života (Sun, Ohta & Nakao, 2015).

3.3 Primena molekularnog vodonika u medicinske svrhe i bezbednost primene

Početak ovog veka, biološki efekti molekularnog vodonika postaju značajan predmet pažnje od strane savremenih naučnika u različitim oblastima. Do prve zabeležene upotrebe vodonika u eksperimentalne medicinske svrhe došlo je pre 40 godina. Na uzorku miševa sprovedeno je istraživanje u kom je primećena regresija tumora nakon tretmana molekularnim vodonikom (Dole, 1975). Kasnije su Abraini et al. (1994) zabeležili prvu primenu vodonika kod ljudi, sa ciljem da ublaže neke od simptoma visokog pritiska nervnog sindroma kod ronilaca koji rone na velikim dubinama. Od tada, efekti vodonika su se intenzivno proučavali, te je dokumentovano mnoštvo eksperimentalnih modela primene u odnosu na različite bolesti (Ohta, 2014). Naučna otkrića o pozitivnim efektima molekularnog vodonika naročito su u ekspanziji poslednjih nekoliko godina. Otkriveno je da molekularni vodonik ima više funkcija u organizmu čoveka, a među kojima su antiinflamatorna, antialergijska, antioksidativna, puferska i regulatorna uloga. Korisni efekti vodonika potvrđeni su u preko 70 eksperimentalnih modela bolesti i 13 kliničkih studija, posebno kod oboljenja praćenih izraženim oksidativnim stresom, kao što su šećerna bolest, metabolički sindrom, infarkt mozga, reumatoidni artritis ili neurodegenerativne bolesti (Ohta, 2011).

U dosadašnjim istraživanjima navodi se da molekularni vodonik ima sposobnost selektivne neutralizacije toksičnih molekula (slobodnih radikala) na mestu oštećenja, a mala molekulska masa omogućava brzu i duboku penetraciju vodonika u inače nedostupne tkivne prostore i ćelijske organele zahvaćenog tkiva (Ostojić, 2015). Na ovaj način, kroz neutralizaciju toksičnih slobodnih radikala, vodonik može značajno smanjiti pojavu moždanog udara i sprečiti druge uzroke i posledice izazivane slobodnim radikalima (Ohsawa et al., 2007). Povoljni efekti vodonika primećeni su u studijama, posebno kod bolesti izazvanih ili podstaknutih oksidativnim stresom, kao što su šećerna bolest, metabolički sindrom, reumatoidni artritis ili neurodegenerativne bolesti (Ohta, 2011; Ostojić, 2015). Ova osnovna otkrića smatraju molekularni vodonik za važan agens u medicinskoj upotrebi, a sa saznanjem o biološkoj raspoloživosti i terapijskom potencijalu u poslednjih deset godina, primetan je porast upotrebe vodonika u preventivne i terapijske svrhe. Do sada, nema kliničkih dokaza da molekularni vodonik može biti štetan za ljudski organizam i da ima akutno ili hronično toksično dejstvo na ljudsko telo pod normalnim pritiskom (Sun, Ohta & Nakao, 2015).

Jedno od prvih istraživanja sprovedeno je 2008. godine kada su Kajiyama i saradnici saopštili dobrobiti primene vode obogaćene molekularnim vodonikom kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 (Kajiyama et al., 2008). Nakon ovog naučnog otkrića, terapijski efekti molekularnog vodonika praćeni su i ispitivani kod pacijenata obolelih od kancera, neuroloških, vaskularnih, metaboličkih i inflamatornih poremećaja i stanja, a takođe i kod traumatskih povreda.

Nekoliko manjih kliničkih studija analiziralo je efekte svakodnevne upotrebe vode obogaćene molekularnim vodonikom primenom 900 ml tokom 8 nedelja kod 30 pacijenata s dijabetesom melitusom tipa 2. Nakon završetka ove randomizirane, duplo slepe unakrsne studije, rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje lipoproteina (LDL) – holesterola za 15,5% i u vrednostima LDL male gustine 5,7%. Takođe, u jednoj drugoj studiji praćeni su efekti dnevnog konzumiranja veće doze vode obogaćene molekularnim vodonikom 1,5–2,0 l kod 20 pacijenata s metaboličkim sindromom. Nakon završetka studije došlo je do značajnog povećanja vrednosti lipoproteina visoke gustine (HDL) od 8%, a do umanjavanja vrednosti holesterola za ukupno 13% (Nakao, Toyoda, Sharma, Evans & Guthrie, 2010). Takođe, ukupni holesterol u serumu i LDL holesterol smanjeni su za 14,8% i 18,2% nakon tretmana u trajanju od 10 nedelja primenom vode obogaćene molekularnim vodonikom 0,9–1,1 l kod 20 pacijenata s potencijalnim metaboličkim sindromom (Song et al., 2013). Iako su dosadašnje studije primene molekularnog vodonika bile manje po veličini i obimu, kao i kratkog trajanja, rezultati ukazuju da H₂ može ublažiti posledice poremećaja metabolizma lipida, uključujući hiperlipidemiju i defektni HDL, potom poremećaje nastale usled metaboličkog sindroma i dijabetesa. Mogući mehanizmi delovanja molekularnog vodonika, na osnovu kojih on reguliše navedene poremećaje, uključuju poboljšanu osetljivost na insulin, inhibiciju sinteze holesterola u jetri, regulaciju ekspresije gena hepatičnog hormona i faktora rasta fibroplasta 21 (Nakao, Toyoda, Sharma, Evans, & Guthrie, 2010; Ostojić, 2015).

Povoljni efekti primene vode obogaćene molekularnim vodonikom zabeleženi su kod bolesnika s poremećajem funkcije bubrega. Tokom terapije, u standardni rastvor za potrebe hemodijalize dodat je molekularni vodonik. Praćeni su inflamatorni markeri, te su rezultati pokazali da je nakon šestomesečnog tretmana primenom rastvora uz dodati molekularni vodonik došlo do poboljšanja vrednosti monocitnog hemotaksnog proteina-1 za 9,6% i mijeloperoksidaze za 8,2%, kod 21 bolesnika s bubrežnim poremećajima (Nakayama, Nakano, Hamada, Itami, Nakazawa & Ito, 2010; Ostojić, 2015).

Jedna od studija bavila se efektima primene vode obogaćene molekularnim vodonikom tokom 12 nedelja. Ispitivani su efekti kod pacijenata s polimiozitisom i dermatomiozom, i to kod 4 pacijenta s ovim poremećajima. Rezultati su pokazali značajan pad matrične metaloproteinaze-3 u serumu enzima koji olakšava adheziju limfocita i poboljšava T-ćelijama posredovanu citotoksičnost, 7,8% (Ito, Ibi, Sahashi, Ichiara, Ito & Ohno 2011).

Kao dodatni agens koji dopunjuje tradicionalni konzervativni tretman prilikom lečenja akutne povrede mekog tkiva, molekularni vodonik primenjen je tokom dve nedelje, po 2 g dnevno, oralnim putem, i takođe lokalnom primenom topikalnih pakovanja molekularnog vodonika 6 puta po 20 minuta u toku dana. Nakon planirane intervencije,

rezultati studije su pokazali značajno smanjenje viskoznosti plazme, markera akutnog zapaljenja, za 16,5% kod 36 muških profesionalnih sportista nakon akutne povrede mekog tkiva (Ostojic, Vukomanovic, Calleja-Gonzales & Hoffman, 2014).

S druge strane, unos dnevno po 530 ml vode obogaćene molekularnim vodonikom tokom 4 nedelje kod 20 pacijenata s reumatoidnim artritismom nije uticao na anti CCP antitela u serumu markera inflamacije kod reumatoidnog artritisa (Ishibashi et al., 2012). Ovakvi kontradiktorni rezultati verovatno mogu biti objašnjeni u razlici doziranja prilikom upotrebe molekularnog vodonika ili kompleksnom ulogom molekularnog vodonika u stanjima inflamacije. Iako oksidativni stres izaziva stanje inflamacije, antioksidativni efekat vodonika verovatno nije jedini faktor koji deluje antiinflamatorno. Mogućnost uticaja molekularnog vodonika na smanjenje proinflamatornih citokina, takođe treba uzeti u obzir (Ostojic, 2015).

U istraživanju Ioritake i saradnika, koji su analizirali efikasnost primene vode obogaćene molekularnim vodonikom u trajanju od 48 nedelja, sproveden je upitnik kod osoba obolelih od Parkinsonove bolesti o samoproceni simptoma Parkinsonove bolesti. Upitnik UPDRS (engl. *Unified Parkinson's disease rating scale* – UPDRS) sadrži jedinstvenu skalu za procenu simptoma Parkinsonove bolesti, pri kojoj veće ocene ukazuju na veću nesposobnost kod pacijenata i kreću se od 0 do 199. Nakon svakodnevne primene 1 l vode obogaćene vodonikom došlo je do subjektivnog poboljšanja za oko –5,7 jedinica (95% CI, –12,2–0,8) kod pacijenata koji su koristili vodu obogaćenu vodonikom (Yoritaka, Takanashi, Hirayama, Nakahara, Ohta & Hattori 2013).

Još jedna studija koja je ispitivala samoocenu simptoma istraživala je efekte šestonedeljne terapije vodonikom (1,5–2,2 l/dan) kod 49 pacijenata tretiranih radioterapijom kod tumora jetre. Nakon primene vode obogaćene molekularnim vodonikom ustanovljeno je da je došlo do pobošljanja u proceni kvaliteta života kod H₂ grupe ispitanika u odnosu na placebo grupu (primenjen je upitnik QLQ-C30, u kom se rezultat kreće od 0 do 9, a veći broj rezultata odražava smanjeni kvalitet života). Rezultati su pokazali da je došlo do poboljšanja za oko 4 merne jedinice kod H₂ grupe u poređenju s placebo grupom. Takođe je zabeležen manji procenat osoba koje su gubile apetit i čulo ukusa tokom radioterapije, a dok su istovremeno koristile vodu obogaćenu molekularnim vodonikom (Kang, Kang, Choi, Gu, Kawamura, Toyoda, & Nakao, 2011).

Takođe, navodi se da molekularni vodonik može ublažiti simptome reumatoidnog artritisa (RA) nakon tretmana od 4 nedelje. Simptomi bolesti testirani su procenom pokretljivosti u zglobovima u određenih 28 tačaka (primenom testa DAS28, ocenjivanje se kreće od 0 do 10, a veće ocene pokazuju veću aktivnost RA). Rezultati pokazuju da je došlo do smanjenja za 21,2% tokom intervencije, što ukazuje na to da H₂ može dopuniti konvencionalnu terapiju RA. Nakon H₂ intervencije došlo je do povratka normalnog obima pokreta u obolelim zglobovima, a u poređenju s kontrolnom intervencijom profesionalnih sportista nakon akutne povrede mekog tkiva (Ostojic, Vukomanovic, Calleja-Gonzales & Hoffman, 2014).

U kliničkom ispitivanju sprovedenom u Japanu, primenjeno je dnevno po 600 ml vode obogaćene vodonikom oralnom primenom putem tube preko koje se unosi hrana, kod 22 pacijenta obolela od dekubitusa usled dugotrajnog ležanja (Li, Kato, Matsuoka, Tanaka &

Miwa, 2013). Rezultati su pokazali da je došlo do smanjenja veličine rane, za ~ 6 cm² nakon H₂ intervencije i bržeg oporavka sa smanjenjem hospitalizovanih dana za pacijente tretirane vodonikom u odnosu na kontrolnu grupu (113,3 dana u odnosu na 155,4 dana). S druge strane, Ito i saradnici nisu primetili poboljšanje niti pogoršanje kliničkih simptoma nakon 12-nedeljne otvorene dvostruko slepe, randomizirane placebo kontrolisane unakrsne studije, nakon primene dnevno po 1,0 l vode obogaćene vodonikom kod 36 pacijenata s mitohondrijalnom i inflamatornom miopatijom (Ito, Ibi, Sahashi, Ichihara, Ito & Ohno, 2011).

U sličnom dvostruko slepom, placebo kontrolisanom, randomizovanom ispitivanju 30 pacijenata sa sindromom intersticijalnog cistitisa, odnosno bolne mokraćne bešike, a koji su konzumirali dnevno po 600 ml vode obogaćene vodonikom tokom 8 nedelja, nije došlo do bitnih razlika u umanjenju relevantnih simptoma, kao što su, na primer, bolovi u predelu karlice ili bešike, u odnosu na placebo grupu (Matsumoto, Ueda & Kakizaki, 2013). Na osnovu navedenog, pretpostavlja se da molekularni vodonik može pozitivno uticati na kliničke simptome u nekoliko patoloških stanja, ali rezultate treba tumačiti s oprezom zbog prisutnih ograničenja zapaženih u dizajniranju dosadašnjih istraživanja, koja sadrže uglavnom male veličine uzoraka ispitanika; dosadašnji rezultati kliničkih ispitivanja ne podržavaju upotrebu H₂ za lečenje bolesnika sa simptomima miopatije i cistitisa.

Bez obzira da li se udiše putem inhalacije, ubrizgava ili primenjuje oralno, može se zaključiti da se primenom molekularnog vodonika dolazi do poboljšanja određenih ishoda u kliničkim istraživanjima. Istraživanja pokazuju da vodonik deluje kao antioksidativno, antiinflamatorno i regulatorno sredstvo.

Molekularni vodonik se najčešće može uneti u organizam oralnim putem, unošenjem vode obogaćene H₂ (HRW – hydrogen-rich water), potom inhalacijom, injekcijama (hydrogen rich saline), putem kapi za oči, pomoću obloga i slično. U opisanim eksperimentima primenjenim na ljudima najčešće se sreće oralna primena putem ispijanja HRW i inhalacija, odnosno udisanje 2% H₂. Još uvek se diskutuje koji je metod efikasniji, međutim, jedna od osobina H₂ je da relativno brzo „nestaje” iz organizma, odnosno da postignuta koncentracija H₂ nakon oralne primene svoju originalnu koncentraciju u organizmu zadržava 10 minuta. Primena putem inhalacije može biti manje efikasna, jer se u nekim istraživanjima navodi bolja iskorišćenost H₂ ukoliko se uzima oralno, jer stiže ravnomernije do svih unutrašnjih organa (Ohno et al., 2012).

Pored inhalacije i rastvora vode obogaćene molekularnim vodonikom navodi se i mogućnost tople kupke, kao i nanošenje H₂ u vidu gela obogaćenog vodonikom za sportske povrede, koji se direktno primenjuje na kožu iznad mesta povrede mekog tkiva. Ovakvi načini unošenja vodonika (H₂) zasnovani su na činjenici da vodonik lako ulazi u kožu i širi se kroz krvotok organizma te tako dolazi do ciljnih organa i tkiva. Problem ovakvog unošenja jeste tendencija H₂ da iščezne tokom vremena iz „medijuma” za lečenje (kao što je voda za kupanje), zbog čega je teško kontrolisati njegovu koncentraciju. Administracija molekularnog vodonika putem injekcija može dovesti do aplikacije preciznije koncentracije H₂. Međutim, navedeno je da se intravenska administracija vodonika ne može primenjivati na oblast sportske medicine, jer su intravenske infuzije ili bilo kakvo intravensko ubrizgavanje

zabranjeni od strane Svetske antidoping agencije i mogli bi se smatrati dopingom (Ostojić, 2015).

Ohno et al. (2012) testirali su bezbednost primene molekularnog vodonika putem inhalacije. U ovom istraživanju, pacijenti oboleli od cerebralne ishemije pripadali su grupi starijih pacijenata, te je trebalo da informacije o bezbednosti tek budu potvrđene. Kod ovih osoba istraživači su hteli da provere efekte H₂ metodom inhalacije. Koncentracija vodonika (eng. *Hydrogen concentration* – HC) u arterijskoj i venskoj krvi merena je gasnom hromatografijom pre, tokom i posle H₂ inhalacije gasom sa simultanim praćenjem fizioloških parametara. Ova studija sa učešćem 10 pacijenata pokazala je kako je HC krajem 30-minutne inhalacije prilično promenljiv i da udisanje H₂ od najmanje 3% koncentracije za 30 minuta isporučuje dovoljno HC, što je ekvivalentno i nivou dobijenom u pomenutim eksperimentima na životinjama, u krvi bez ugrožavanja bezbednosti.

Većina studija nije otkrila nikakve nepovoljne uticaje primene vode obogaćene molekularnim vodonikom kod ljudi. Nakao i saradnici (2010) otkrili su minimalna odstupanja u nivou enzima jetre i biohemijskih profila kod osoba s potencijalnim metaboličkim sindromom koji su primali do 2 litara dnevno vode bogate vodonikom. Ovi autori navode zapažanja o klinički beznačajnom smanjenju u serumskom nivou aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze i kreatinina, kao i o povećanju u serumskom nivou gama-glutamil transferaze i ukupnog bilirubina. Značajno je istaći da je jedan na pet subjekata uključenih u ovu studiju, dao izveštaj o negativnim posledicama, kao što su retke stolice, povećana crevna peristaltika, gorušica i glavobolja. Ito et al. (2011) izvestili su o učestalijem mokrenju kod svih pacijenata s mitohondrijalnim i inflamatornim miopatijama, koji su primali dnevno po 1 litar vode bogate vodonikom tokom 12 nedelja. Neželjeni efekti u predelu abdomena mogu biti uzrokovani uticajem molekularnog vodonika na crevnu peristaltiku. Ovi neželjeni slučajevi koji se mogu dovesti u vezu s primenom molekularnog vodonika klasifikovani su kao blagi po intenzitetu, te se molekularni vodonik generalno smatra bezbednim agensom za humanu primenu (Ostojić, 2015).

4 TELESNA KOMPOZICIJA

„Pod telesnom kompozicijom podrazumevamo sastav ljudskog organizma predstavljen veličinom i grupisanjem postojećih merljivih segmenata iz kojih se sastoji” (Ugarković, 2001, prema Korovljev, 2010). Određivanje sastava telesne kompozicije usmeren je najčešće ka određivanju količine masne komponente, zbog analize zdravstvenog statusa i procene postojanja eventualnog zdravstvenog rizika (Ostojić, 2005). Uslovi života, socijalni status, fizička aktivnost, kao i genetska predispozicija – samo su neki od faktora, koji utiču na sastav telesne kompozicije pojedinca. Na osnovu telesne kompozicije pojedinca može se steći utisak o životnom stilu koji uključuje i dobre i loše navike, a odražava se na strukturu tela, dajući mu svojevrsno lično obeležje (Maksimović & Milošević, 2008; Korovljev, 2010).

Metode procene telesne kompozicije

Antropometrijska merenja predstavljaju najosnovniji metod procene telesne kompozicije i sprovode se primenom standardizovanih antropometrijskih tehnika. Najčešće se ovim tehnikama mere telesna masa, visina, kožni nabori, obimi i indeks telesne mase (BMI). Indeks telesne mase prikazuje odnos mase i visine tela i računa se na sledeći način:

$$\text{BMI} = \frac{m \text{ (telesna masa u kilogramima)}}{h^2 \text{ (telesna visina u metrima)}}$$

To je deskriptivni indeks koji zahvaljujući postojanju BMI normi, na osnovu izračunatog BMI, svrstava osobe u grupe pothranjenih, normalno uhranjenih, gojaznih i prekomerno gojaznih. U osnovi stoji pretpostavka da varijacije u odnosu na referentne veličine koje osobu svrstavaju u jednu od ove četiri grupe, predstavljaju varijacije u količini masnog tkiva. Međutim, varijacije mogu poticati i iz varijacija u bezmasnoj masi tela (Korovljev, 2010).

Tabela 4. Internacionalna klasifikacija odraslih u odnosu na indkes telesne mase (WHO, 2000).

Klasifikacija BMI (kg /m ²)	
Granične vrednosti	
Pothranjenost	<18,50
Ozbiljna pothranjenost	<16,00
Umerena pothranjenost	16,00 – 16,99
Blaga pothranjenost	17,00 – 18,49
Normalna uhranjenost	18,50 – 24,99
Prekomerna telesna masa:	≥25,00
Predgojaznost	25,00 – 29,99
Gojaznost	≥30,00
Gojaznost 1. stepena	30,00 – 34,99
Gojaznost 2. stepena	35,00 – 39,99
Gojaznost 3. stepena (ekstremna gojaznost)	≥40,00

Za indirektnu procenu telesne kompozicije koristi se i *analiza bioelektrične impedance* (BIA). BIA metod procenjuje strukturu sastava tela emitovanjem niske, bezbedne doze struje (800 μamp na 50 kHz) kroz ljudski organizam. Kada se struja propusti kroz telo, ona teče provodljivim tkivima, a prevashodno kroz tkiva s visokim sadržajem vode. Masno tkivo i kosti slabiji su provodnici upravo zbog niskog sadržaja vode. Ovom se metodom uobičajeno dobijaju informacije o komponentama i procentualnoj zastupljenosti mišićne mase, udela masne mase, udela vode, udela bezmasne mase, kao i o funkciji metabolizma organizma (Korovljev, 2010).

4.1 Telesna kompozicija i proces starenja kod žena

Promene koje se tokom starosti odvijaju u telesnoj kompoziciji zajedničke su za sve pripadnike ljudske populacije, ali se istovremeno zapažaju i značajne razlike među pojedincima. Ove razlike mogu biti posledice genetskih faktora, faktora spoljašnje sredine, ponašanja pojedinca, a ogledaju se u životnom stilu, načinu ishrane ili nekim drugim navikama (Heymsfield et al., 2005). Tokom starenja dolazi do izmena u masi i distribuciji masnog tkiva i gubitka mišićne mase u telesnoj kompoziciji (Goodpaster et al., 2006). Gojaznost je vodeći razlog koji utiče na ograničenje kretanja i gubitak funkcionalnih i fizičkih sposobnosti kod starijih osoba (Chen & Guo, 2008; Villareal et al., 2005). Procenjeno je da oko 37% muškaraca i 42% žena starijih od 60 godina pate od gojaznosti. Ovaj podatak je zabrinjavajući zato što su skorašnje metaanalize utvrdile da starije osobe s povećanim indeksom telesne mase imaju 60% veći rizik od smanjenja fizičke sposobnosti od osoba s normalnom telesnom masom (Schaap et al., 2013). Ako poredimo starije žene i muškarce, žene imaju veći sadržaj masti, što ih generalno stavlja pred veći rizik (Jankowski et al., 2008; Valentine et al., 2009). Autori Guo et al. (1999), koji su istraživanjem obuhvatili 108 žena i 102 muškarca starosti između 40 i 66 godina, pokazuju da tokom starenja dolazi do promena u telesnom sastavu, a masno tkivo menja svoju distribuciju. Stoga je značajan pad bezmasne mase tela i visine tela, a značajno se povećava masna masa. Sa starenjem dolazi do preraspodele masnog tkiva u smislu uvećanja centralnih (abdominalnih) depoa, dok se veličina perifernih depoa smanjuje (Mickelsen, 1958; Chien et al., 1975).

Proces gubitka mišićne mase naziva se sarkopenija i predstavlja karakteristiku starenja (Rosenberg, 1989). Sarkopenija se smatra posledicom promena u endokrinoj funkciji, dejstva inflamatornih faktora, poremećaja rada na nivou mitohondrije, loše ishrane i izumiranja ćelija. Kod starijih osoba sarkopenija je povezana sa smanjenjem mišićnog kapaciteta (Newman et al., 2003), što dovodi do opadanja udela bezmasne mase u telesnoj kompoziciji (Vincent, Vincent & Lamb, 2010) i fizičkog invaliditeta (Janssen et al., 2004). Prema nekim autorima, mišićna masa opada za 6% na svakih 10 godina nakon 50. godine starosti (Lynch et al., 1999). Longitudinalna ispitivanja koja su analizirala uticaj faktora rizika na zdravstveno stanje i telesnu kompoziciju, otkrila su da je opadanje mišićne mase slično, tj. do opadanja dolazi istim tempom kod žena i muškaraca (Goodpaster et al., 2006).

Preispitujući efekte starenja na telesnu kompoziciju muškaraca i žena, izvestan broj istraživača polazi od pretpostavke da je jedan deo promena u telesnoj kompoziciji žena, inače pripisan starenju, zapravo posledica menopauze, odnosno posledica smanjenog lučenja ženskih polnih hormona, u prvom redu estrogena. Nakon menopauze dolazi do značajnih promena u telesnoj kompoziciji. U poređenju žena nakon menopauze sa ženama u premenopauzalnom periodu, Poehlman, Toth & Gardner (1995) nalaze da žene nakon menopauze gube više nemasne mase (oko 1,1 kg) u poređenju sa ženama koje su u predmenopauzi (oko 0,5 kg), dok dobijaju više masne mase (oko 2 kg) te im je veći i odnos obima struka i kukova. Björkelund et al. (1996) utvrdili su u svom istraživanju kod postmenopauzalnih žena značajno veći odnos obima struka i kukova u odnosu na premenopauzalne žene. Tot et al. (2000) su u transverzalnog istraživanju poredili dve grupe

žena i nisu pronašli razlike u bezmasnoj telesnoj masi, ali su pronašli razlike u ukupnoj i centralnoj adipoznosti, te su nalazom ovih rezultata zaključili da se nakon menopauze bezmasna masa ne menja, ali se menja masa i distribucija masnog tkiva. Na osnovu ove pojave autori su zaključili da menopauza ima za posledicu gomilanje masti u intraabdominalnom regionu. Poređenjem podataka dobijenih godišnjim merenjima tokom sedam godina, Sowersova et al. (2007) su zaključili da je povećanje telesne mase kod žena tokom srednjih godina povezano s povećanjem masne mase za 10% i smanjenjem koštano-mišićne mase (1%). Prosečno povećanje obima struka za ovaj period iznosi 6%, s tim da je ovo povećanje obima struka značajnije povezano s reproduktivnom nego s hronološkom starošću (Korovljev, 2010).

5 METABOLIČKI PROFIL

Metabolički (ili kardiometabolički) sindrom predstavlja skup metaboličkih i drugih poremećaja koji dovode do porasta rizika od razvoja dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih, malignih i drugih poremećaja. Komponente metaboličkog sindroma su hiperglikemija, dislipidemija (hipertrigliceridemija i hipo-HDL-holesterolemija), hipertenzija i centralna gojaznost. Insulinska rezistencija smatra se okosnicom metaboličkog sindroma (Srđić, 2009). Prevalencije gojaznosti i dijabetesa najbrže rastu, te u današnje vreme dostižu globalne epidemijske razmere. Prema Internacionalnoj federaciji za dijabetes, ova oboljenja predstavljaju glavni zdravstveni problem 21. veka. S obzirom na visoku učestalost gojaznosti, hipertenzije i dislipidemije, i prevalencija samog metaboličkog sindroma je veća među pripadnicima starije populacije. Prema nekim istraživanjima, prekomernu telesnu masu u Srbiji ima 58,6% stanovnika, pri čemu je najveća prevalencija u Vojvodini. U Vojvodini 35,5% stanovnika ima prekomernu telenu masu, a 24,8% stanovnika je gojazno. Procenjuje se da oko 80% gojaznih osoba ima jednu, a 40% dve ili više udruženih bolesti (Pavlica, 2012).

Istraživanja su ukazala na značajnu povezanost između centralne gojaznosti i porasta rizika od kardiovaskularnih oboljenja, šećerne bolesti i malignih oboljenja, kao i pada fizičkih sposobnosti (Chang et al., 2012; Schaap et al., 2013). Kod starijih osoba postoji veći rizik od razvijanja sarkopenije, gubitka mišićne mase i snage, kao i centralne gojaznosti – sekundarne u odnosu na modifikacije u telesnom sastavu i redistribucije masti tokom starenja. Uvećanje masne mase dovodi do razvoja inflamacije niskog stepena, oksidativnog stresa i poremećaja u stvaranju adipokina, što doprinosi razvoju metaboličkih i kardiovaskularnih komplikacija, ali i sakropenije, koja se može javiti, barem delimično, zbog proinflamatornih elemenata nastalih u mastima abdomena (Dominguez & Barbagallo, 2007). Informacije o prevalenciji CMS-a među starijom populacijom mogu poslužiti predviđanju kardiovaskularnih rizika i razvoja dijabetesa melitusa (DM) tipa 2 među ovom populacijom, kao i uvid u to na koji način sve gojaznost može biti povezana sa CMS-om (Dominguez & Barbagallo, 2007; Galić et al., 2016).

Tabela 5. Kriterijumi za dijagnostiku metaboličkog sindroma (*International Diabetes Federation – IDF*)

Centralna gojaznost + bilo koja 2 od ostala 4 kriterijuma	
Obim struka (centralna gojaznost)	muškarci: ≥ 94 cm žene: ≥ 80 cm
Trigliceridi	$\geq 1,7$ mmol/l, ili upotreba antilipemika
HDL holesterol	muškarci: $< 1,03$ mmol/l žene: $< 1,29$ mmol/l, ili upotreba antilipemika
Krvni pritisak	$\geq 130/85$ mm Hg ili korišćenje antihipertenziva
Glikemija	$\geq 5,6$ mmol/l (+ OGTT potvrda) ili dijagnostikovan dijabetes tipa 2

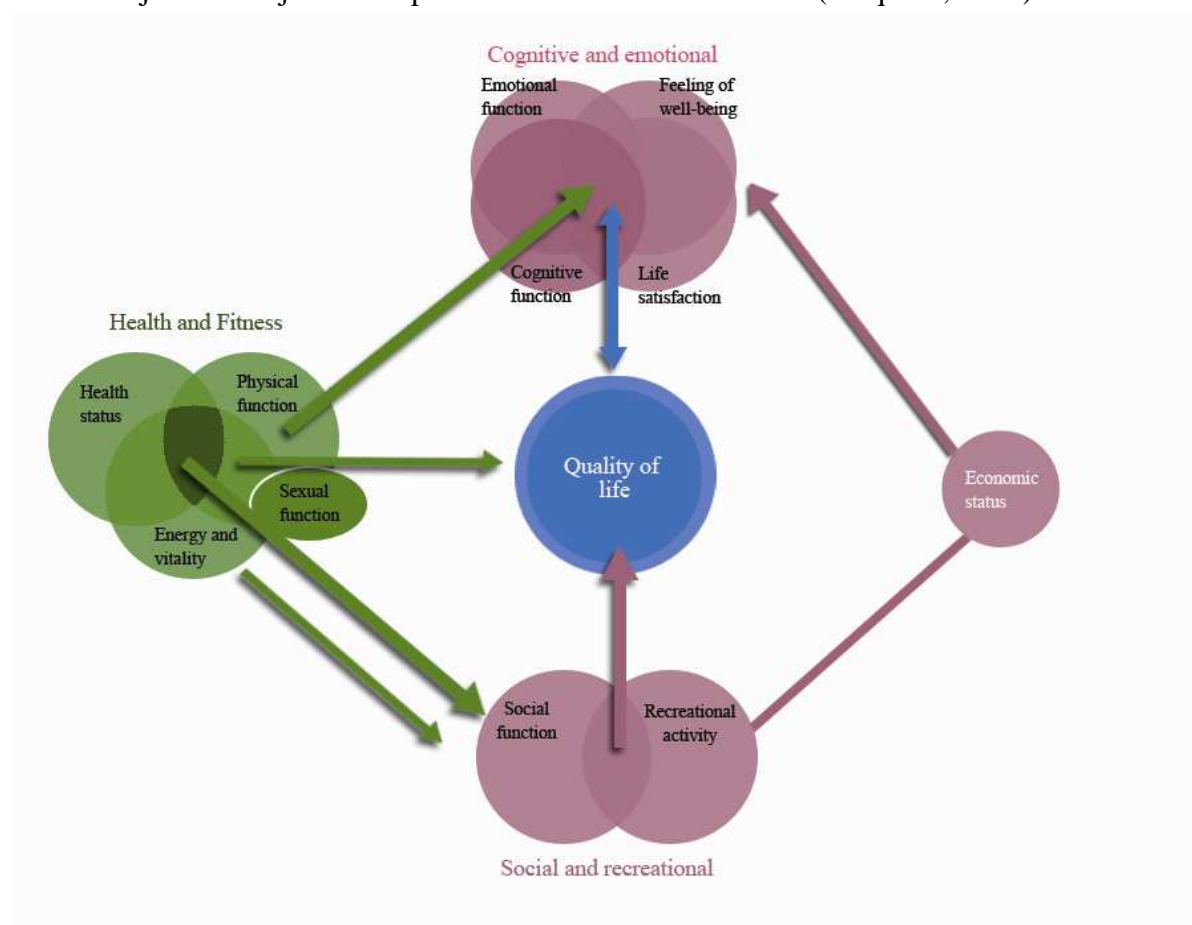
5.1 Metabolički profil i starenje kod žena

Kao što je već rečeno, starenje je povezano s postepenim smanjenjem fizioloških funkcija, ali i sa smanjenjem koncentracije pojedinih hormona u plazmi. Dolazi do smanjenja kapaciteta za sintezu ćelijskih proteina, smanjenja imunoloških funkcija, povećanja telesne mase, gubitka mišićne mase i snage i smanjenja gustine kostiju. Nakon menopauze kod žena dolazi do pada nivoa dehidroepiandrosterona (DHEA) i njegovog sulfata (DHEAS), tiroidnih hormona i hormona rasta, dok se povećava nivo globulina za vezivanje polnih hormona (SHBG) (Simoncig-Netjasov, 2016). Primećeno je da su promene u sastavu tela, koje uključuju povećanje masne, a smanjenje mišićne i koštane mase, delimično vezane za specifične endokrine promene. Pokazalo se da postoji izvesna osetljivost leptina i grelina, tzv. integralnih komponenata energetske homeostaze i regulacije telesne mase (Simoncig-Netjasov, 2016). Nivo leptina korelira s telesnom masnom masom. U masnom tkivu gojaznih osoba leptinski gen je prekomerno izražen, a za gojazne subjekte je utvrđena rezistentnost na regulatornu funkciju cirkulirajućeg leptina. Osim toga, kod žena se povećava ekspresija *ob* gena i dolazi do veće koncentracije leptina u plazmi nego što je to karakteristično za muškarce. Ovo ukazuje da specifični endokrini procesi sigurno utiču na razlike u metaboličkom profilu i njegovim markerima muškaraca i žena (Isidori et al., 2000). Količina zastupljenosti masnog tkiva kod žena se povećava i zavisi od funkcije veze hipotalamus – hipofiza, te smanjenog nivoa estrogena. Zbog ove činjenice žene usled „reproduktivnog starenja“, koje se završava menopauzom, imaju povećan rizik od kardiovaskularnih oboljenja zbog zakonitosti navedenih neuroendokrinih procesa. U periodu menopauze kod žena može doći do češćeg nastajanja hipertenzije i veće predispozicije za nastanak infarkta miokarda, insulinske rezistencije i drugih faktora koji prate ovo stanje (Simoncig-Netjasov, 2016).

6 KVALITET ŽIVOTA I FIZIČKA AKTIVNOST

Kvalitet života može se definisati kao svesna kognitivna procena zadovoljstva svojim životom (Pavot & Diner, 1993, 2008). U istraživanjima procesa starenja, kvalitet života (Quality of Life – QoL) koristi se kao krovni termin koji opisuje izvestan broj ishoda za koje se veruje da su važni u životu starijih odraslih osoba. Stewart & King su 1991. predložili dve šire komponente sumiranih ishoda kada se govori o istraživanjima kvaliteta života: funkcionisanje i blagostanje.

Pod funkcionisanjem navode se fizičke sposobnosti i spretnost, kognitivne funkcije i sposobnost izvršavanja aktivnosti u svakodnevnom životu (engl. skraćenica ADL – Activity in Daily Life). Kategorija blagostanja uključuje ishode koji se odnose na zdravstveno stanje, emocionalno blagostanje, self-koncept i globalnu percepciju zdravlja i opšteg životnog zadovoljstva. Stoga se navodi da pojam kvaliteta života predstavlja višedimenzionalnu konstrukciju koja uključuje fizičku, emocionalnu i društvenu komponentu života (Rejeski & Mihalko, 2001). Kod starijih osoba, porodične veze, društveni kontakti i aktivnosti, funkcionalne sposobnosti, zdravstveni status i opšte zdravstveno stanje važe za značajne faktore koji se uzimaju u obzir prilikom ocene kvaliteta života (Farquhar, 1995).



Slika 4. Komponente kvaliteta života – preuzeto od Jones & Rose, 2005.

Kvalitet života u vezi sa zdravljem (HRQoL) predstavlja subjektivnu procenu pojedinca o sopstvenom zdravlju, funkcionalnom statusu, socijalnoj dobrobiti i proceni dužine života. Šumejker i saradnici opisali su da HRQoL podrazumeva nekoliko ključnih dimenzija, uključujući fizičko funkcionisanje, emocionalno blagostanje, društveno funkcionisanje, kao i subjektivnu percepciju zdravlja i globalnu procenu životnog zadovoljstva (Brown et al., 2004; Halvorsrud & Kalfoss, 2007; Bize & Plotnikof, 2007). Najšire korišćen i veoma validan instrument za procenu kvaliteta života s generičkog aspekta je Upitnik kratke forme SF-36, koji ispituje medicinske ishode i ima 36 stavki (engl. *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*). Kao generički indeks zdravstvenog statusa ovaj upitnik daje dva sumirana skora – fizičko i mentalno zdravlje – od kojih svaki ima četiri individualne skale. Sumirani skor fizičkog zdravlja uključuje fizičko funkcionisanje (engl. skraćeni PF – *physical functioning*), uloge fizičke funkcije, telesnu bol i opšte zdravlje. Sumirani skor mentalnog zdravlja (MH, engl. *mental health*) uključuje vitalnost, uloge emotivne funkcije, socijalne funkcije i emocionalno zdravlje.

Tabela 6. Komponente Upitnika SF 36 za procenu kvaliteta života poveznog sa zdravljem (HRQoL).

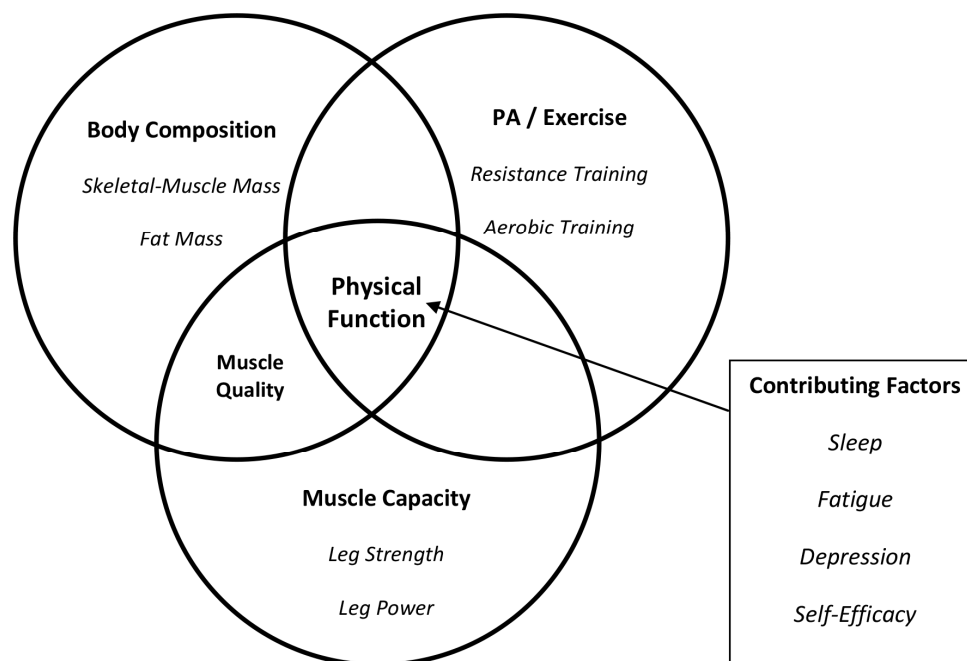
<ul style="list-style-type: none"> • Fizičko funkcionisanje (PF, engl. <i>physical functioning</i>) • Ograničenje zbog fizičkih poteškoća (RP, engl. <i>role limitation due to physical problems</i>) • Telesni bolovi (BP, engl. <i>body pain</i>) • Percepcija opšeg zdravlja (GH, engl. <i>general health perception</i>) 	<p>Fizičko zdravlje (PH)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Vitalnost i energija (VT, engl. <i>vitality/energy</i>) • Socijalno funkcionisanje (SF, engl. <i>social functioning</i>) • Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća (RE, engl. <i>role limitation due to emotional problems</i>) • Psihičko zdravlje (MH, engl. <i>mental health</i>) 	<p>Mentalno zdravlje (MH)</p>

Postoje izvesne specifičnosti koje nastaju starenjem kod žena, a promene koje ih prate nastaju u telesnoj kompoziciji, te mogu bitno uticati na njihov kvalitet života. Procena uticaja telesne težine na kvalitet života procenjuje se standardizovanim upitnikom IWQOL (engl. *Impact of Weight on Quality of Life – lite*), koji se koristi za procenu kvaliteta života kod gojaznih osoba. Ovaj standardizovani upitnik sadrži ukupno 31 aitem, nastao s ciljem prikupljanja podataka i analize istih o ponašanju gojaznih osoba i njihovom kvalitetu života,

pri kome se smatra da proporcionalno s porastom telesne mase dolazi do promena na nekim dimenzijama ove skale te da gojaznost može uticati na kvalitet života, odnosno neke od procenjivanih dimenzija ovom skalom (Kolotkin et al., 2001). Ovaj upitnik sadrži pet skala: fizičko funkcionisanje, samopercepcija, seksualni život, posao i socijalna anksioznost. U jednoj od studija koja je ispitivala povezanost gojaznosti kod žena s kvalitetom života, a u vezi sa zdravljem, navodi se da su gojazne žene u menopauzi, s preko 55 godina starosti, imale manje vrednosti na skalama fizičkog funkcionisanja, energije i vitalnosti u odnosu na žene s normalnom telesnom težinom, što utiče podjednako na smanjen kvalitet fizičkog i mentalnog stanja i funkcionisanja (Laferrere et al., 2002; Simoncig-Netjasov, 2016).

6.1 Komponenta fizičkog funkcionisanja

Dosadašnja naučna istraživanja podržavaju činjenicu da fizičko funkcionisanje kod starijih osoba zavisi od mnogobrojnih faktora (Villareal et al., 2011). Ti faktori mahom obuhvataju procenu zastupljenosti redovne fizičke aktivnosti, analizu telesne kompozicije, zastupljenost mišićne mase i količine masti u telu, kao i procenu stanja mišićne snage i mišićne izdržljivosti. U poređenju sa starijim muškarcima, starije žene imaju veću količinu telesnih masti te gojaznost dovodi do slabijeg fizičkog funkcionisanja (Jankowski et al., 2008; Valentine et al., 2009; Millán-Calenti et al., 2010). Da bi se bolje razumeli svi faktori koji utiču na ukupno kvalitetno funkcionisanje kod starijih osoba, neki autori navode da treba uzeti u obzir, pored navedenih fizičkih i funkcionalnih performansi, zastupljenost još nekoliko važnih faktora kao što su: san, zamor, depresija i samoefikasnost (Brady, Straight & Evans, 2014).



Slika 5. Prikaz značajnih komponenti za fizičko funkcionisanje kod starijih osoba, prema Brady, Straight & Evans, (2014).

Dosadašnja istraživanja o fizičkoj aktivnosti u trećem dobu prilično su konzistentna u zaključcima da je veća količina fizičke aktivnosti povezana sa sveukupnim boljim kvalitetom života (Wanderley et al., 2011; Wanderley et al., 2013). Dobrobiti fizičke aktivnosti kod starih lica uključuju smanjeni rizik od kardiovaskularnih bolesti (Uritani et al., 2013) i dijabetesa tipa 2 (Krause et al., 2007), smanjenje telesnih masti (Bouchard et al., 2007), održavanje samostalnosti (Balzi et al., 2010) i smanjeni rizik od padova (Chang et al., 2004). Među faktorima zdravog životnog stila fizička aktivnost predstavlja najvažniju odrednicu aktivnog života (Crimmins, 2015). Potrebno je približiti nekoliko pojašnjenja koja se odnose na izvesne razlike kada se koriste termini poput fizička aktivnost, vežbanje ili fizička forma. Prema Ostojiću i saradnicima (2009), fizička forma (*fitness*) je „skup karakteristika koje osoba ima ili razvija, a koje su povezane sa sposobnošću za obavljanje određene fizičke aktivnosti”. Fizička aktivnost za starije osobe podrazumeva fizičku aktivnost u slobodno vreme – *leisure time physical activity* (na primer: šetnja, ples, vrtlarstvo, dugo pešačenje, plivanje), u okviru svakodnevnog kretanja, kućne obaveze, u kontekstu dnevnih i porodičnih aktivnosti i aktivnosti u zajednici. Fizičko vežbanje kod starijih osoba podrazumeva planirani i programirani trening ciljano usmeren na održavanje ili unapređenje određenih komponenti fizičke forme, kao što su aerobni trening, trening mišićne snage, fleksibilnosti, ravnoteže i prevencije padova, a koji utiču na unapređenje zdravlja i prevenciju različitih bolesti (Garber et al., 2011). Za starije osobe preporučuje se najmanje 150 minuta aerobne fizičke aktivnosti umerenog intenziteta u toku nedelje ili barem 75 minuta intenzivnije aerobne fizičke aktivnosti nedeljno, ili pak ista količina kombinovane (umerene i intenzivnije) fizičke aktivnosti. Dužina aerobne aktivnosti u kontinuitetu je najmanje 10 minuta. Zarad dodatnih zdravstvenih benefita, za starije osobe se preporučuje: povećanje aerobne fizičke aktivnosti umerenog intenziteta na 300 minuta nedeljno ili upražnjavanje energičnije aerobne fizičke aktivnosti 150 minuta nedeljno ili ista količina kombinovane (umerene i energične) fizičke aktivnosti. Starije osobe koje se suočavaju s ograničenom pokretljivošću trebalo bi da upražnjavaju odgovarajuću fizičku aktivnost za poboljšanje ravnoteže i prevenciju padova i to tri ili više puta nedeljno. Vežbe za jačanje mišića, uključujući velike grupe mišića, potrebno je upražnjavati najmanje dva puta nedeljno. Ako starije osobe ne mogu upražnjavati preporučene količine fizičke aktivnosti zbog svog zdravstvenog stanja, potrebno je da budu fizički aktivne onoliko koliko to njihove sposobnosti i stanje dozvoljavaju (Nelson et al., 2009; WHO, 2015).

6.2 Komponenta mentalnog zdravlja

Svetska zdravstvena organizacija definisala je mentalno zdravlje kao stanje blagostanja u kom pojedinac ostvaruje svoje potencijale, može da se nosi s normalnim životnim stresom, može da radi produktivno i plodno, te je sposoban da doprinosi zajednici. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije, duševno zdravlje je deo opšteg zdravlja, a ne samo odsustvo bolesti (WHO, 2001). Prema Wilsonu i saradnicima (1997), kognitivna funkcija se odnosi na procese koji su uključeni u znanje, razumevanje, percipiranje, pamćenje, procenjivanje i mišljenje. Saznajne ili kognitivne funkcije, prema definiciji, uključuju: prijem, skladištenje, upotrebu i razradu informacija, te komunikaciju. One uključuju opšte intelektualno funkcionisanje, mišljenje, receptivne funkcije, učenje i pamćenje, prostorne ili spacijalne i konstrukcione funkcije te ekspresivne funkcije – govor i praksiju. Jedno od najčešćih prepoznatljivih stanja koje nastaje kod starijih osoba jeste zaboravnost. Zaboravnost ne mora nužno značiti demenciju, nego može biti i pokazatelj ozbiljnih poremećaja i oboljenja kao što je Alchajmerova bolest. Uzroci Alchajmerove bolesti i demencije često se pripisuju primarnom starenju, međutim ustanovljeno je da je uzrok u metaboličkim poremećajima, odnosno posledicama dugoročne hipertenzije i arteroskleroze te drugih metaboličkih poremećaja. Opadanje kognitivne funkcije naročito se ogleda u deficitima memorije (Wilson, Bennett & Swartzendruber, 1997). Procenjuje se da 25–50% odraslih starijih osoba od 85 godina boluje od demencije (Bachman et al., 1992). Najčešće se događaju promene u sposobnosti učenja i zadržavanja naučenih sadržaja u memoriji, kao i u sposobnosti i veštini mentalne obrade sadržaja i brzini percepcije različitih stimulusa (Wilson et al., 1997; Hartman-Stein & Potkanowicz, 2003). Pored zaboravnosti i demencije, sledeća česta pojava je depresija. Neka ranija longitudinalna ispitivanja otkrila su da su simptomi depresije povezani s povećanim rizikom invaliditeta pri svakodnevnom aktivnostima (Bruce et al., 1994). Takođe, starije osobe sa simptomima depresije imaju slabije fizičko funkcionisanje nego osobe bez simptoma (Callahan et al., 1998). Depresivni simptomi su prediktori opadanja kretanja kod starijih osoba (Hays et al., 1997). Bez obzira na široke posledice depresije, studije su pokazale da farmakološke i bihevioralne promene navika mogu u znatnoj meri da smanje depresiju i imaju pozitivan efekat na fizičko funkcionisanje kod starijih osoba (Callahan et al., 2005).

7 DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA

Pozitivni efekti molekularnog vodonika (H_2) potvrđeni su u različitim istraživanjima tokom protekle decenije, s obzirom na to da broj recenziranih radova o biomedicinskoj upotrebi vodonika prelazi 500, u periodu od 2005. godine do danas (Ostojić, 2015). Više od dvadeset četiri klinička ispitivanja procenila su terapijski potencijal H_2 . Molekularni vodonik poboljšao je kliničke karakteristike neurodegenerativnih bolesti, kardiovaskularnih oboljenja, metaboličkog sindroma i dijabetesa, akutnih povreda mekih tkiva i patoloških promena kod kožnih oboljenja, poremećaja funkcije bubrega, inflamatornih bolesti i raka. Zbog svoje male veličine, pretpostavlja se da molekularni vodonik brzo prodire kroz membranu i dospeva do mitohondrije. Preliminarne studije pokazale su da molekularni vodonik utiče pozitivno na smanjenje patoloških mitohondrijalnih poremećaja (Ostojić, 2015).

7.1 Primena i efekti H_2 u lečenju metaboličkih poremećaja

Metabolički sindrom karakteriše se kardiometaboličkim faktorima rizika koji uključuju gojaznost, insulinsku rezistenciju, hipertenziju i dislipidemije. Za oksidativni stres poznato je da igra glavnu ulogu u patogenezi metaboličkog sindroma. Sprovedena je studija (Nakao et al., 2010) u trajanju od 8 nedelja sa ciljem da se ispituju efekti primene vode obogaćene vodonikom u svrhu prevencije i terapije metaboličkog sindroma. Na uzorku od 20 ispitanika s potencijalnim metaboličkim sindromom, a nakon sprovedenog tretmana od 8 nedelja, ispitanici su pokazali povećanje od 8% lipoproteina visoke gustine (HDL) holesterola i smanjenje od 13% u ukupnom odnosu na osnovne vrednosti tokom 4 nedelje. Nije bilo promena nivoa glukoze tokom 8 nedelja istraživanja. Može se zaključiti da primena vode obogaćene vodonikom predstavlja potencijalno novu terapijsku i preventivnu strategiju za metabolički sindrom.

Bioterapeutske efekte H_2 kod lečenja metaboličkih poremećaja ispitivani su u nekoliko manjih kliničkih studija (Kajiyama et al., 2008; Song, 2013). Na osnovu ovih istraživanja, može se reći da H_2 može da ublaži poremećaj metabolizma lipida kod metaboličkog sindroma i dijabetesa. Mogući mehanizam kojim H_2 reguliše metabolizam lipida sadrži poboljšane vrednosti insulina, što dovodi do bolje iskorišćenosti energije i manje akumulacije masti u organizmu. Ovakvi rezultati registrovani su u istraživanju na uzorku miševa, gde je primenjena voda obogaćena vodonikom i značajno smanjen nivo insulina u plazmi, količina masti i telesna težina (Kamimura et al., 2011). Mitohondrijalna disfunkcija je glavni faktor u patogenezi brojnih metaboličkih poremećaja, uključujući metabolički sindrom, dijabetes i gojaznost. Izgleda da preveliki unos energije tokom stanja gojaznosti dovodi do različitih mitohondrijalnih poremećaja, koje za posledicu imaju nepovoljne efekte na lipide i metabolizam glukoze. Disfunkcija mitohondrija u adipocitima ostaje manje osetljiva na iskorišćavanje energije, a sklonija oksidativnom stresu, što dovodi do akumulacije masti, hronične inflamacije i patologija povezanih sa gojaznošću (Blüher, 2009). Stoga, za upravljanje strategijom lečenja gojaznosti veoma važno postaje usmeravanje fokusa na

metode sa ciljem da mitohondrija povрати svoju normalnu funkciju. H₂ je nedavno priznat kao mogući odgovarajući agens koji bi mogao pozitivno da utiče na performanse mitohondrije, ali za sada nema kliničkih ispitivanja kojima bi bilo potvrđeno delovanje biomarkera na funkciju mitohondrija u zdravom stanju ili stanju bolesti (Bournat & Brown, 2010; Ostojić, 2015).

7.2 Primena i efekti H₂ kod neurodegenerativnih oboljenja

S obzirom na to da je hronični oksidativni stres široko prihvaćen kao jedan od uzročnika neurodegenerativnih promena, uključujući i demenciju i Parkinsonovu bolest (PD) (Andersen, 2004; Federico et al., 2012), primećeno je da može ometati učenje i pamćenje (Liu et al., 1996; Abrous et al., 2005). U jednom od eksperimenata zabeleženo je da je konzumiranje HRW potisnulo porast oksidativnog stresa i sprečilo kognitivno oštećenje u slučaju dentatnog girusa hipokampusa u eksperimentu na životinjama (Nagata et al., 2009). Budući da antidepresivi povećavaju neurogenezu (Becker & Wojtovicz, 2007; Sahai & Hen, 2007), HRW može biti primenljiva za poboljšanje stanja uzrokovanih depresijom i nekim mentalnim poremećajima (Ohno et al., 2012).

Oksidativni stres doprinosi i progresiji Parkinsonove bolesti. Nedavne studije potvrdile su da su efekti primene molekularnog vodonika vrlo efikasni i da je molekularni vodonik dobar antioksidans. Tokom ove placebo – kontrolisane, nasumične, dvostruko slepe studije, s paralelnim grupama, autori su ocenili efikasnost HRW kod japanskih pacijenata ($n = 17$) tokom 48 nedelja. Rezultati su pokazali da je konzumiranje vode obogaćene molekularnim vodonikom bezbedno i dobro se podnosi, kao i da je značajno poboljšanje, koje su u ukupnim rezultatima skale za procenu Parkinsonove bolesti pokazali pacijenti u grupi koja je koristila HRW (Yoritaka et al., 2013).

7.3 Primena i efekti H₂ na kvalitet života

Jedno od istraživanja analiziralo je efekte primene vode obogaćene molekularnim vodonikom na kvalitet života pacijenata obolelih od raka jetre tokom radioterapije (Kang et al., 2011). Pacijenti oboleli od raka koji primaju radioterapiju često doživljavaju zamor i smanjen kvalitet života (QoL). Primena vode obogaćene vodonikom tokom 6 nedelja smanjuje reaktivne metabolite u krvi i održava oksidacioni potencijal krvi. Kvalitet života tokom radioterapije značajno je poboljšao kod ispitanika koji su koristili vodu obogaćenu vodonikom u poređenju s pacijentima koji su primali placebo vodu. Dnevna potrošnja vode obogaćene vodonikom potencijalno je inovativna, terapeutska strategija za poboljšanje kvaliteta života posle izlaganja radijaciji.

7.4 Primena i efekti H₂ kod fizički aktivnih osoba

Dosadašnja istraživanja o primeni molekularnog vodonika kod fizički aktivnih osoba i sportista govore uglavnom o korisnim efektima primene HRW, posebno u regulisanju acido-bazne ravnoteže sportista ili fizički aktivne populacije, te smanjenju zastupljenosti laktata u krvi tokom napornog fizičkog vežbanja. Ovakve rezultate dobili su Aoki i saradnici (2012) testirajući primenu HRW na uzorku od 10 fudbalera, pri čemu se navodi da je došlo i do smanjenja zamora, što se takođe pripisuje efektima molekularnog vodonika. Slični rezultati, u korist efekata na regulaciju acido-bazne ravnoteže nakon fizičkog napora, dobijeni su i na uzorku od 52 fizički aktivna muškarca, pri čemu je došlo do značajnog povećanja pH vrednosti u krvi i bikarbonatima nakon tretmana od 14 dana vodom obogaćenom vodonikom u odnosu na inicijalno stanje (Ostojić & Stojanović, 2014). Na uzorku od 12 profesionalnih džudistkinja dobijeni su rezultati u kojima se opisuje pozitivan i značajan efekat takođe na pH vrednosti krvi i redukciji zastupljenosti laktata u korist subuzorka koji je koristio HRW u trajanju od 28 dana, a u odnosu na placebo kontrolnu grupu ispitanica (Trivić, 2017).

7.5 Efekti fizičke aktivnosti na kvalitet života

Istraživanja su pokazala da starije osobe koje su fizički aktivne imaju bolju telesnu kompoziciju (Chastin et al., 2012) i veću snagu mišića (Van Roie et al., 2010). Utvrđeno je da fizička aktivnost opada s godinama (Schoenborn & Adams, 2010). Smanjenje fizičke aktivnosti negativno utiče na smanjenje mišićne mase i povećanje invaliditeta (Evans, 2010). Neka istraživanja pokazala su da se starije osobe više odlučuju za lakše fizičke aktivnosti, a izbegavaju teže. Ovo je naročito evidentno kod starijih žena (Di Pietro, 2001). Smanjenje aktivnosti s godinama naročito je alarmantno zbog rezultata novijih istraživanja koja su otkrila da je fizička aktivnost veoma povezana sa smrtnošću kod starijih osoba. Ova povezanost takođe je izraženija kod žena (Brown et al., 2012).

Autori Brown et al. (2003) proučavali su da li postoji veza između preporučenog nivoa fizičke aktivnosti i boljeg kvaliteta života u vezi sa zdravljem. Analizirani su rezultati sprovedeni na uzorku od 175.850 odraslih osoba, koje su učestvovala u istraživanju da bi se istražio odnos između preporučenog nivoa fizičke aktivnosti umerenog ili jačeg intenziteta i četiri mere HRQoL-a razvijene od strane Američkog centra za kontrolu i prevenciju bolesti. Autori su zaključili da su bolji kvalitet života, kada je zdravlje u pitanju, imale fizički aktivne osobe, i to one koje su vežbale jačim intenzitetom u odnosu na druge ispitivane grupe.

Aerobni trening i trening snage predstavljaju dve najčešće primenjene praktične nefarmakološke intervencije preporučene za održavanje opšte kondicije i funkcionalne sposobnosti kod starijih osoba. Nekoliko istraživanja je potvrdilo da promene u kapacitetu funkcionalne sposobnosti i telesnoj kompoziciji usled vežbanja imaju pozitivnog uticaja na kvalitet života povezan sa zdravljem (Belza et al., 2006; De Vreede et al., 2006; Levinger et

al., 2007; Liu & Latham, 2009). Većina dosadašnjih istraživanja ukazuje da se efekti aerobnog treninga pozitivno odražavaju, posebno na komponentu mentalnog zdravlja.

Fjeldstad et al. (2008) su sproveli istraživanje s ciljem da se utvrdi da li gojazne starije osobe imaju veću verovatnoću padova i spoticanja, oslabljenu ravnotežu i niži kvalitet života (HRQL) od svojih vršnjaka normalne telesne težine. Kod grupe gojaznih osoba, istorija padova bila je statistički značajno povezana s nižim rezultatima u četiri dimenzije HRQL, dok je spoticanje još više povezano sa čak sedam dimenzija kvaliteta života u vezi sa zdravljem. Kod starijih osoba, gojaznost je bila povezana s većom učestalošću padova i spoticanja tokom kretanja, kao i nižim vrednostima u više domena kvaliteta života u vezi sa zdravljem HRQL. Može se zaključiti da su padovi i spoticanja povezani s nižim vrednostima kvaliteta života u vezi sa zdravljem kod gojaznih odraslih osoba.

Solberg et al. (2012) sproveli su istraživanje na 138 starijih osoba prosečne starosti 74,2 godine, s ciljem provere efekata tri različite vrste treninga – treninga izdržljivosti, funkcionalnog treninga i treninga snage na subjektivnu procenu vitalnosti. Autori su došli do zaključka da se trening izdržljivosti preporučuje za povećanje osećaja subjektivne vitalnosti kod starijih odraslih osoba.

Nakon ovog istraživanja, Hart (2015) je istraživala povezanost vežbi snage, koje se sprovode kao dodatna aktivnost kod već redovno fizički aktivnih odraslih osoba. Dobijeni rezultati su pokazali da su odrasle osobe koje su učestvovalе u oba programa za razvoj snage i standardnoj fizičkoj aktivnosti, imale znatno bolje rezultate procene kvaliteta života u vezi sa zdravljem, a koji se odnosi na subjektivnu procenu generalnog zdravlja i mentalnu komponentu kvaliteta života u odnosu na odrasle koji su učestvovali samo u primeni redovne fizičke aktivnosti.

8 CILJ ISTRAŽIVANJA

Na osnovu navedenih dosadašnjih istraživanja, može se reći da proces starenja sa sobom neminovno donosi promene u telesnoj kompoziciji, metaboličkom profilu i kvalitetu života. Jedan od ključnih faktora svakako je gojaznost. Gojaznost predstavlja kompleksno stanje koje pogađa preko jedne trećine svetske populacije. Poremećaj kojim je zahtevno upravljati, složenog porekla, može se definisati kao povećanje akumulacije masti u telesnoj kompoziciji, a praćeno hormonalnim disbalansom, hroničnim zapaljenjem i oksidativnim stresom. Mnogi dodaci ishrani ispitivani su kada se radi o njihovoj efikasnosti za gojaznost. Međutim, mali je broj onih intervencija koje se bave mitohondrijalnom disfunkcijom povezanom s gojaznošću koja ima centralnu ulogu u regulisanju metabolizma, utroška energije i adipogeneze. Među drugim agensima, molekularni vodonik (H_2), kako dosadašnja istraživanja potvrđuju, može biti zanimljiv, jer deluje kao molekul sa sposobnošću ciljanog uticaja na mitohondrije, sa snažnim antiinflamatornim antioksidansom i signalnim svojstvima. Preliminarna istraživanja kod glodara pokazala su korisne efekte H_2 kod lečenja gojaznosti i masne jetre, međutim, nema još naučnih istraživanja sprovedenih na uzorku ljudske populacije koja bi dokazala efikasnost primene H_2 na poboljšanje biomarkera kod gojaznosti. Prema tome, glavni cilj eksperimentalnog prvog postupka bio je analiza i procena efekata kratkoročnih intervencija H_2 na telesne masti, mitohondrijalnu funkciju i hormonski status kod gojaznih žena. Pored navedenih biomarkera gojaznosti, praćene su i druge komponente telesne kompozicije te efekti primene H_2 na kvalitet života i metabolički profil.

Pored gojaznosti, opadanje kognitivne funkcije prati starenje kao jedna od najizraženijih karakteristika i najtežih za kontrolisanje u procesu starenja. Takođe, različite farmakološke i nefarmakološke procedure korišćene su za ublažavanje kognitivnih oštećenja, dovedenih u vezu sa starenjem. Molekularni vodonik (H_2) predstavlja novi biomedicinski gas s polivalentnim terapeutskim svojstvima. Nedavno je objavljeno da H_2 ublažava kognitivno oštećenje i neurodegeneraciju kod nekoliko eksperimentalnih modela primenjenih na životinjama, ali još uvek nije proveravana njegova efikasnost u ispitivanjima na uzorku ljudi. U eksperimentalnom postupku 2, analizirani su efekti četvoronedeljne primene H_2 putem inhalacije na kognitivne performanse, kvalitet života i telesnu kompoziciju kod žena starosti od 65 godina i starijih.

Na osnovu navedenih dosadašnjih istraživanja generalni cilj istraživanja je bio da se ustanovi da li postoje i kakvi su efekti primene molekularnog vodonika i fizičkog vežbanja na telesnu kompoziciju, metabolički profil i kvalitet života žena treće dobi.

9 METOD RADA

Tokom ovog istraživanja realizovana su dva eksperimentalna postupka. Svi ispitanici dobrovoljno su učestvovali u oba istraživanja, a pre samog učešća bili su informisani o dinamici i zahtevima istraživanja i potpisali su informisani pristanak. Studije su sprovedene u skladu sa svim etičkim protokolima i odobrenjima i u skladu s Helsinškom deklaracijom.

9.1 Uzorak ispitanika

Uzorak ispitanika oba eksperimenta bio je sačinjen od ukupno 23 osobe ženskog pola starije starosne dobi iz Novog Sada, koje žive van gerontoloških centara, relativno zdravih, bez značajnih zdravstvenih poteškoća, bez prethodne istorije upotrebe dijetetskih suplemenata (u periodu od 4 nedelje pre početka ispitivanja) i bez promena u režimu dijetetskog unosa tokom trajanja studije. Na samom početku istraživanja obavljen je lekarski pregled (zdravstvena istorija i opšti lekarski pregled; testovi krvi i urina). Jedan od kriterijuma za uključenje ispitanica u studiju bio je indeks telesne mase te su u studiji učestvovala predgojazne i gojazne pripadnice ženskog pola ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$). Sve ispitanice bile su uključene u redovni program vežbanja pod stručnim nadzorom, umerenog intenziteta, u trajanju od 150 minuta u toku nedelje. Odabir vežbi bio je prilagođen ispitanicama i njihovoj starosnoj dobi s vežbama za razvoj mišićne snage i gipkosti prema standardizovanim vežbama pilates metoda i elementima određenih položaja joge. Program redovnog vežbanja održavao se u popodnevnim časovima. Vežbe su bile podeljene u nekoliko programskih celina tokom trajanja svakog časa. Prosečno, časovi vežbanja odvijali su se tri puta u toku nedelje, u trajanju od po 50 minuta. Uvodni deo časa trajao je približno 15 minuta i podrazumevao vežbe u stojećem početnom položaju, usmerene na unapređenje ravnoteže s elementima jednostavnih kretanja u mestu poput marširanja, različitih iskoraka u stranu, unapred i unazad, te primerenih čučnjeva radi što bolje pripreme za glavni deo časa. Tokom trajanja glavnog dela časa (prosečno 30 minuta) primenjene su vežbe oblikovanja u parteru, kao i određeni položaji joge. Vežbe oblikovanja, mahom preuzete iz pilatesa, bile su usmerene na jačanje mišića trupa – trbuha i leđnih mišića, te adekvatne vežbe joge za unapređenje gipkosti mišića i pokretljivosti zglobova. Prema mogućnostima polaznica, a s obzirom na heterogenost grupe i razlike u mogućnostima izvođenja, bio je prilagođen broj ponavljanja svake vežbe u jednoj ili dve serije, prosečno od 7 do 10 ponavljanja. Završni deo časa trajao je između 5 i 10 minuta i bio predviđen za opuštanje kroz vežbe disanja u određenim položajima, mahom preuzetih iz joge.

Uzorak ispitanica eksperimenta 1 bio je sačinjen od ukupno deset osoba ženskog pola ($n = 10$), prosečne starosti $56,4 \pm 12,6$ godina, indeksa telesne mase $29,3 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$, iz Novog Sada. Ispitanice koje su učestvovala u eksperimentu nisu prethodno koristile u svojoj dosadašnjoj istoriji H_2 u periodu od 4 nedelje pre početka studije i nisu imale značajnije hronične bolesti, što je utvrđeno zdravstvenim pregledom pre samog učešća u studiji. Tokom

studije, učesnice su zamoljene da nastave s uobičajenim načinom vršenja dnevnih aktivnosti i ishranom.

Uzorak ispitanica eksperimenta 2 bio je sačinjen od starijih žena ($n = 13$), prosečne starosti $68,0 \pm 3,0$ godine, težine $66,9 \pm 10,3$ kg, visine $161,1 \pm 5,8$ cm. Kriterijumi isključivanja iz studije bili su zastupljenost ozbiljnih bolesti ili psihijatrijskih komorbiditeta.

9.2 Eksperimentalni protokol

Eksperiment 1

U eksperimentu 1 ispitanice su bile podeljene metodom slučajnog uzorka u dva subuzorka: eksperimentalni subuzorak ($E = 10$), koji koristi suplementaciju, i placebo subuzorak ($P = 10$) u cross-over dizajnu istraživanja. Eksperimentalna grupa uzimala je vodu obogaćenu molekularnim vodonikom (HRW – engl. *Hydrogen Rich Water*), dok je kontrolna grupa koristila placebo. Ispitanice iz oba subuzorka uzimale su po dve doze dnevno HRW (~ 0,5 l), 15 minuta pre obroka. Nakon prve 4 nedelje nastupio je Wash-Out period i pauza s uzimanjem suplemenata u trajanju od 2 nedelje. Ispitanice su testirane pre početka intervencije i nakon završenog uzimanja HRW i placebo formule. Mereni su indikatori telesne kompozicije, aerobnih sposobnosti, metaboličkog profila, navika u ishrani, nivoa fizičke aktivnosti i uticaja gojaznosti na kvalitet života (Korovljev, Trivic, Drid & Ostojic, 2018).



Šema 2. Šematski prikaz primenjenog eksperimentalnog tretmana i uzorkovanje eksperimentalne i placebo grupe ispitanica.

Eksperiment 2

Drugi eksperimentalni postupak odnosio se na primenu molekularnog vodonika putem inhalacije u trajanju od 4 nedelje. Inhalacija je sprovedena upotrebom inhalatora koji generiše molekularni vodonik (H_2) koncentracije 4% (MIZ Company Ltd, Kanagawa, Japan). Studija je obuhvatila 13 ispitanica ($n = 13$), koje su inhalirale svaki dan u trajanju od po 15 minuta.

Inicijalno testiranje svih ispitanica obavljeno je pre samog početka inhalacije, te nakon 4 nedelje. Za dobijanje relevantnih podataka o kognitivnom ponašanju korišćene su dve specijalizovane skale. Kognitivna funkcija učesnica ocenjena je pomoću MMSE (engl. MMSE – *Mini Mental State Examination*) upitnika za procenu stanja demencije i skale za procenu Alchajmerove bolesti (engl. *ADAS-Cog – Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cog*). MMSE sadrži upitnik od 30 stavki koji se koristi isključivo u kliničkim i istraživačkim slučajevima za merenje kognitivnih oštećenja kod starijih. ADAS-Cog je instrument za procenu kognitivnog ponašanja koji se sastoji od 11 zadataka za merenje poremećaja u pamćenju, jeziku, praksi, pažnji i drugim kognitivnim sposobnostima pri određivanju demencije. Pored ovih testova, učesnicama su data uputstva kako da prijave neželjene efekte na intervenciju H₂ putem otvorenog upitnika za samoprocenu neželjenih efekata (npr. mučnina, glavobolja) tokom trajanja studije (Korovljević, Trivić, Stajević, Drid, Sato & Ostojčić, 2018).

9.3 Uzorak varijabli

Za potrebe istraživanja u oba eksperimentalna postupka, a na osnovu postavljenih ciljeva rada, koristili su se sledeći merni instrumenti, testovi, antropometrijske mere i upitnici, a za procenu efekata primene molekularnog vodonika i fizičkog vežbanja na telesnu kompoziciju, metabolički profil i kvalitet života:

- mere telesne kompozicije
- antropometrijske mere
- indikatori metaboličkog profila
- test opterećenja za procenu aerobne sposobnosti
- upitnik za procenu kvaliteta života u vezi sa zdravljem
- upitnik o uticaju telesne težine na kvalitet života
- upitnik o ishrani
- upitnici za procenu kognitivnih funkcija
- međunarodni upitnik o fizičkoj aktivnosti.

Mere telesne kompozicije

Težina i procenat telesne masti mereni su bioelektričnom impedancijom (Omron BF 511, Kjoto, Japan). Procenjivanjem telesne kompozicije dobijeni su podaci u sledećim pokazateljima:

- 1) telesna visina (cm)
- 2) telesna težina (kg)
- 3) indeks telesne mase (kg/m²)
- 4) sadržaj masne mase u telesnoj kompoziciji (%)
- 5) sadržaj mišićne mase u telesnoj kompoziciji (%)
- 6) sadržaj visceralnih masti (%)
- 7) bazalni metabolizam (Kcal).

Antropometrijske mere

Obim struka (WHO, 2000), kukova i nadlaktice mereni su antropometrijskom trakom (Gulic CHP, Ann Arbor, MI, SAD), visina je merena pomoću stadiometra (Seca 217, Hamburg, Nemačka). Debljina kožnog nabora merena je na tri mesta – podlaktici, truhu i leđima – kalibriranim kaliperom (Baseline, *Fabrication Enterprises, Inc., White Plains, NY, SAD*). Odnos indeksa masti struka i kuka računat je u skladu sa smernicama (Gibson, 2005). Učesnice su merene u donjem vešu nakon pražnjenja, a isti obučeni tehničar vršio je i antropometrijsku procenu. Sve učesnice merene su istog dana testovima vršenim istim redosledom. Na kraju, učesnicama je objašnjeno kako da prijave neželjene efekte intervencije putem otvorenog upitnika pri svakoj poseti laboratoriji. Dobijene su vrednosti za sledeće antropometrijske mere:

- 1) telesna visina (cm)
- 2) obim struka (cm)
- 3) srednji obim grudnog koša (cm)
- 4) obim nadlaktice (cm)
- 5) obim kukova (cm)
- 6) kožni nabor nadlaktice (cm)
- 7) kožni nabor truha (cm)
- 8) kožni nabor podlopatični (cm).

Indikatori metaboličkog profila

Radi dobijanja podataka o metaboličkom profilu kod ispitanica, pristupilo se laboratorijskom uzorkovanju krvi upotrebom standardizovanih laboratorijskih procedura za merenje lipidnog statusa, lipoproteinskog i statusa glikoregulacije, kao i nivoa hormona iz seruma, određenih kliničkih enzima i indikatora mitohondrijalne funkcije. Pre samog testiranja, ispitanice u jutarnjim satima nisu ništa unosile od hrane i pića radi dobijanja relevantnih rezultata. Za potrebe ove studije analizirani su sledeći indikatori za procenu metaboličkog profila:

- 1) nivoi leptina, grelina, insulina, laktat-piruvata, CoQ10 u serumu;
- 2) hematološki indikatori (crvena krvna zrnca (RBC), bela krvna zrnca (WBC), trombociti (PTL), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), srednji volumen eritrocita (MCV), srednja količina eritrocita (MCH) i srednja koncentracija eritrocita (MCHC);
- 3) lipidni, lipoproteinski i indikatori glikoregulacije i glukoze (T-CHOL–ukupni holesterol; LDL holesterol–lipoproteini male gustine, HDL holesterol–lipoproteini velike gustine, trigliceridi–TRY).

Uzorci krvi uzimani su u jutarnjim satima, između 7 i 8 časova, 10 sati nakon poslednjeg obroka. Kompletna krvna slika dobijena je pomoću Koulterovog biohemijskog analizatora. Dobijene su vrednosti za crvena krvna zrnca, bela krvna zrnca, trombocite, hemoglobin, hematokrit i RBC indeksi. Glukoza, ukupni nivo holesterola, triglicerida i lipoproteina analizirani su standardnim enzimskim postupcima pomoću automatizovanog

analizatora (*Hitachi*, Tokio, Japan). Analizirane su serumske aktivnosti aspartat transaminaze, alanin transaminaze, alkalne fosfataze, gama-glutamil transeptidaze i kreatin-kinaze pomoću automatizovanog analizatora (*Randox Laboratories Ltd.*, Crumlin, UK). Plazma leptin, grelin i nivo insulina mereni su pomoću komercijalnih ELISA kompleta na automatizovanom analizatoru (*Hitachi*, Tokio, Japan). Laktati su mereni pomoću enzimsko-kolorimetrijske metode (LOD, *Roche*, Bazel, Švajcarska) i piruvat u serumu pomoću kolorimetrijske/fluorimetrijske platforme, s izračunatim odnosom laktat-piruvata. Serumski koenzim Q10 (CoQ10) analiziran je standardnim HPLC metodom (*Hewlett-Packard*, Palo Alto, CA, SAD).

Upitnik za procenu kvaliteta života u vezi sa zdravljem

Upitnik za procenu kvaliteta života u vezi sa zdravljem SF-36 (Health Related Quality of Life – eng. HRQoL, *SF-36 Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*) sproveden je sa ciljem subjektivne procene zdravstvenog statusa s ukupno 36 pitanja. Upitnik SF-36 predstavlja teorijski utemeljenu i naučno proverenu operacionalizaciju dve generalne komponente koje opisuju koncept zdravlja – fizičko zdravlje i mentalno zdravlje koje se uopšteno manifestuju kao: funkcionisanje i blagostanje (Ware & Kosinski, 2001).

Upitnik o uticaju telesne težine na kvalitet života – IWQOL

Upitnik o uticaju telesne težine na kvalitet života (IWQOL – engl. *Impact of Weight on Quality of Life Questionnaire*) sproveden je s ciljem dobijanja podataka za procenu kvaliteta života gojaznih osoba. To je standardizovani upitnik s ukupno 31 ajtemom, nastao s ciljem prikupljanja podataka i analize istih o ponašanju gojaznih osoba i njihovom kvalitetu života (Kolotkin, Crosby, Kosloski, Williams, 2001).

Upitnik o ishrani

Standardizovani upitnik o ishrani sproveden je radi prikupljanja podataka o navikama i načinu ishrane ispitanica (engl. *Eating Habits Questionnaire*, Dana – Farber Cancer Institute).

Međunarodni upitnik fizičke aktivnosti – IPAQ

Subjektivna procena fizičke aktivnosti testirana je primenom Međunarodnog upitnika fizičke aktivnosti – IPAQ (engl. *Internatinoal Physical Activity Questionnarre*). Kraća verzija ovog upitnika sadrži pitanja koja se odnose na subjektivnu procenu ispitanika o utrošenom vremenu za bavljenje fizičkom aktivnošću u toku nedelje. Jedinica mere koja se koristi u ovom upitniku je metabolički ekvivalent (engl. *Metabolic equivalent* – MET; Craig, et al., 2003).

Procena aerobnih sposobnosti

Za procenu aerobne sposobnosti korišćen je modifikovani protokol testiranja po Bruce-u, prilagođen osobama treće dobi. Ovaj ergometrijski test protokol odvijao se na tredmilu, postepenim povećavanjem opterećenja, a dobijeni su podaci o sledećim indikatorima: maksimalna potrošnja kiseonika u jedinici vremena (VO_2 max (ml/kg/min),

ukupan izvršen rad (kp/m/W), vrednost maksimalne srčane frekvence – HRmax (bpm), puls u 1. minutu oporavka, ukupno vreme trajanja testa opterećenja na tredmilu (min).

Upitnici za procenu kognitivnih funkcija

Funkcije kognitivnog ponašanja procenjene su primenom sledeća dva upitnika:

- 1) Upitnik za procenu kognitivnih funkcija – Mini-Mental test predstavlja standardizovan upitnik koji služi za utvrđivanje stanja dementnosti (MMSE – eng. Mini Mental State Examination; Davey & Jamieson, 2004).
- 2) Upitnik, skala za procenu Alchajmerove bolesti, ADAS Cog, predstavlja standardizovani upitnik za analizu kognitivnih sposobnosti (Connor & Sabbagh, 2008).

9.4 Statistička obrada podataka

Nakon provere i utvrđivanja normalnosti distribucije prikupljenih podataka, u prvom eksperimentalnom postupku primenjena je statistička metoda analize varijanse ANOVA (*two-way* ANOVA) s ponovljenim merenjima, kako bi se ustanovilo da li postoje ili ne statistički značajne razlike između eksperimentalne i placebo grupe ispitanika nakon završenog prvog eksperimenta. Kada su identifikovane nehomogene varijanse, vrednosti su upoređivane korišćenjem Kruskal-Wallis testa. Nivo značaja postavljen je na $P \leq 0,05$.

Za statističku obradu podataka drugog eksperimentalnog tretmana primenjen je Vilkoksonov test rangova (Wilcoxon signed rank test), neparametrijski test, za procenu kako bi se utvrdilo da li postoje statistički značajne razlike u distribuciji rangova kod posmatranog uzorka ispitanika, nakon završenog eksperimenta.

Podaci su analizirani korišćenjem statističkog paketa SPSS, PC programa, verzije 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, SAD). Za obradu podataka koristiće se statistički program SPSS, PC program, verzija 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

10 REZULTATI

Tokom prvog eksperimentalnog tretmana (EXP1), sve ispitanice su do kraja učestvovala u protokolu te nije bilo učesnica izuzetih iz studije zbog učestalih neželjenih efekata ili većeg povećanja analiziranih markera. Komplijansa je bila 89,3% za H₂ grupu i 92,8% za placebo grupu tokom prvog eksperimentalnog postupka.

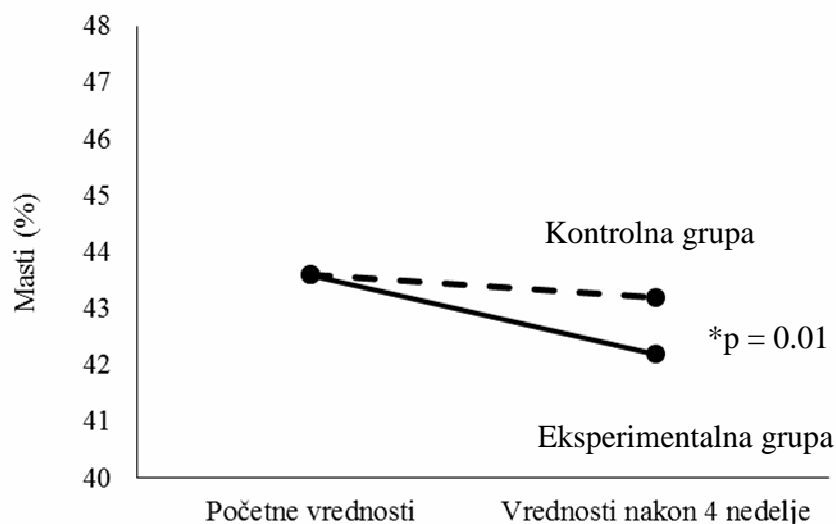
Na osnovu dobijenih rezultata, prikazanih u *Tabeli 7*, nisu primećene statistički značajne razlike između posmatranih grupa u varijablama telesna težina, indeks telesne mase, obimi tela i sume kožnih nabora kod učesnica ($P > 0,05$). Međutim, nakon intervencije H₂, iako nije statistički značajan, primećuje se poseban trend smanjenja vrednosti obima nadlaktice ($P = 0,09$), te odnosa obima struka i kuka ($P = 0,07$). Nakon 4 nedelje intervencije, došlo je do statistički značajnog smanjenja ukupnih i regionalnih markera masti u korist H₂ grupe u poređenju s placebo grupom ($P < 0,05$).

Tabela 7. Promene u telesnoj kompoziciji (EXP1).

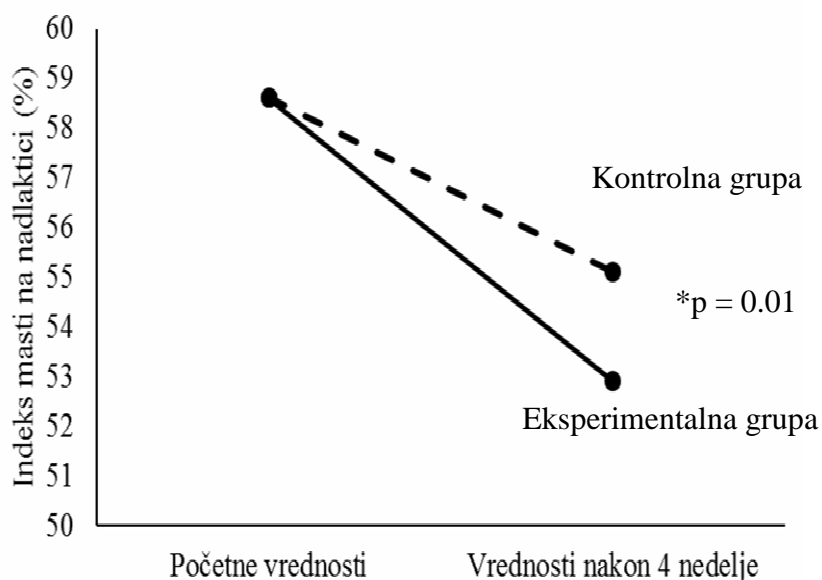
Mereni parametri	Početne vrednosti	Vrednosti nakon 4 nedelje		P*
		Placebo	H ₂	
Težina (kg)	77.5 ± 9.3	78.2 ± 9.7	77.2 ± 8.7	0.16
Indeks telesne mase (kg/m ²)	29.3 ± 3.2	29.6 ± 3.4	29.2 ± 3.2	0.16
Obim struka (cm)	87.3 ± 8.4	86.3 ± 7.5	86.2 ± 7.6	0.20
Obim nadlaktice (cm)	322.8 ± 15.2	328.0 ± 15.4	323.1 ± 12.7	0.09
Odnos obima struka i kukova (cm)	0.80 ± 0.05	0.81 ± 0.05	0.79 ± 0.05	0.07
Masti (%)	43.6 ± 4.6	43.2 ± 3.8	42.2 ± 4.3	0.05
Suma kožnih nabora (mm)	124.6 ± 12.2	111.8 ± 16.6	109.2 ± 15.9	0.41
Indeks masti na nadlaktici (%)	58.6 ± 7.7	55.1 ± 4.9	52.9 ± 4.8	0.01

*P** označava značajnost interakcije vremena i tretmana.

Početna vrednost procenta udela telesne masti smanjena je za 1,4% (95% interval poverenja [CI]; od 2,8 do 5,6) i indeks masti nadlaktice za 5,7% (95% CI; od 0,3 do 11,7). Najveće smanjenje procenta telesne masti nakon sprovođenja (13,9%) prijavljeno je kod 45-godišnje žene nakon intervencije H₂.



Grafikon 1. Vrednosti masti (u %) u odnosu na eksperimentalnu i kontrolnu grupu i vreme merenja.



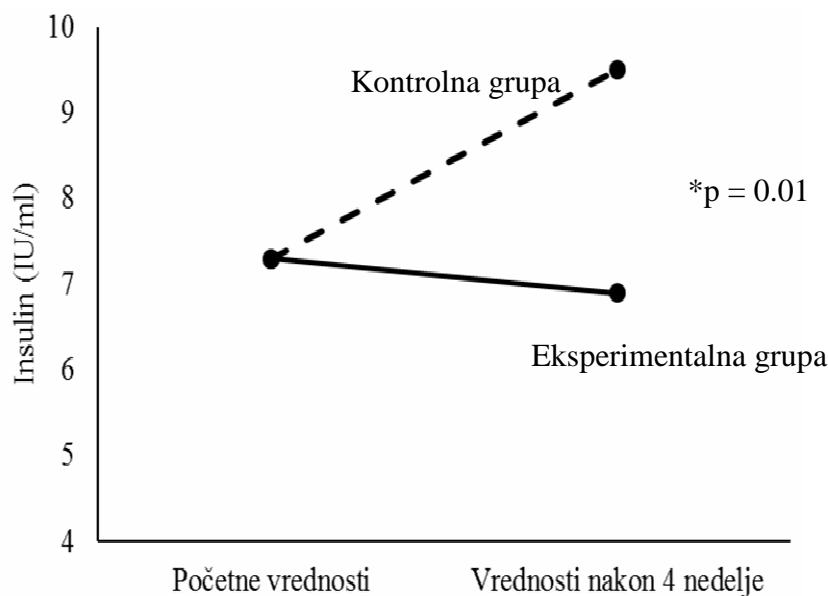
Grafikon 2. Vrednosti indeksa masti na nadlaktici u odnosu na eksperimentalnu i kontrolnu grupu i vreme merenja.

Uvidom u *Tabelu 8*, može se primetiti da je došlo do opadanja nivoa serumskog insulina za 5,4% nakon sprovođenja eksperimentalnog tretmana primenom H₂, dok je placebo intervencija povećala nivo insulina za 29,3% ($P = 0,01$). Rezultati nisu ukazivali na značajnu terapijsku i vremensku interakciju za serumski leptin i grelin u toku studije ($P > 0,05$), iako je uočen trend povećanog serumskog nivoa grelina nakon H₂ u odnosu na placebo grupu (71,6% vs. 29,8%; $P = 0,14$). Statistički značajna promena nakon intervencije uočena je u povećanju nivoa laktata u serumu kod ispitanica koje su uzimale placebo ($P = 0,01$).

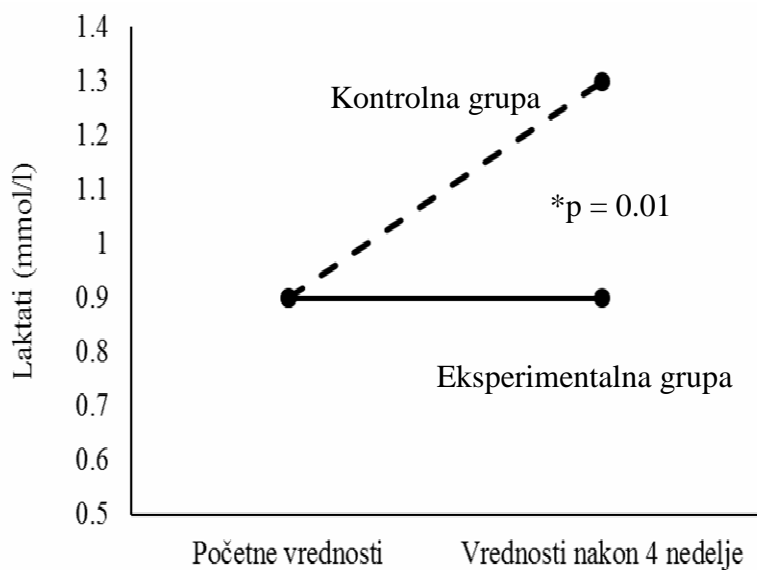
Tabela 8. Promene u nivoima hormona i biomarkerima mitohondrijalne funkcije (EXP1).

Mereni parametri	Početne vrednosti	Vrednosti nakon 4 nedelje		P*
		Placebo	H ₂	
<i>Hormoni</i>				
Insulin (IU/ml)	7.3 ± 2.8	9.5 ± 3.5	6.9 ± 2.2	0.01
Leptin (ng/ml)	56.3 ± 69.5	25.9 ± 26.6	39.5 ± 46.5	0.30
Grelin (pmol/l)	108.9 ± 37.4	117.5 ± 37.6	150.8 ± 62.1	0.10
<i>Mitohondrijalna funkcija</i>				
Laktati (mmol/l)	0.9 ± 0.3	1.3 ± 0.5	0.9 ± 0.3	0.01
Piruvati (mg/l)	1.2 ± 0.5	1.4 ± 0.6	1.2 ± 0.4	0.23
Indeks laktati/piruvati	68.4 ± 23.3	78.5 ± 25.5	70.1 ± 26.0	0.16
Koenzim Q10	863.0 ± 294.2	703.4 ± 149.6	725.4 ± 196.1	0.70

P* označava značajnost interakcije vremena i tretmana.



Grafikon 3. Vrednosti insulina u odnosu na eksperimentalnu i kontrolnu grupu i vreme merenja.



Grafikon 4. Vrednosti laktata u odnosu na eksperimentalnu i kontrolnu grupu i vreme merenja.

Kada se posmatraju dobijeni hematološki parametri (Tabela 9), može se primetiti da nije bilo statistički značajnih razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe nakon intervencije.

Tabela 9. Promene u hematološkim parametrima (EXP1).

Mereni parametri	Početne vrednosti	Vrednosti nakon 4 nedelje		P*
		Placebo	H ₂	
Broj eritrocita	4.7 ± 0.5	4.6 ± 0.5	4.6 ± 0.5	0.95
Hemoglobin	134.1 ± 9.1	129.8 ± 7.1	128.6 ± 7.7	0.69
Hematokrit (%)	04. ± 0.0	0.4 ± 0.02	0.4 ± 0.02	0.78
Srednji volumen eritrocita	89.4 ± 8.6	88.2 ± 8.0	87.6 ± 8.5	0.39
Srednja količina eritrocita	28.9 ± 3.0	28.5 ± 2.7	28.3 ± 2.9	0.49
Srednja koncentracija eritrocita	323.0 ± 7.0	323.4 ± 7.1	322.8 ± 4.9	0.84
Bela krvna zrnca	6.2 ± 1.0	6.6 ± 1.6	6.6 ± 1.5	0.89
Trombociti	307.4 ± 72.0	313.2 ± 62.6	296.6 ± 54.9	0.23

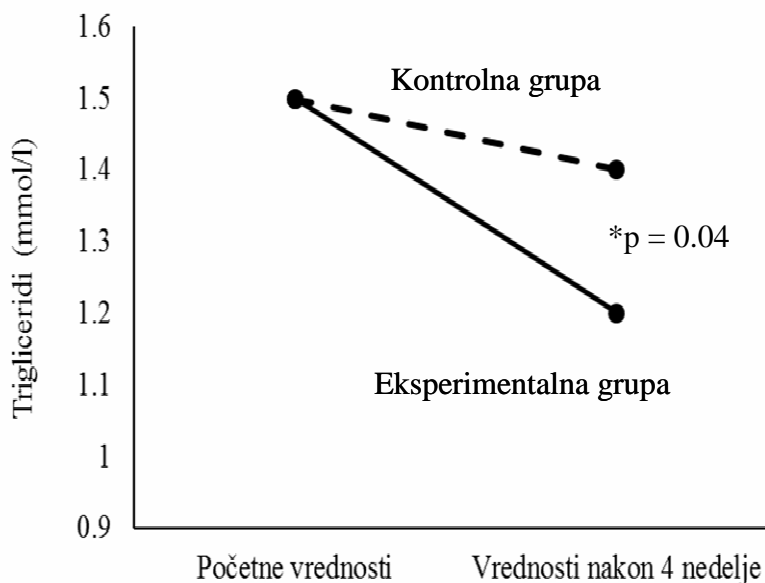
P* označava značajnost interakcije vremena i tretmana.

Na osnovu dobijenih rezultata prikazanih u *Tabeli 10*, može se primetiti da nije došlo do statistički značajnih promena između eksperimentalne i kontrolne grupe nakon primene intervencije, za većinu posmatranih indikatora lipidnog profila ($P > 0,05$). Statistički značajne promene uočene su samo za vrednosti triglicerida kod ispitanica koje su koristile H₂ ($P = 0,04$), pri čemu je došlo do značajnog sniženja nivoa pomenutih vrednosti, nakon primenjenog eksperimentalnog tretmana.

Tabela 10. Promene u lipidnom profilu (EXP1).

Mereni parametri	Početne vrednosti	Vrednosti nakon 4 nedelje		P^*
		Placebo	H ₂	
Ukupni holesterol (mmol/l)	5.6 ± 0.9	5.9 ± 0.8	5.7 ± 1.0	0.16
LDL holesterol (mmol/l)	3.3 ± 0.8	3.7 ± 0.8	3.6 ± 0.7	0.38
HDL holesterol (mmol/l)	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.4	1.5 ± 0.2	0.27
Trigliceridi (mmol/l)	1.5 ± 0.6	1.4 ± 0.7	1.2 ± 0.6	0.04
Glukoza (mmol/l)	4.9 ± 0.2	4.9 ± 0.2	5.1 ± 0.3	0.36

P^* označava značajnost interakcije vremena i tretmana.



Grafikon 5. Vrednosti triglicerida u odnosu na eksperimentalnu i kontrolnu grupu i vreme merenja.

Prikazani rezultati u *Tabeli 11* predstavljaju odgovore na pitanja o nivou fizičke aktivnosti ispitanica. Nakon 4 nedelje eksperimentalnog tretmana nisu uočene razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe kada je reč o nivou fizičke aktivnosti.

Tabela 11. Promene u nivou fizičke aktivnosti (IPAQ upitnik) (EXP1).

Mereni parametri	Početne vrednosti	Vrednosti nakon 4 nedelje		P*
		Placebo	H ₂	
Nivo FA u toku nedelje	3.9 ± 2.6	2.2 ± 1.7	2.1 ± 0.8	0.92
Niska FA MET (min/wk)	1485 ± 77	2892 ± 29	1975.2 ± 98	0.35
Niska FA (kcal/wk)	1770.1 ± 74	3651.1 ± 37	2459.1 ± 12	0.33
Umerena FAMET (kcal/wk)	2160 ± 11	3030 ± 20	4115 ± 3	0.35
Umerena FA (kcal/wk)	2539.2 ± 11	3660.8 ± 23	5079.9 ± 43	0.33
Ukupno FA (min/wk)	7382.1 ± 40	9797.7 ± 64	7823.3 ± 43	0.36
Ukupno FA (kcal/wk)	8867.9 ± 47	12155.8 ± 77	9577.7 ± 52	0.34
Vreme provedeno u sedenju (h)	6.2 ± 2.4	4.6 ± 2.8	4.9 ± 3.1	0.76

P* označava značajnost interakcije vremena i tretmana.

Skraćenice: FA – fizička aktivnost; MET – 1MET = metabolička jedinica = 3,5 ml O₂ kg/min

Prema rezultatima prikazanim u Tabeli 12, nije došlo do statistički značajnih promena nakon intervencije H₂. Posmatrane prosečne vrednosti ostale su približno iste na početku i na kraju studije.

Tabela 12. Promene u pokazateljima kvaliteta života kod gojaznih osoba – IWQoL (EXP1).

Mereni parametri	Početne vrednosti	U 4. nedelji		P*
		Placebo	H ₂	
Fizičke sposobnosti	23 ± 10.6	20.9 ± 6.9	20.3 ± 7.8	0.78
Samopouzdanje	13.1 ± 6	10.1 ± 4.5	11.1 ± 5	0.55
Seksualni život	6.4 ± 2.8	5.9 ± 2.5	5.6 ± 2.6	0.66
Stres u javnosti	5.8 ± 1.5	6.2 ± 3	4.8 ± 1.3	0.18
Posao / dnevne aktivnosti	5 ± 1.1	5.3 ± 3	5.5 ± 2.4	0.85
Ukupni skor	52.7 ± 17.3	46.7 ± 18.1	47.5 ± 17.9	0.83

P* označava značajnost interakcije vremena i tretmana.

Rezultati odgovora u vezi s navikama u ishrani, prikazani u *Tabeli 13*, ostaju nepromenjeni bez statistički značajnih razlika u odnosu na inicijalno i finalno testiranje.

Tabela 13. Promene navika u ishrani (EXP1).

Mereni parametri	Početne vrednosti	Vrednosti nakon 4 nedelje		P*
		Placebo	H ₂	
Unos povrća	1.5 ± 0.5	1.6 ± 0.9	1.5 ± 0.5	0.68
Unos voća	2.1 ± 0.9	1.9 ± 0.8	2.0 ± 0.6	0.56
Mleko i mlečni proizvodi	1.8 ± 1.0	1.9 ± 0.9	1.9 ± 1.3	0.91
Proteinske namirnice	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5	1.0 ± 0.6	0.42
Žitarice	1.5 ± 0.7	1.2 ± 0.8	1.6 ± 0.6	0.07
So	1 ± 1.4	1 ± 1.4	1 ± 1.4	1.0
Komercijalni napici	0.5 ± 1.2	0.5 ± 0.8	0.2 ± 0.6	0.42
Nezdrave prehrambene navike	1.1 ± 0.7	0.8 ± 0.6	1.1 ± 0.7	0.57
Ukupan skor	28.5 ± 5.2	27.6 ± 8.1	27.9 ± 6.2	0.88

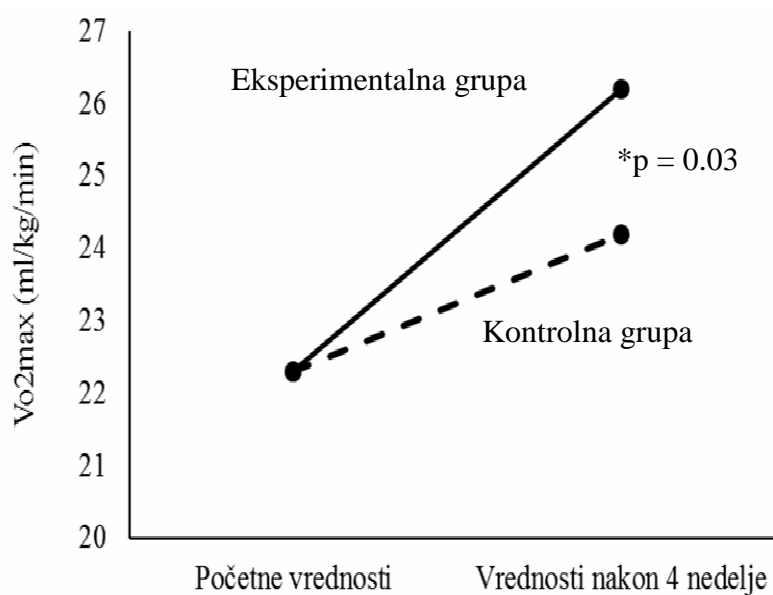
*P** označava značajnost interakcije vremena i tretmana.

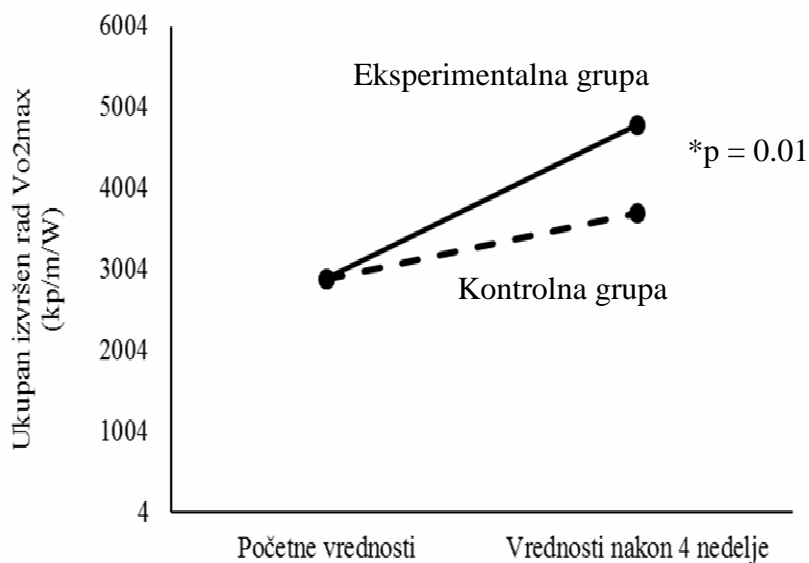
Analizom dobijenih rezultata prikazanih u *Tabeli 14*, može se reći da je došlo do statistički značajnih promena između eksperimentalne i kontrolne grupe nakon primene intervencije za posmatrane parametre maksimalne potrošnje kiseonika ($P \leq 0,03$), ukupnog izvršenog rada prilikom testiranja ($P = 0,01$), te ukupnog vremena trajanja testa ($P \leq 0,02$). Statistička značajnost izostala je za vrednosti maksimalnog pulsa i pulsa u 1. minutu oporavka nakon izvršenog rada.

Tabela 14. Promene u aerobnim sposobnostima (EXP1).

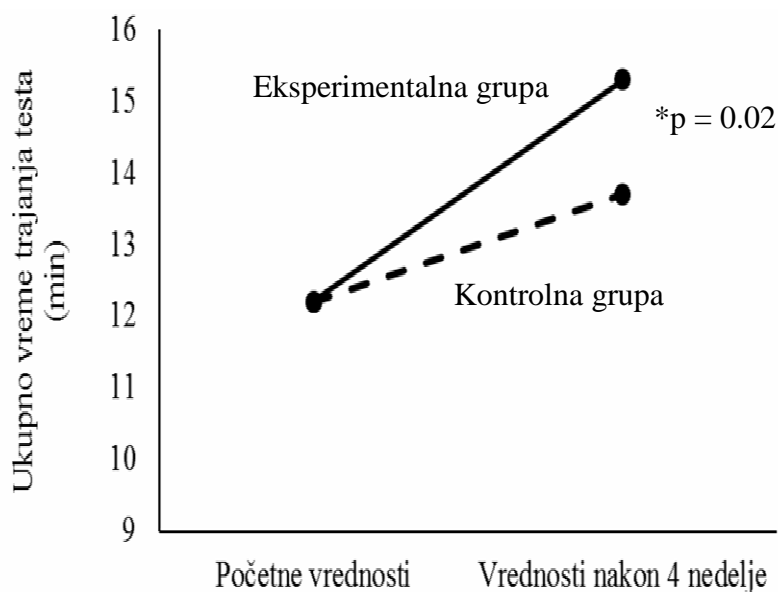
Mereni parametri	Početne vrednosti	Vrednosti nakon 4 nedelje		P*
		Placebo	H ₂	
VO ₂ max (ml/kg/min)	22.3 ± 3.7	24.2 ± 4.1	26.2 ± 4.8	0.03
Ukupan izvršen rad VO ₂ max (ml/kg/min)	2884.5 ± 15	3688.9 ± 17	4783.4 ± 22	0.00
Ukupno vreme trajanja testa (min)	12.2 ± 2.6	13.7 ± 2.8	15.3 ± 3.6	0.02
Maksimalan puls (bpm)	149 ± 17	147.9 ± 16.	150.1 ± 15	0.26
Puls u 1. minutu oporavka	127 ± 17.3	126.0 ± 14	127.5 ± 13	0.71

P* označava značajnost interakcije vremena i tretmana.

Grafikon 6. Promene VO₂ max pre i nakon intervencije.



Grafikon 7. Vrednosti ukupnog izvršenog rada pre i nakon intervencije.



Grafikon 8. Vrednosti ukupnog trajanja testa pre i nakon intervencije.

Promene kognitivnih funkcija tokom trajanja eksperimenta 2 (EXP2 – početna vrednost i vrednost na kraju studije od 4 nedelje) prikazane su u *Tabeli 15*. Sve učesnice su završile planirana merenja i nije bilo učesnica koje bi bile isključene iz studije zbog neželjenih događaja ili onih koje bi prijavile neke neželjene efekte tokom intervencije H₂. Komplijansa tokom drugog eksperimentalnog istraživanja bila je 95,8%. Prema prikazanim

rezultatima u *Tabeli 15*, može se reći da je došlo do statistički značajnih promena u kognitivnim performansama u ukupnom rezultatu za procenu stanja demencije MMSE ($P = 0.00$), te za analizirane varijable subskale za procenu Alchajmerove bolesti prisećanje reči ($P = 0.00$) i prepoznavanje reči ($P = 0.01$).

Tabela 15. Promene u kognitivnim performansama primene H₂ (EXP2).

	Početna vrednost	Nakon 4 nedelje	<i>P</i> *
MMSE			
Ukupan rezultat	25.6 ± 1.6	29.1 ± 1.1	0.00
ADAS-Cog			
Prisećanje reči	3.6 ± 1.0	8.1 ± 1.2	0.00
Prepoznavanje reči*	4.2 ± 3.2	1.1 ± 1.0	0.01

Skraćenice. MMSE – Mini ispitivanje mentalnog stanja; ADAS-Cog – Skala-kognitivna subskala za procenu Alchajmerove bolesti. *Nizak rezultat znači bolje prepoznavanje reči. Aritmetička sredina ± SD.

Kao što se može videti u *Tabeli 16*, ne postoje statistički značajne razlike između prvog i drugog merenja, kada su u pitanju mere telesne kompozicije. Drugim rečima, nije došlo do promena u telesnoj kompoziciji nakon četvoronedeljne inhalacije vodonikom.

Tabela 16. Promene u telesnoj kompoziciji nakon primene H₂ (EXP2).

	Prvo merenje	Drugo merenje	<i>P</i> *
	Aritmetička sredina ±SD	Aritmetička sredina ±SD	
Težina (kg)	66.9±10.3	66.2±10	0.79
Sadržaj masti (%)	36.7±7.9	36.3±8	0.68
Sadržaj mišića (%)	26.5±3.5	26.5±3.9	0.73
Visceralne masti (%)	8.6±2.9	8.6±3.02	0.84
Bazalni metabolizam	1376.8±108.5	1369.7±110.5	0.34

*P** označava značajnost interakcije vremena i tretmana.

S obzirom na to da distribucije faktora upitnika odstupaju od normalne distribucije, za utvrđivanje razlika između prvog i drugog merenja koristila se zamena za t-test za zavisne uzorke – Vilkoksonov test za ponovljena merenja (*Wilcox sign test*). Rezultati analize za procenu kvaliteta života u vezi sa zdravljem (HRQoL – Upitnik kratke forme SF-36, engl. *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*) prikazani su u *Tabeli 17*. Nakon analize Vilkoksonovim testom, može se reći da ne postoje statistički značajne razlike u posmatranim vrednostima nakon primene eksperimentalnog tretmana. Ako se pogledaju dobijeni rezultati na testu SF-36 organizovani u dve dimenzije, kao fizička i psihička komponenta, mogu se videti vrednosti aritmetičkih sredina nakon dva merenja za dve pomenute komponente, kao i vrednosti Vilkoksonovog testa za ponovljena merenja. Može se primetiti da ne postoje statistički značajne razlike nakon prvog merenja i nakon inhalacije H₂.

Tabela 17. Vrednosti aritmetičkih sredina i standardnih devijacija za dve glavne komponente upitnika SF-36 pre i posle implementacije H₂ (EXP2).

	Prvo merenje	Drugo merenje	<i>P</i> *
	Aritmetička sredina ± SD	Aritmetička sredina ± SD	
Fizička komponenta	55.1±3.3	56±4.2	0.48
Psihička komponenta	47.2±2.1	47.3±3.7	0.42

*P** označava značajnost interakcije vremena i tretmana.

11 DISKUSIJA

U ovoj studiji sprovedena su dva eksperimentalna postupka s osnovnim ciljem da se utvrdi da li postoje i kakvi su efekti primene molekularnog vodonika kod žena srednje i starije starosne dobi na telesnu kompoziciju, metabolički profil i kvalitet života. Rezultati prvog sprovedenog eksperimenta pokazali su da na telesnu masu i indeks telesne mase nije uticalo četvoronedeljno oralno uzimanje H₂ kod gojaznih žena srednjeg doba. S druge strane, kod učesnica koje su uzimale H₂ došlo je do značajnog smanjenja procenta telesnih masti i indeksa masti na nadlaktici u odnosu na placebo grupu. Svakodnevno oralno uzimanje H₂ tokom 4 nedelje dovelo je do balansiranja nivoa insulina, što ukazuje na povoljne promene u hormonalnom statusu kod gojaznih žena nakon primenjenog eksperimentalnog tretmana. Takođe, došlo je do statistički značajnih promena u maksimalnoj potrošnji kiseonika, trajanju testa optrećenja i utrošenom radu prilikom testa za procenu aerobne sposobnosti. Može se pretpostaviti da primena vode obogaćene molekularnim vodonikom predstavlja bezbedan primer suplementacije, bez dokaza o poremećajima kliničkih enzima ili većih subjektivnih neželjenih efekata kod gojaznih žena srednjeg doba. Na osnovu dobijenih rezultata, a nakon intervencije putem inhalacije H₂, u drugom eksperimentalnom postupku došlo je do značajnog povećanja ukupnih rezultata u vrednostima upitnika za procenu mentalnog stanja (MMSE). Na osnovu toga se može reći da su se poboljšale kognitivne funkcije kod ispitanica od blage demencije u početnoj vrednosti do normalnih kognitivnih funkcija. Pored toga, rezultati skale za procenu Alchajmerove bolesti značajno su poboljšani nakon inhalacije H₂, s boljim performansama na testu za prisećanje reči i poboljšanju na testu prepoznavanja reči, nakon završetka ove studije. U oba eksperimentalna postupka nije došlo do statistički značajnih promena u kvalitetu života i nivou fizičke aktivnosti, te nije bilo odstupanja od uobičajenog načina ishrane.

Kao dva najveća problema javnog zdravstva u razvijenim zemljama navode se globalno starenje stanovništva i epidemija usled gojaznosti (Mokdad et al., 2001). Svaki od ovih trendova značajno deluje na telesnu kompoziciju, funkcionalne sposobnosti i stopu mortaliteta. Prema nekim podacima prevalencija metaboličkog sindroma u odrasloj populaciji iznosi oko 25% u Sjedinjenim Američkim Državama, dok je u evropskim zemljama nešto niža. Podaci prikupljeni na našem području, u populaciji Novog Sada, govore o zastupljenosti metaboličkog sindroma 13,62%, a navodi se da je povećan rizik za razvoj metaboličkog sindroma 35% kod muškaraca i 60% kod žena (Srđić & Stokić, 2008). Tokom poslednjih decenija, uticaj svetske globalizacije igra vodeću ulogu u preobražaju stila i kvaliteta života kod žena sa značajnom pojavom faktora rizika, kao što su centralna gojaznost, kardiovaskularna oboljenja, dislipidemija i hipertenzija (Dasgupta et al. 2012). Kod žena, rizik od pojave kardiovaskularnih oboljenja mahom se pripisuje metaboličkom sindromu koji se pokazao kao naročito visoko zastupljen poremećaj i procenjuje se da se polovina svih slučajeva kardiovaskularnih oboljenja kod žena vezuje za metabolički sindrom (Carr, 2003).

Menopauza je biološki proces koji se karakteriše prestankom menstrualnog ciklusa uz pomeranje starosne granice, koja se procenjuje da je između 40. i 60. godine života, ali se prosečno zapaža u 51. godini (Kok, van Asselt, van der Schouw, Peeters, & Wijmenga,

2005). Hormonalne promene koje nastupaju tokom tranzicije kroz menopauzu u većoj meri doprinose promenama u distribuciji telesnih masti nego opštoj gojaznosti, što potvrđuje povećano taloženje abdominalne masti pod uticajem niskog nivoa estrogena i visokog nivoa androgena. Postoje naučni izveštaji o povećanju od 49% u abdominalnoj masti, kao i 22% povećanja potkožne masti kod žena u postmenopauzi u poređenju sa ženama u predmenopauzi, čime se sugerše da se konačna promena, koja se dešava nakon menopauze, dovodi u vezu s karakteristikama povezanim s gojaznošću, kao što je visok nivo telesnih masti i centralna gojaznost. S druge strane, gojaznost se direktno vezuje za razvoj grupe hroničnih nezaraznih bolesti, uključujući insulinsku rezistenciju, dijabetes i kardiovaskularne bolesti. Sve navedeno sačinjava vodeći uzrok smrtnosti kod žena tokom starenja (Mosca et al. 2004; Dasgupta et al. 2012).

Tokom starenja dolazi do izmena u telesnoj kompoziciji, što podrazumeva povećanje masne mase i smanjenje mišićne mase. Telesna masa može da ostane nepromenjena, a da masna masa poraste na račun gubitka mišićne mase, što je definisano kao sarkopenična gojaznost (Riechman, Schoen, Weissfeld, Thaete & Kriska, 2002). U jednoj od studija navodi se da dolazi do značajnog povećanja masne mase usled starenja u okvirima svih kategorija BMI i kod normalno uhranjenih i kod predgojaznih žena (Movsesyan et al., 2003, prema Srđić, 2009). Isti autori navode da menopauza doprinosi porastu masne mase. Prema tome, izgleda da bez obzira na telesnu masu koja i ne mora značajno da se menja, dolazi do promena u porastu masne mase, tj. do preraspodele komponenata u telesnoj kompoziciji što dovodi do povećane podložnosti za razvoj metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti (Ryan & Necklas, 1999, prema Chung et al., 2013). Starenje je takođe praćeno fizičkom neaktivnošću i smanjenjem energetskeg metabolizma koji se vezuje za povećan unos hrane, što doprinosi povećanju telesne težine. Veći obim struka i odnos obima struka i kukova kod starijih žena, zabeleženi u nekoliko studija, potvrđuju uticaj starosti na telesni sastav u telesnim regijama žena. Izmene telesni sastav i distribucija masti tokom početne faze postmenopauze u nekoliko studija pripisuju se starosti pre nego menopauzi (Wang, Hassager, Ravn, Christiansen, 1994). Osim toga, očigledan uticaj starenja utvrđen je i kod kardiometaboličkih rizika koji se pogoršavaju za žene u menopauzi (Chang et al., 2000). Ipak, ono što je još uvek predmet polemike je sledeće: da li ovo kardiometaboličko odstupanje nastaje usled promena u hormonskom statusu uz snižavanje nivoa estrogena u fazi tranzicije kroz menopauzu, ili samo predstavlja posledicu starenja i sedentarnog načina života koji uzrokuju opštu gojaznost (Dasgupta et al., 2012).

Uloga oksidativnog stresa dokazana je u razvoju dijabetesa, hipertenzije i arteroskleroze, a sve su brojniji i dokazi povećanog oksidativnog stresa u masnom tkivu kod gojaznih osoba kao osnove za poremećaj sekrecije adipokina i razvoj metaboličkog sindroma (Srđić, 2009; Marseglia et al., 2014). Kod gojaznih osoba dokazana je negativna korelacija nivoa adiponektina i parametara lipidne peroksidacije, kao i pozitivna korelacija pomenutih parametara sa BMI i obimom struka.

U uslovima povećane koncentracije slobodnih masnih kiselina i glukoze u adipocitima, dolazi do povećane sinteze reaktivnih kiseoničkih vrsta u mitohondrijama. Njihova prekomerna produkcija dovodi do izmena u redoks potencijalu sekretornih puteva i

uzrokuje „proinflatornu kaskadu” predvođenu proinflatornim citokinima, poput IL-6 (Srđić, 2009). Oslobođanje reaktivnih kiseoničkih vrsta iz masnog tkiva u krvotok, dovodi do indukcije insulinske rezistencije u skeletnim mišićima, poremećaja insulinske sekrecije u pankreasu i doprinosi patogenezi hipertenzije i arteroskleroze. Pretpostavlja se da infiltrirani makrofagi doprinose razvoju oksidativnog stresa u masnom tkivu, a smatra se da NADPH oksidaza igra centralnu ulogu prilikom stvaranja RVK u adipocitima uz prisustvo povećanog nivoa masnih kiselina i defekt antioksidativnog sistema zaštite (Srđić, 2009; Marseglia, 2014).

Desetak studija u poslednjih 15 godina otkrilo je blagotvorne efekte H₂ na različite poremećaje kod ljudi, od metaboličkih i hroničnih sistemskih upala, kognitivnih poremećaja, do kancera (Ostojić, 2015). Bilo da se primenjuje putem inhalacije, ubrizgava ili uzima oralno, H₂ verovatno poboljšava ishode u kliničkim ispitivanjima, reagujući kao antioksidativni, antiinflamatorni i signalni agens. Bioterapeutske efekte H₂ kod metaboličkih poremećaja ispitani su u nekoliko manjih kliničkih ispitivanja. Svakodnevna upotreba vode obogaćene molekularnim vodonikom primenom 900 ml / tokom 8 nedelja kod 30 pacijenata s dijabetesom tipa 2 (Kaiyama et al., 2009) pokazala je statistički značajno smanjenje lipoproteina (LDL) holesterola male gustine. U jednoj drugoj studiji praćeni su efekti dnevnog konzumiranja veće doze vode obogaćene molekularnim vodonikom, po 1,5–2,0 l kod 20 pacijenata s metaboličkim sindromom, te se navodi da je došlo do značajnog povećanja vrednosti lipoproteina visoke gustine (HDL) od 8%, a do umanjenja vrednosti proteina u urinu (TBARS) (Nakao, Toyoda, Sharma, Evans & Guthrie, 2010). Takođe, ukupni holesterol u serumu i LDL holesterol smanjeni su nakon tretmana u trajanju od 10 nedelja primenom vode obogaćene molekularnim vodonikom, po 0,9–1,1 l kod 20 pacijenata s potencijalnim metaboličkim sindromom (Song et al., 2013). Iako su dosadašnje studije primene molekularnog vodonika bile manje veličine i obima te kratkog trajanja, rezultati ukazuju da H₂ može ublažiti posledice poremećaja metabolizma lipida, uključujući hiperlipidemiju i defektni HDL, potom poremećaje nastale usled metaboličkog sindroma i dijabetesa. Mogući mehanizmi delovanja molekularnog vodonika na osnovu kojih on reguliše navedene poremećaje uključuje poboljšanu osetljivost na insulin, inhibiciju sinteze holesterola u jetri, regulaciju ekspresije gena hepatičnog hormona i faktora rasta fibroplasta 21 (Kajiyama et al., 2008; Nakao et al., 2010; Song et al., 2013).

Na osnovu dobijenih rezultata u ovoj studiji, pretpostavlja se da primena H₂ može ublažiti poremećaj metabolizma lipida, uključujući hiperlipidemiju u metaboličkom sindromu i dijabetesu. Pretpostavlja se da H₂ reguliše metabolizam lipida, podrazumeva poboljšanu osetljivost na insulin, koja potom posledično vodi do boljeg korišćenja zaliha i manjeg nagomilavanja telesne masti (Kammimura, Nishimaki & Ohta, 2011). U ovoj studiji potvrđuje se uticaj H₂ odgovor na insulin kod gojaznih žena. Suplementacija sa H₂ od četiri nedelje smanjila je nivo serum insulina za ~ 5,5%, te se ovaj efekat može porediti s efektima primene restriktivne ishrane (Janssen et al., 2002).

Navedeni rezultati praćeni su relevantnom promenom telesne kompozicije uključujući statistički značajno opadanje telesne masti (1,4%) i smanjenje indeksa masti na nadlaktici (5,7%), dok na druge analizirane indekse ova intervencija nije statistički značajno uticala. H₂

je delovao kao sredstvo za snižavanje vrednosti lipida, te je nakon primenjenog tretmana H₂ u trajanju od 4 nedelje smanjena vrednost triglicerida u serumu od početne, koja je bila visoka, do optimalnih nivoa (ispod 1,5 mmol/l). Slični efekti H₂ zabeleženi su u studiji kod gojaznih miševa (Kammimura, Nishimaki & Ohta, 2011), gde je *ad libidum* ispijanje vode bogate vodonikom značajno smanjilo vrednosti insulina u plazmi, udeo telesnih masti i telesnu težinu. Autori navode da je primenom intervencije H₂ regulisana ekspresija faktora rasta fibroblasta 21, hormona koji ima funkciju da poveća potrošnju masnih kiselina i glukoze. Može se pretpostaviti da je H₂ takođe delovao putem inhibicije faktora forforilacije signala koji su uključeni u efekte insulina (kao faktor tumorske nekroze alfa ili interleukin 6), sa supresijom signala pomoću H₂ potvrđenog kod nekoliko *in vitro* studija (Ohta, 2011). Međutim, potencijalni efekti uticaja H₂ na faktore transkripcije i kinaze ostaju trenutno nepoznati. U ovoj studiji takođe je uočen jak trend povećanja cirkulišućeg nivoa grelina, hormona koji je povezan s gojaznošću – neuropeptida koji može uticati na apetit. Koncentracija grelina kod pacijenata s gojaznošću bila je niža od one kod zdravih ispitanika s normalnom telesnom težinom (Shiyya et al., 2002), s regulacijom lučenja grelina pomoću intervencije H₂ za koju se može pretpostaviti da je možda pozitivno uticala na regulaciju ponašanja u ishrani i energetske homeostaze kod gojaznosti. Ovakvi rezultati su u saglasnosti s nedavnim izveštajem u kome se navodi da su efekti primene H₂ na grelin imali pozitivan uticaj na vrednosti metaboličkog profila i vaskularni sistem (McCarty, 2015). Rezultati ove studije ukazuju na potencijalne efekte na indikatore metaboličkog profila primenom H₂ kod žena srednjeg starosnog doba ublažavanjem hormonalnih poremećaja, koji prate ovo široko rasprostranjeno stanje.

Mitohondrijalna disfunkcija igra glavnu ulogu u patogenezi mogućih poremećaja metabolizma, uključujući metabolički sindrom, dijabetes i gojaznost. Čini se da prekomerni unos energije kod gojaznosti dovodi do različitih mitohondrijalnih poremećaja, uz efekte koji se mogu negativno odraziti na funkcionisanje metabolizma lipida i glukoze (Bournat & Brown, 2010). Disfunkcija mitohondrije u adipocitima dovodi do smanjene iskorišćenosti energije, a povećane sklonosti ka apoptozi i oksidativnom stresu, što dovodi do akumulacije masti, hroničnog stanja upale i patoloških bolesti povezanih s gojaznošću (Blüher, 2009). Prema tome, ciljanje mitohondrije radi oporavka svoje normalne funkcije postaje relevantna strategija za upravljanje gojaznošću. H₂ je nedavno prepoznat kao potencijalni agens sa sposobnošću selektivnog delovanja na mitohondrije te se pretpostavlja da bi mogao pozitivno uticati na mitohondrijalne performanse, ali dosadašnje studije kod ljudi nisu se bavile još procenom efekata biomarkera mitohondrijalne funkcije ni u stanju normalnog zdravstvenog statusa niti u stanju bolesti. Nakon eksperimentalnog tretmana primene H₂ u trajanju od 4 nedelje nije bilo značajnih promena u pokazateljima mitohondrijalne funkcije kod gojaznih žena srednje starosne dobi. Odnos laktata-piruvata (LP), indeks koji predstavlja marker mitohondrijalnog metabolizma, ostao je nepromenjen ovom intervencijom, ali su promene nivoa vrednosti LP primećene, te verovatno mogu ukazati na poremećaj respiratornog lanca u organeli koji je povezan sa stanjem gojaznosti. S druge strane, reakcije laktata delovale su različito između grupa. U grupi sa H₂ intervencijom održavani su serumski laktati na osnovnim nivoima, dok su laktati povećani za ~ 44% u placebo grupi. Pošto su laktati u cirkulaciji povećani kod gojaznih osoba (Chen, Varasteh & Reaven, 1993), s visokim

vrednostima, može se pretpostaviti da će doprineti disfunkciji mitohondrija, a moguće je zaključiti da se intervencija H₂ može prepoznati kao novi agens kod sprečavanja stanja gojaznosti (Anderson et al., 2013).

Na kraju, na CoQ10, kao osnovni kofaktor na putu transporta mitohondrijalnih elektrona i antioksidans koji rastvara lipide, nije uticao unos H₂. Prethodne studije pokazale su povoljne efekte H₂ intervencije na antioksidativne markere u studijama *in vitro*, kao i na ispitivanjima kod ljudi i životinja (Qian, Shen & Chuai, 2013). Kratko trajanje intervencije H₂ može biti razlog gorepomenutih rezultata, pa je potrebno još studija kako bi se analizirali efekti intervencije H₂ na druge markere mitohondrijalne funkcije u kliničkoj populaciji.

Statistički značajne promene nakon suplementacije vodom obogaćenom molekularnim vodonikom uočene su u vrednostima maksimalne potrošnje kiseonika, ukupnog trajanja testa hodanja s progresivnim opterećenjem i u vrednostima ukupnog utrošenog rada u korist H₂ grupe ispitanica u odnosu na placebo grupu.

S obzirom na to da je došlo do efekata sličnih ograničenju unosa kalorija na ispitivanom uzorku, što je evidentirano uticajem na vrednosti insulina u ovom istraživanju, može se pretpostaviti da bi H₂ zajedno s redovnim programom vežbanja potencijalno mogao uticati na oksidativni kapacitet mitohondrija i procese u disajnom lancu. Učesnice ovog istraživanja redovno su vežbale, a kako se navodi u novijim istraživanjima, kao i kod ograničenog unosa kalorija, redovno vežbanje izaziva mitohondrijalnu biogenezu i povećava nivoe ETC enzima kroz regulaciju PGC-1 α i/ili TFAM skeletnih mišića u starijem starosnom dobu (Kang et al., 2013; Barbieri et al., 2015). Navodi se da različite metode redovnog vežbanja verovatno poboljšavaju mitohondrijalne oksidativne funkcije kod starenja i takođe utiču na mitohondrijalnu dinamiku promenom fuzije i fisije ekspresije proteina i promovisanjem mitohondrijalnog prometa kroz mitofagiju (Konopka et al., 2014; Drake et al., 2016; DeBalsi, Hoff & Copeland, 2017).

U novijim istraživanjima navodi se da se pridržavanje strogog režima restrikcije kalorija i treninga koji uključuje vežbanje pokazalo veoma zahtevno kod ljudi (DeBalsi, Hoff & Copeland, 2017). Zbog toga, trenutno se ispituje upotreba mimetika, koji aktivira iste metaboličke puteve kao restrikcija kalorija i vežbe (Ingram & Roth, 2015; Testa et al., 2014). Možda se H₂ može preporučiti u svojstvu suplementa koji bi zajedno s vežbama mogao biti novi metod za unapređenje indikatora metaboličkog profila i aerobnih sposobnosti, a samim tim i funkcionalnih sposobnosti kod žena starije starosne dobi.

Na osnovu dobijenih rezultata nakon intervencije putem inhalacije H₂, u drugom eksperimentalnom postupku došlo je do značajnog povećanja ukupnih rezultata u vrednostima upitnika MMSE (za 13,7% u proseku; $P < 0,01$), na osnovu čega se može reći da su se poboljšale kognitivne funkcije kod ispitanica od blage demencije u početnoj vrednosti (rezultat 25,6 od 30) do normalnih kognitivnih funkcija u nastavku (iznad rezultata od 27). Osim toga, ADAS-Cog rezultati su značajno poboljšani pomoću inhalacije H₂, s boljim performansama na testu za prisećanje reči ($P < 0,01$) i poboljšanju u testu prepoznavanja reči ($P = 0,01$) nakon završetka ove studije. Ostalih devet oblasti rezultata ADAS-Cog (imenovanje zadatka, izvršavanje komandi, konstruktivna praksija, ideatorna praksija, orijentacija, sposobnost govora, test pamćenja, poteškoće u pronalaženju reči i razumevanje)

vršeni su bez greške (npr. rezultat = 0) u oba perioda procene, ali nije došlo do značajnih promena nakon 4 nedelje inhalacije molekularnim vodonikom.

U dosadašnjim istraživanjima navodi se da molekularni vodonik deluje protektivno, posebno u zaštiti neurona i sprečavanju kognitivnog propadanja (Gu et al., 2010). U studiji sprovedenoj na miševima koji pokazuju znake ranog starenja (SAMP8), posmatrani su efekti primene vode obogaćene molekularnim vodonikom na kognitivnu funkciju, sposobnost učenja i prostornog snalaženja i memorije, te pokazatelje starenja mozga. Nakon 30 dana tretmana vodom obogaćenom molekularnim vodonikom došlo je do preventivnog delovanja na kognitivnu funkciju povećanja serotonina i antioksidativnih parametara testiranih iz krvnog seruma. Pored ovog, posmatrajući efekte primene vode obogaćene molekularnim vodonikom nakon 18 nedelja primene, zapaženi su efekti koji se odnose na sprečavanje neurodegenerativnog propadanja u hipokampusu, dok su pokazatelji odumiranja neurona bili pod kontrolom, zaustavljeni na osnovu podataka dobijenih nakon tretmana vodom obogaćenom molekularnim vodonikom. Smatra se, nakon ovog istraživanja, da bi molekularni vodonik mogao biti potencijalni terapijski agens u sprečavanju kognitivnih poremećaja i opadanja funkcije starenjem (Gu et al., 2010).

Takođe, navodi se u jednom od eksperimenata da je primena molekularnog vodonika doprinela smanjenju oksidativnog stresa i sprečila kognitivno oštećenje u slučaju dentatnog girusa hipokampusa u eksperimentu na životinjama (Nagata et al., 2009) i da može biti primenljiva za poboljšanje stanja uzrokovanih depresijom i nekim mentalnim poremećajima (Ohno et al., 2012). Nedavne studije potvrdile su da su efekti primene molekularnog vodonika vrlo efikasni i da je molekularni vodonik značajno uticao u ukupnim rezultatima skale za procenu Parkinsonove bolesti kod pacijenata obolelih od ove bolesti (Yoritaka et al., 2013).

Ograničenja sprovedene studije ogledaju se u nekoliko važnih činjenica, a to su pre svega male grupe ispitanika u oba eksperimentalna postupka, potom ograničena upotreba markera, te nedostatak placebo grupe u eksperimentu 2. Ova ograničenja trebalo bi uzeti u obzir prilikom planiranja nekog sledećeg sličnog istraživanja.

12 ZAKLJUČAK

Na osnovu sprovedenog istraživanja i postavljenih ciljeva istraživanja mogu se izvesti sledeći zaključci:

- ✓ Intervencija primenom vode obogaćene molekularnim vodonikom HRW u trajanju od 4 nedelje statistički je značajno uticala na smanjenje telesnih masti kod gojaznih žena srednje starosne dobi.
- ✓ Intervencija primenom vode obogaćene molekularnim vodonikom HRW u trajanju od 4 nedelje statistički je značajno uticala na insulinsku rezistentnciju kod gojaznih žena srednje starosne dobi.
- ✓ Primena HRW u trajanju od 4 nedelje smanjuje nivo triglicerida u krvi kod gojaznih žena srednje starosne dobi.
- ✓ Intervencija primenom vode obogaćene molekularnim vodonikom HRW u trajanju od 4 nedelje pozitivno utiče na poboljšanje maksimalne potrošnje kapaciteta radne i aerobne sposobnosti kod gojaznih žena srednje starosne dobi.
- ✓ Primena vode obogaćene molekularnim vodonikom predstavlja bezbednu intervenciju bez neželjenih efekata.
- ✓ Primenom inhalacije 4% H₂ u trajanju od 4 nedelje zaključuje se da je došlo do značajnog poboljšanja u vrednostima pokazatelja kognitivne funkcije, stanja demencije i poboljšanja prisećanja reči.
- ✓ Može se pretpostaviti da bi metod inhalacije H₂ 4% molekularnim vodonikom, ubuduće bio dobra i bezbedna strategija za poboljšanje kognitivnih performansi kod osoba starije starosne dobi.

13 ZNAČAJ ISTRAŽIVANJA ZA TEORIJU I PRAKSU

Poznato je da se s godinama kod ljudi gube funkcionalne sposobnosti i pokretljivost, a invaliditet povećava (Holmes et al., 2009). Povećanje broja starijih osoba u sadejstvu sa zdravstvenim poremećajima i invaliditetom predstavlja veliki problem društva s aspekta javnog zdravlja populacije (Rašević, 2009).

Naučna istraživanja ukazala su na nedostatak materijalne sigurnosti, osiguranja, nedostatak fizičke aktivnosti i rizično ponašanje kao faktore, koji su usko povezani s fizičkim i mentalnim zdravljem starijih osoba (Thompson et al., 2012). Procenjeno je da je oko 27% (400 biliona dolara) od ukupnog budžeta zdravstvene zaštite za odrasle u 2006. godini potrošeno upravo na invaliditete i poremećaje fizičke, psihičke ili emocionalne prirode (Anderson et al., 2010).

Proces starenja stanovništva nastaviće se i u bliskoj budućnosti. Nedostatak institucionalnih, te instrumentalnih kapaciteta za brigu i pomoć starima, kao i nedostatak ukupne društvene organizovanosti sigurno će dovesti do velikih disbalansa u ukupnom funkcionisanju društva. Stoga, ovaj projekat može doprineti potpuno novim originalnim naučnim saznanjima kako i na koji način se može doprineti boljem kvalitetu života pripadnicima starije populacije. Podaci koje smo dobili u ovom istraživanju ukazuju nam na pravce i mogućnosti preventivnog delovanja, prvenstveno molekularnim vodonikom i prilagođenim fizičkim vežbanjem, na smanjenje brojnih faktora rizika kod populacije trećeg doba.

Ovo istraživanje može se primeniti i koristiti kao osnova i platforma za izradu boljih i potpunijih naučnih i drugih projekata, koji će moći direktno da utiču na izgradnju i razvoj potrebnih kapaciteta za sagledavanje postojećih problema osoba trećeg doba. Izgradnjom novih kapaciteta za sagledavanje ovih problema mogli bi se steći bolji uslovi za podršku i pomoć ovim osobama. Istraživanje je neophodno nastaviti kroz nove studije uz dodatno ispitivanje specifičnih mehanizama delovanja molekularnog vodonika H₂ u dužem vremenskom periodu i trajanju eksperimentalnog tretmana.

14 LITERATURA

- Abraini, J. H., Gardette-Chauffour, M. C., Martinez, E., Rostain, J. C. & Lemaire, C. (1994). Psychophysiological reactions in humans during an open sea dive to 500 m with a hydrogen-helium-oxygen mixture. *Journal of Applied Physiology*, 76(3), 1113-1118.
- Abrous, D. N., Koehl, M. & Le Moal, M. (2005). Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Physiological Reviews*, 85(2), 523-569.
- Acree, L. S., Longfors J., Fjeldstad, A. S., Fjeldstad, C., Schank, B., Nickel, K. J., ... & Gardner A. W. (2006). Physical activity is related to quality of life in older adults. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4, 37.
- Andersen, J. K. (2004). Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Medicine*, 10 Suppl, S18-S25.
- Anderson, L. W., Mackenhauer, J., Roberts, J. C., Berg, K. M., Cocchi, M. N. & Donnino, M. W. (2013). Etiology and therapeutic approach to elevated lactate. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(10), 1127-1140.
- Anderson, W. L., Armour, B. S., Finkelstein, E. A. & Wiener J. M. (2010). Estimates of state-level health-care expenditures associated with disability. *Public Health Reports*, 125(1), 44-51.
- Aoki, K., Nakao, A., Adachi, T., Matsui, Y. & Miyakawa, S. (2012). Pilot study: Effects of drinking hydrogen-rich water on muscle fatigue caused by acute exercise in elite athletes. *Medical Gas Research*, 2, 12.
- Bachman, D. L., Wolf, P. A., Linn, R., Knoefel, J. E., CobbS, J., Belanger, A., ... & White, L. R. (1992). Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology*, 42(1), 115-119.
- Bagul, P. K. & Banerjee, S. K. (2013). Insulin resistance, oxidative stress and cardiovascular complications: role of sirtuins. *Current Pharmaceutical Design*, 19(32), 5663-5677.
- Balaban, R. S., Nemoto, S. & Finkel, T. (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 120(4), 483-495.
- Balzi, D., Lauretani, F., Barchielli, A., Ferrucci, L., Bandinelli, S., Buiatti, E., ... & Guralnik, J. M. (2010). Risk factors for disability in older persons over 3-year follow-up. *Age and Ageing*, 39(1), 92-98.
- Barbieri, E., Agostini, D., Polidori, E., Potenza, L., Guescini, M., Lucertini, F., ... & Stocchi, V. (2015). The pleiotropic effect of physical exercise on mitochondrial dynamics in aging skeletal muscle. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 1-15.
- Becker, S. & Wojtowicz, J. M. (2007). A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(2), 70-76.

- Belza, B., Shumway-Cook, A., Phelan, E. A., Williams, B., Snyder, S. J. & LoGerfo, J. P. (2006). The effects of a community-based exercise program on function and health in older adults: the enhance fitness program. *Journal of Applied Gerontology*, 25(4), 291-306.
- Bize, R., Johnson, J. A. & Plotnikoff, R. C. (2007). Physical activity level and health-related quality of life in the general adult population: a systematic review. *Preventive Medicine*, 45(6), 401-415.
- Björkelund, C., Lissner, L., Andresson, S., Lapidus, L. & Bengtsson, C. (1996). Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution. *International Journal of Obesity*, 20(3), 213-219.
- Blüher, M. (2009). Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 117(6), 241-250.
- Bouchard, D. R., Beliaeff, S., Dionne, I. J. & Brochu, M. (2007). Fat mass but not fat-free mass is related to physical capacity in well-functioning older individuals: nutrition as a determinant of successful aging (NuAge): The Quebec Longitudinal Study. *Journal of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(12), 1382-1388.
- Bournat, J. C. & Brown, C. W. (2010). Mitochondrial dysfunction in obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 17(5), 446-452.
- Brady, A. O., Straight, C. R. & Evans, E. M. (2014). Body composition, muscle capacity, and physical function in older adults: an integrated conceptual model. *Journal of Aging and Physical Activity*, 22(3), 441-452.
- Brown, D. W., Balluz, L. S., Heath, G. W., Moriarty, D. G., Ford, E.S., Giles, W. H. & Mokdad, A. H. (2003). Associations between recommended levels of physical activity and health-related quality of life. Findings from the 2001 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) survey. *Preventive Medicine*, 37(5), 520-528.
- Brown, D. W., Brown, D. R., Heath, G. W., Balluz, L., Giles, W., Ford, E. S. & Mokdad, A. H. (2004). Associations between physical activity dose and health-related quality of life. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(5), 890-896.
- Brown, W. J., McLaughlin, D., Leung, J., McCaul, K. A., Flicker, L., Almeida, O. P. & Dobson, A. J. (2012). Physical activity and all-cause mortality in older women and men. *British Journal of Sports Medicine*, 46(9), 664-668.
- Bruce, M. L., Seeman, T. E., Merrill, S. S. & Blazer, D. G. (1994). The impact of depressive symptomatology on physical disability: MacArthur Studies of Successful Aging. *American Journal of Public Health*, 84(11), 1796-1799.
- Callahan, C. M., Wolinsky, F. D., Stump, T. E., Nienaber, N. A., Hui, S. L. & Tierney, W. M. (1998). Mortality, symptoms, and functional impairment in late-life depression. *Journal of General Internal Medicine*, 13(11), 746-752.
- Callahan, C. M., Kroenke, K., Counsell, S. R., Hendrie, H. C., Perkins, A. J., Katon, W., ... & Unützer, J. (2005). Treatment of depression improves physical functioning in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(3), 367-373.

- Carr, M. C. (2003). The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(6), 2404-2411.
- Chang, C. J., Wu, C. H., Yao, W. J., Yang, Y. C., Wu, J. S. & Lu, F. H. (2000). Relationships of age, menopause and central obesity on cardiovascular disease risk factors in Chinese women. *International Journal of Obesity*, 24(12), 1699-1704.
- Chang, J. T., Morton, S. C., Rubenstein, L. Z., Mojica, W. A., Maglione, M., Suttrop, M. J. & Shekelle, P. G. (2004). Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *British Medical Journal*, 328(7441), 680-688.
- Chang, S. H., Beason, T. S., Hunleth, J. M. & Colditz, G. A. (2012). A systematic review of body fat distribution and mortality in older people. *Maturitas*, 72(3), 175-191.
- Chastin, S. F., Ferrioli, E., Stephens, N. A., Fearon, K. C. & Greig, C. (2012). Relationship between sedentary behaviour, physical activity, muscle quality and body composition in healthy older adults. *Age and Ageing*, 41(1), 111-114.
- Chen, H. & Guo, X. (2008). Obesity and functional disability in elderly Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(4), 689-694.
- Chen, Y. D., Varasteh, B. B. & Reaven, G. M. (1993). Plasma lactate concentration in obesity and type 2 diabetes. *Diabete et Metabolisme*, 19(4), 348-354.
- Chien, S. (1975). Biophysical behavior of red cells in suspensions. *Red Blood Cell*, 2(4), 1031-1133.
- Chistiakov, D. A., Sobenin, I. A., Revin, V. V., Orekhov, A. N. & Bobryshev, Y. V. (2014). Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. *Biomed Research International*, 2014, 1-7.
- Chung, J. Y., Kang, H. T., Lee, D. C., Lee, H. R. & Lee, Y. J. (2013). Body composition and its association with cardiometabolic risk factors in the elderly: a focus on sarcopenic obesity. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 56(1), 270-278.
- Clegg, D. J., Brown, L. M., Woods, S. C. & Benoit, S. C. (2006). Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes*, 55(4), 978-987.
- Coggan, A. R., Spina, R. J., King, D. S., Rogers, M. A., Brown, M., Nemeth, P. M. & Holloszy, J. O. (1992). Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60- to 70-year-old men and women. *Journal of Applied Physiology*, 72(5), 1780-1786.
- Connor, D. J. & Sabbagh, M. N. (2008). Administration and scoring variance on the ADAS-Cog. *Journal of Alzheimer's Disease*, 15(3), 461-464.
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., ... & Oja, P. (2003). and the IPAQ Consensus Group and the IPAQ Reliability and Validity Study Group. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 35(13), 81-95.

- Crimmins, EM. Lifespan and healthspan: past, present, and promise. *Gerontologist*, 55(6), 901-911.
- Dasgupta, S., Salman, M., Lokesh, S., Xaviour, D., Saheb, S. Y., Prasad, B. R. & Sarkar, B. (2012). Menopause versus aging: The predictor of obesity and metabolic aberrations among menopausal women of Karnataka, South India. *Journal of Midlife Health*, 3(1), 24-30.
- Davey, R. J. & Jamieson, S. (2004). The validity of using the mini mental state examination in NICE dementia guidelines. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(2), 343-344.
- De Grey, A. D. (1999). *The Mitochondrial Free Radical Theory of Aging*. Austin: R. G. Landes Company.
- De Vreede, P. L., van Meeteren, N. L., Samson, M. M., Wittink, H. M., Duursma, S. A. & Verhaar, H. J. (2006). The effect of functional tasks exercise and resistance exercise on health-related quality of life and physical activity. *Gerontology*, 53(1), 12-20.
- Di Pietro, L. (2001). Physical activity in aging: Changes in patterns and their relationship to health and function. *Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(Spec. No. 2), 13-22.
- DeBalsi, K. L., Hoff, K. E. & Copeland, W. C. (2017). Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*, 33, 89-104.
- Despot-Lučanin, J. (2003). *Iskustvo starenja. Doprinos teoriji starenja*. Zagreb: Naklada Slap.
- Dole, M., Wilson, F. R. & Fife, W. P. (1975). Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. *Science*, 190(4210), 152-154.
- Dominguez, L. J. & Barbagallo, M. (2007). The cardiometabolic syndrome and sarcopenic obesity in older persons. *Journal of CardioMetabolic Syndrome*, 2(3), 183-189.
- Drake, J. C., Wilson, R. J. & Yan, Z. (2016). Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. *The FASEB Journal*, 30(1), 13-22.
- Đorđević, M. S. (2016). *Evolucija starenja kod laboratorijskih populacija *Acanthoscelides obtectus*: uloga mitohondrija i oksidativnog stresa*. Doktorski rad. Beograd: Biološki fakultet.
- El Assar, M., Angulo, J. & Rodríguez-Mañas, L. (2013). Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 380-401.
- Evans, W. J. (2010). Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(4), 1123-1127.
- Farquhar, M. (1995). Elderly people's definitions of quality of life. *Social Science and Medicine*, 41(10), 1439-1446.

- Federico, A., Cardaioli, E., Da Pozzo, P., Formichi, P., Gallus, G. N. & Radi, E. (2012). Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *Journal of the Neurological Sciences*, 322(1), 254-262.
- Filipović, T. (2016). Theories of aging and lipofuscin as cellular marker of aging. *Praxis Medica*, 45(2), 61-64.
- Fjeldstad, C., Fjeldstad, A. S., Acree, L. S., Nickel, K. J. & Gardner, A. W. (2008). The influence of obesity on falls and quality of life. *Dynamic Medicine*, 7(1), 1-6.
- Flatt, T. (2012). A new definition of aging? *Frontiers in Genetics*, 3, 148.
- Fleming, T. R. (1982). Historical controls, data banks, and randomized trials and clinical research. *Cancer Treatment Report*, 66(5), 1101-1105.
- Fu, Y., Ito, M., Fujita, Y., Ito, M., Ichihara, M., Masuda, A., ... & Ohno K. (2009). Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 453(2), 81-85.
- Galić, B. S., Pavlica, T., Udicki, M., Stokić, E., Mikalački, M., Korovljev, D. & Adamović, D. (2016). Somatotype characteristics of normal-weight and obese women among different metabolic subtypes. *Archives of Endocrinology Metabolism*, 60(1), 60-65.
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., ... & Swain, D. P. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(7), 1334-1359.
- Gibson, R. S. (2005). *Principles of Nutritional Assessment*. Oxford: Oxford University Press.
- Go, Y. M. & Jones, D. P. (2017). Redox theory of aging: implications for health and disease. *Clinical Science*, 131(14), 1669-1688.
- Goodpaster, B. H., Park, S. W., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Nevitt, M., Schwartz, A. V., ... & Newman, A. B. (2006). The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(10), 1059-1064.
- Grassi, D., Desideri, G., Ferri, L., Aggio, A., Tiberti, S. & Ferri, C. (2010). Oxidative stress and endothelial dysfunction: say NO to cigarette smoking! *Current Pharmaceutical Design*, 16(23), 2539-2550.
- Gu, Y., Huang, C. S., Inoue, T., Yamashita, T., Ishida, T., Kang, K. M. & Nakao, A. (2010). Drinking hydrogen water ameliorated cognitive impairment in senescence-accelerated mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 46(3), 269-276.
- Guo, S. S., Zeller, C., Chumlea, W. C. & Siervogel, R. M. (1999). Aging, body composition, and lifestyle: the Fels Longitudinal Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70(3), 405-411.

- Halliwell, B. (2006). Proteasomal dysfunction: a common feature of neurodegenerative diseases? Implications for the environmental origins of neurodegeneration. *Antioxidants and Redox Signaling*, 8(11-12), 2007-2019.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. (1985). *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York: Clarendon press.
- Halvorsrud, L. & Kalfoss, M. (2007). The conceptualization and measurement of quality of life in older adults: a review of empirical studies published during 1994-2006. *European Journal of Ageing*, 4(4), 229-246.
- Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3), 298-300.
- Harman, D. (1972). The biologic clock: the mitochondria? *Journal of the American Geriatrics Society*, 20(4), 145-147.
- Harman, D. (1992). Free radical theory of aging. *Mutation Research*, 275(3-6), 257-266.
- Hart, D. P (2015). Muscle strengthening activity in addition to physical activity and health-related quality of life in adults. *World Journal of Preventive Medicine*, 3(2), 24-27.
- Hartman-Stein, P. E. & Potkanowicz, E. S. (2003). Behavioral determinants of healthy aging: good news for the baby boomer generation. *Online Journal of Issues in Nursing*, 8(2), 127-146.
- Hays, R. D., Sherbourne, C. D. & Mazel, R. M. (1993). The rand 36-item health survey 1.0. *Health Economics*, 2(3), 217-227.
- Hays, J. C., Saunders, W. B., Flint, E. P., Kaplan, B. H. & Blazer, D. G. (1997). Social support and depression as risk factors for loss of physical function in late life. *Aging and Mental Health*, 1(3), 209-220.
- Heymsfield, S., Lohman, T., Wang, Z. & Going, S. B. (2005). *Human Body Composition*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Holmes, J., Powell-Griner, E., Lethbridge-Cejku, M. & Heyman, K. (2009). Aging differently: Physical limitations among adults aged 50 years and over: United States, 2001-2007. *NCHS Data Brief*, 20, 1-8.
- Hopps, E., Noto, D., Caimi, G. & Averna, M. R. (2010). A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(1), 72-77.
- Huang, C. S., Kawamura, T., Toyoda, Y. & Nakao, A. (2010). Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. *Free Radical Research*, 44(9), 971-982.
- Ingram, D. K. & Roth, G. S. (2015). Calorie restriction mimetics: can you have your cake and eat it, too? *Ageing Research Reviews*, 20, 46-62.
- Ishibashi, T., Sato, B., Rikitake, M., Seo, T., Kurokawa, R., Hara, Y. & Nagao, T. (2012). Consumption of water containing a high concentration of molecular hydrogen reduces

oxidative stress and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an open-label pilot study. *Medical Gas Research*, 2(1), 27.

Isidori, A. M., Strollo, F., Morè, M., Caprio, M., Aversa, A., Moretti, C., ... & Fabbri, A. (2000). Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(5), 1954-1962.

Ito, M., Ibi, T., Sahashi, K., Ichihara, M., Ito, M. & Ohno, K. (2011). Open-label trial and randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of hydrogen-enriched water for mitochondrial and inflammatory myopathies. *Medical Gas Research*, 1(1), 24.

Jankowski, C. M., Gozansky, W. S., Van Pelt, R. E., Schenkman, M. L., Wolfe, P., Schwartz, R. S. & Kohrt, W. M. (2008). Relative contributions of adiposity and muscularity to physical function in community-dwelling older adults. *Obesity*, 16(5), 1039-1044.

Janssen, I., Fortier, A., Hudson, R. & Ross, R. (2002). Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care*, 25(3), 431-438.

Janssen, I., Baumgartner, R. N., Ross, R., Rosenberg, I. H. & Roubenoff, R. (2004). Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *American Journal of Epidemiology*, 159(4), 413-421.

Jenner, P. (2003). Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 53 (Suppl. 3), S26-S36.

Jones, J. & Rose, D. (2005). *Physical Activity Instruction of Older Adults*. Champaign, IL: Human Kinetics.

Jovanović, Z. (2011). Oksidativni stres u patogenezi neurodegenerativnih oboljenja. *Medicinski časopis*, 45(1), 16-23.

Jovanović, Z. (2012). Mehanizmi neurodegeneracije kod Alchajmerove bolesti. *Medicinski pregled*, 65(7-8), 301-307.

Kajiyama, S., Hasegawa, G., Asano, M., Hosoda, H., Fukui, M., Nakamura, N., ... & Adachi, T. (2008). Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutrition Research*, 28(3), 137-143.

Kamimura, N., Nishimaki, K., Ohsawa, I. & Ohta, S. (2011). Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity*, 19(7), 1396-1403.

Kang, C., Chung, E., Diffie, G. & Ji, L. L. (2013). Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: role of PGC-1 α . *Experimental Gerontology*, 48(11), 1343-1350.

- Kang, K. M., Kang, Y. N., Choi, I. B., Gu, Y., Kawamura, T., Toyoda, Y. & Nakao, A. (2011). Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. *Medical Gas Research*, 1(1), 11.
- Kimmel, D. C. (1990). *Adulthood and Aging: An Interdisciplinary, Developmental View*. Oxford: John Wiley & Sons.
- Kolotkin, R. L., Crosby, R. D., Kosloski, K. D. & Williams, G. R. (2001). Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obesity Research*, 9(2), 102-111.
- Kok, H. S., van Asselt, K. M., van der Schouw, Y. T., Peeters, P. H. & Wijmenga, C. (2005). Genetic studies to identify genes underlying menopausal age. *Human Reproduction Update*, 11(5), 483-493.
- Konopka, A. R., Suer, M. K., Wolff, C. A. & Harber, M. P. (2014). Markers of human skeletal muscle mitochondrial biogenesis and quality control: effects of age and aerobic exercise training. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(4), 371-378.
- Korovljev, D. (2010). *Aerobne sposobnosti i telesna kompozicija žena različite starosne dobi*. Master rad. Novi Sad: Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja.
- Korovljev, D., Trivic, T., Drid, P., & Ostojic, S. M. (2018). Molecular hydrogen affects body composition, metabolic profiles, and mitochondrial function in middle-aged overweight women. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, 187(1), 85-89.
- Korovljev D, Trivic T, Stajer V, Drid P, Sato B, Ostojic S.M. (2018). Short-term H₂ inhalation improves cognitive function in older women: a pilot study. Submitted to *International Journal of Gerontology (in press)*.
- Krause, M. P., Hallage, T., Gama, M. P., Goss, F. L., Robertson, R. & da Silva, S. G. (2007). Association of adiposity, cardiorespiratory fitness and exercise practice with the prevalence of type 2 diabetes in Brazilian elderly women. *International Journal of Medical Sciences*, 4(5), 288-292.
- Laferrere, B., Zhu, S., Clarkson, J. R., Yoshioka, M. R., Krauskopf, K., Thornton, J. C. & Pi-Sunyer, F. X. (2002). Race, menopause, health-related quality of life, and psychological well-being in obese women. *Obesity Research*, 10(12), 1270-1275.
- Levinger, I., Goodman, C., Hare, D. L., Jerums, G. & Selig, S. (2007). The effect of resistance training on functional capacity, and quality of life in individuals with high and low numbers of metabolic risk factors. *Diabetes Care*, 30(9), 2205-2210.
- Li, J., Wang, C., Zhang, J. H., Cai, J. M., Cao, Y. P. & Sun, X. J. (2010). Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease by reduction of oxidative stress. *Brain Research*, 1328, 152-161.
- Li, Q., Kato, S., Matsuoka, D., Tanaka, H. & Miwa, N. (2013). Hydrogen water intake via tube-feeding for patients with pressure ulcer and its reconstructive effects on normal human skin cells in vitro. *Medical Gas Research*, 3(1), 20.

- Linnane, A., Ozawa, T., Marzuki, S. & Tanaka, M. (1989). Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Lancet*, 333(8639), 642-645.
- Liu, C. J. & Latham, N. K. (2009). Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *The Cochrane Database Systematic Reviews*, (3), CD002759.
- Liu, J., Wang, X., Shigenaga, M. K., Yeo, H. C., Mori, A. & Ames, B. N. (1996). Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. *FASEB Journal*, 10(13), 1532-1538.
- Lynch, M., Blanchard, J., Houle, D., Kibota, T., Schultz, S., Vassilieva, L. & Willis, J. (1999). Perspective: spontaneous deleterious mutation. *Evolution*, 53(3), 645-663.
- Lynch, N. A., Metter, E. J., Lindle, R. S., Fozard, J. L., Tobin, J. D., Roy, T. A., ... & Hurley, B. F. (1999). Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups. *Journal of Applied Physiology*, 86(1), 188-194.
- Maksimović, N. & Milošević, Z. (2008). *Stil života mladih Vojvodine*. Novi Sad: Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja.
- Marseglia, L., D'Angelo, G., Manti, S., Arrigo, T., Barberi, I., Reiter, R. J. & Gitto, E. (2014). Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 1-9.
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., ...& Arrigo, T. (2014). Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), 378-400.
- Martin-Montalvo, A. & de Cabo, R. (2013). Mitochondrial metabolic reprogramming induced by calorie restriction. *Antioxidants and Redox Signaling*, 19(3), 310-320.
- Matsumoto, S., Ueda, T. & Kakizaki, H. (2013). Effect of supplementation with hydrogen-rich water in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 81(2), 226-230.
- McCarty, M. F. (2015). Potential ghrelin-mediated benefits and risks of hydrogen water. *Medical Hypotheses*, 84(4), 350-355.
- Mickelsen, O. (1958). Age changes in body composition. *Public Health Reports*, 73(4), 295-301.
- Millán-Calenti, J. C., Tubio, J., Pita-Fernabdez, S., Gonzalez-Abraldes, I., Lorenzo, T., Fernabdez-Arruty, T., & Maseda, A. (2010). Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 50(3), 306-310.
- Mišigoj-Duraković, M. (2008). *Kinantropologija-biološki aspekti tjelesnog vježbanja*. Zagreb: Kineziološki fakultet.

- Mokdad, A. H., Bowman, B. A., Ford, E. S., Vinicor, F., Marks, J. S. & Koplan, J. P. (2001). The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *Jama*, 286(10), 1195-1200.
- Mosca, L., Appel, L. J., Benjamin, E. J., Berra, K., Chandra-Strobos, N., Fabunmi, R. P., ... & Keenan, N. L. (2004). Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women 1. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(5), 900-921.
- Movsesyan, L., Tanko, L. B., Larsen, P. J., Christiansen, C. & Svendsen, O. L. (2003). Variations in percentage of body fat within different BMI groups in young, middle-aged and old women. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 23(3), 130-133.
- Nagata, K., Nakashima-Kamimura, N., Mikami, T., Ohsawa, I. & Ohta, S. (2009). Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. *Neuropsychopharmacology*, 34(2), 501-508.
- Nakao, A., Toyoda, Y., Sharma, P., Evans, M. & Guthrie, N. (2010). Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 46(2), 140-149.
- Nakayama, M., Nakano, H., Hamada, H., Itami, N., Nakazawa, R. & Ito, S. (2010). A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis: a clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(9), 3026-3033.
- Nelson, M. E., Rejeski, W. J., Blair, S. N., Duncan, P. W., Judge, J. O., King, A. C. & Macera, C. A. (2009). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1094-1105.
- Newman, A. B., Haggerty, C. L., Goodpaster, B., Harris, T., Kritchevsky, S., Nevitt, M., ... & Visser, M. (2003). Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(3), 323-330.
- Ohno, K., Ito, M., Ichihara, M. & Ito, M. (2012). Molecular hydrogen as an emerging therapeutic medical gas for neurodegenerative and other diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 1-12.
- Ohsawa, I., Ishikawa, M., Takahashi, K., Watanabe, M., Nishimaki, K., Yamagata, K. & Ohta, S. (2007). Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nature Medicine*, 13(6), 688-694.
- Ohshima, H., Yoshie, Y., Auriol, S. & Gilibert, I. (1998). Antioxidant and pro-oxidant actions of flavonoids: effects on DNA damage induced by nitric oxide, peroxynitrite and nitroxyl anion. *Free Radical Biology and Medicine*, 25(9), 1057-1065.
- Ohta, S. (2011). Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications. *Current Pharmaceutical Design*, 17(22), 2241-2252.

- Ohta S. (2014). Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacology and Therapeutics*, 144(1), 1-11.
- Ono, H., Nishijima, Y., Adachi, N., Sakamoto, M., Kudo, Y., Kaneko, K., ... & Imaoka, T. (2012). A basic study on molecular hydrogen (H₂) inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H₂ level. *Medical Gas Research*, 2(1), 21.
- Ostojić, S. M. (2005). Savremeni trendovi u analizi telesne strukture sportista. *Sportska medicina*, 5(1), 1-11.
- Ostojić, S. (2006). *Leksikon sportske medicine i fiziologije vežbanja*, Beograd: Udruženje nauka i društvo Srbije.
- Ostojić, S., Stojanović, M., Veljović, D., Stojanović, M. D., Međedović, B. & Ahmetović, Z. (2009). Fizička aktivnost i zdravlje. *TIMS Acta*, 3(1), 1-13.
- Ostojić, S. M. & Stojanović, M. D. (2014). Hydrogen-rich water affected blood alkalinity in physically active men. *Research in Sports Medicine*, 22(1), 49-60.
- Ostojić, S. M., Vukomanović, B., Calleja-Gonzalez, J. & Hoffman, J. R. (2014). Effectiveness of oral and topical hydrogen for sports-related soft tissue injuries. *Postgraduate Medicine*, 126(5), 188-196.
- Ostojić, S. M. (2015). Molecular hydrogen in sports medicine: new therapeutic perspectives. *International Journal of Sports Medicine*, 36(4), 273-279.
- Ostojić, S. M. (2015). Molecular hydrogen: an inert gas turns clinically effective. *Annals of Medicine*, 47(4), 301-304.
- Ostojić, S. M. (2015). Targeting molecular hydrogen to mitochondria: barriers and gateways. *Pharmacology Research*, 94, 51-53.
- Pavlica, T., Božić-Krstić, V., Rakić, R. & Sakač, D. (2012). Prevalence of overweight and obesity in adult rural population of the northern part of Bačka and Banat. *Vojnosanitetski Pregled*, 69(10), 833-839.
- Pavot, W. & Diener, E. (1993). Review of the satisfaction with life scale. *Psychological Assessment*, 5(2), 164-172.
- Pavot, W. & Diener, E. (2008). The satisfaction with life scale and the emerging construct of life satisfaction. *Journal of Positive Psychology*, 3(2), 137-152.
- Poehlman, E. T., Toth, M. J. & Gardner, A. W. (1995). Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Annals of Internal Medicine*, 123(9), 673-675.
- Qian, L., Shen, J., Chuai, Y. & Cai, J. (2013). Hydrogen as a new class of radioprotective agent. *International Journal of Biological Sciences*, 9(9), 887-894.

- Rašević, M. (2009). Populaciona politika u Srbiji: stanje i očekivanja. *Stanovništvo*, 47(2), 53-65.
- Rattan, S. I. (2006). Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radical Research*, 40(12), 1230-1238.
- Riechman, S. E., Schoen, R. E., Weissfeld, J. L., Thaete, F. L., & Kriska, A. M. (2002). Association of physical activity and visceral adipose tissue in older women and men. *Obesity*, 10(10), 1065-1073.
- Rejeski, W. J. & Mihalko, S. L. (2001). Physical activity and quality of life in older adults. *Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(2), 23-35.
- Rose, M. R. (1991). *Evolutionary Biology of Aging*. Oxford: Oxford University Press.
- Rosenberg, I. H. (1989). Summary comments. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50(5), 1231-1233.
- Rowe, J. W. & Kahn, R. L. (1987). Human aging: usual and successful. *Science*, 237, 143-149.
- Rowe, J. W. & Kahn, R. L. (1997). Successful aging. *The Gerontologist*, 37(4), 433-440.
- Sahay, A. & Hen, R. (2007). Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature neuroscience*, 10(9), 1110.
- Sanoobar, M., Eghtesadi, S., Azimi, A., Khalili, M., Jazayeri, S. & Reza Gohari, M. (2013). Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience*, 123(11), 776-782.
- Schaap, L. A., Koster, A. & Visser, M. (2013). Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons. *Epidemiologic Reviews*, 35(1), 51-65.
- Schulz-Aellen, M. F. (1997). *Aging and Human Longevity*. Boston: Birkhäuser.
- Shiiba, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M. S., Tanaka, M., ... & Matsukura, S. (2002). Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(1), 240-244.
- Simoncig-Netjasov, A. A. (2016). *Procena uticaja gojaznosti na kvalitet života i seksualnost u menopauzi*. Doktorski rad. Beograd: Medicinski fakultet.
- Solberg, P. A., Hopkins, W. G., Ommundsen, Y. & Halvari, H. (2012). Effects of three training types on vitality among older adults: A self-determination theory perspective. *Psychology of Sport and Exercise*, 13(4), 407-417.

- Song, G., Li, M., Sang, H., Zhang, L., Li, X., Yao, S., ... & Qin, S. (2013). Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome. *Journal of Lipid Research*, 54(7), 1884-1893.
- Sowers, M., Zheng, H., Tomey, K., Karvonen-Gutierrez, C., Jannausch, M., Li, X., ... & Symons, J. (2007). Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(3), 895-901.
- Spiriduso, W. W. (1995). Aging and motor control. In: Lamb, D. R., Gisolfi, C. V. & Nadel, E., editors. *Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine: Exercise in Older Adults*. Carmel, IN: Cooper.
- Spiriduso, W. W., Francis, K. & MacRae, P. (2005). *Physical Dimensions of Aging*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Srdić, B. (2009). *Antropometrijske karakteristike i parametri morfološke analize masnotkivnih depoa abdomena u proceni rizičnog metaboličkog profila gojaznih žena*. Doktorski rad. Novi Sad: Medicinski fakultet.
- Srdić, B. & Stokić, E. (2008). Faktori rizika razvoja kardiovaskularnih bolesti u populaciji Novog Sada. *Glasnik Antropološkog društva Srbije*, (43), 398-408.
- Stewart, A. L. & King A. C. (1991). Evaluating the efficacy of physical activity for influencing quality-of-life outcomes in older adults. *Annals of Behavioral Medicine*, 13(3), 108-116.
- Sun, X., Ohta, S. & Nakao, A. (2015). *Hydrogen Molecular Biology and Medicine*. Houten: Springer.
- Tanaka, H., Monahan, K. D. & Seals, D. R. (2001). Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(1), 153-156.
- Testa, G., Biasi, F., Poli, G. & Chiarpotto, E. (2014). Calorie restriction and dietary restriction mimetics: a strategy for improving healthy aging and longevity. *Current Pharmaceutical Design*, 20(18), 2950-2977.
- Thompson, W. W., Zack, M. M., Krahn, G. L., Andresen, E. M. & Barile, J. P. (2012). Health-related quality of life among older adults with and without functional limitations. *American Journal of Public Health*, 102(3), 496-502.
- Toth, M. J., Tchernof, A., Sites, C. K. & Poehlman, E. T. (2000). Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24(2), 226-231.
- Trivić, T. (2009). *Uticaj i efekti različitih trenažnih tretmana na pojavu oksidativnog stresa*. Master rad. Novi Sad: Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja.
- Trivić, T. (2017). *Alteracije biomarkera oksidativnog stresa kod vrhunskih džudista nakon suplementacije molekularnim vodonikom*. Doktorski rad. Novi Sad: Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja.

- Troen, B. R. (2003). The biology of aging. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 70(1), 3-22
- Ugarković, D. (2001). *Osnovi sportske medicine*. Beograd: Viša škola za sportske trenere.
- Uritani, D., Matsumoto, D., Asano, Y., Yoshizaki, K., Nishida, Y. & Shima, M. (2013). Effects of regular exercise and nutritional guidance on body composition, blood pressure, muscle strength and health-related quality of life in community-dwelling Japanese women. *Obesity Research and Clinical Practice*, 7(2), 155-163.
- Vaillant, G. E. & Mukamal, K. (2001). Successful aging. *American Journal of Psychiatry*, 158(6), 839-847.
- Valentine, R. J., Misić, M. M., Rosengren, K. S., Woods, J. A. & Evans, E. M. (2009). Sex impacts the relation between body composition and physical function in older adults. *Menopause*, 16(3), 518-523.
- Van Heemst, D. (2010). Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging and Disease*, 1(2), 147-157.
- Van Roie, E., Delecluse, C., Opdenacker, J., De Bock, K., Kennis, E. & Boen, F. (2010). Effectiveness of a lifestyle physical activity versus a structured exercise intervention in older adults. *Journal of Aging and Physical Activity*, 18(3), 335-352.
- Villareal, D. T., Apovian, C. M., Kushner, R. F. & Klein, S. (2005). Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82(5), 923-934.
- Villareal, D. T., Chode, S., Parimi, N., Sinacore, D. R., Hilton, T., Armamento-Villareal, R., ... & Shah, K. (2011). Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *New England Journal of Medicine*, 364(13), 1218-1229.
- Vincent, H. K., Vincent, K. R. & Lamb, K. M. (2010). Obesity and mobility disability in the older adult. *Obesity Reviews*, 11(8), 568-579.
- Voss, P. & Siems, W. (2006). Clinical oxidation parameters of aging. *Free Radical Research*, 40(12), 1339-1349.
- Živanić, S., Životić-Vanović, M., Mijić, R., & Dragojević, R. (1999). Aerobna sposobnost i njena procena Astrandovim testom opterećenja na bicikl-ergometru. *Beograd: Udruženje za medicinu sporta Srbije*.
- Wanderley, F. A., Silva, G., Marques, E., Oliveira, J., Mota, J. & Carvalho, J. (2011). Associations between objectively assessed physical activity levels and fitness and self-reported health-related quality of life in community-dwelling older adults. *Quality of Life Research*, 20(9), 1371-1378.
- Wanderley, F. A., Oliveira, N. L., Marques, E., Moreira, P., Oliveira, J. & Carvalho, J. (2013). Aerobic versus resistance training effects on health-related quality of life, body composition, and function of older adults. *Journal of Applied Gerontology*, 34(3), 143-165.

- Wang, Q., Hassager, C., Ravn, P., Wang, S. & Christiansen, C. (1994). Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age-related or menopause-related? *American Journal of Clinical Nutrition*, 60(6), 843-848.
- Wang, C. H., Wang, C. C., Huang, H. C. & Wei, Y. H. (2013). Mitochondrial dysfunction leads to impairment of insulin sensitivity and adiponectin secretion in adipocytes. *FEBS Journal*, 280(4), 1039-1050.
- Wang, Q. J., Zha, X. J., Kang, Z. M., Xu, M. J., Huang, Q. & Zou, D. J. (2012). Therapeutic effects of hydrogen saturated saline on rat diabetic model and insulin resistant model via reduction of oxidative stress. *Chinese Medical Journal*, 125(9), 1633-1637.
- Ware, J. E., Snow, K. K., Kosinski, M. & Gandek, B. (1993). *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Boston, MA: Health Institute, New England Medical Centre.
- Ware, J. E. & Kosinski, M. (2001). *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1*. Lincoln, RI: Quality Metric.
- Westerblad H. & Allen D. G. (2011). Emerging roles of ROS/RNS in muscle function and fatigue. *Antioxidant Redox Signal*, 15(9), 2487-2499.
- Wilson, R. S., Bennett, D. A. & Swartzendruber, A. (1997). Age-related change in cognitive function. In: Nussbaum, P. D., editor. *Handbook of Neuropsychology and Aging*. Boston: Springer.
- World Health Organization. (1948). *Constitution of World Health Organization*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic* (No. 894). World Health Organization.
- World Health Organization. (2001). *The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2015). *World Report on Ageing and Health*. Geneva: World Health Organization.
- Yamagishi, S. I., Maeda, S., Matsui, T., Ueda, S., Fukami, K. & Okuda, S. (2012). Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1820(5), 663-671.
- Yoritaka, A., Takanashi, M., Hirayama, M., Nakahara, T., Ohta, S. & Hattori, N. (2013). Pilot study of H₂ therapy in Parkinson's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Movement Disorders*, 28(6), 836-839.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani/a Darinka Korovljev
Broj upisa 4/2010

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

Efekti primene molekularnog vodonika i fizičkog vežbanja na telesnu kompoziciju,
metabolički profil i kvalitet života žena trećeg doba

- rezultat spostvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

U Novom Sadu, 25. IV 2018.

Potpis



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Darinka Korovljev

Broj upisa 4/2010

Studijski program: Doktorske studije

Naslov rada: Efekti primene molekularnog vodonika i fizičkog vežbanja na telesnu kompoziciju, metabolički profil i kvalitet života žena trećeg doba

Mentor prof. dr Sergej Ostojić

Potpisani/a

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu Digitalna biblioteka disertacija Univerziteta u Novom Sadu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama Digitalne biblioteke disertacija, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Novom Sadu.

U Novom Sadu, 25. 11. 2018.

Potpis

Darinka Korovljev

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Centralnu biblioteku Univerziteta u Novom Sadu da u Digitalnu biblioteku disertacija Univerziteta u Novom Sadu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Efekti primene molekularnog vodonika i fizičkog vežbanja na telesnu kompoziciju, metabolički profil i kvalitet života žena trećeg doba

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnu biblioteku disertacija Univerziteta u Novom Sadu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista.)

U Novom Sadu, 25. 10. 2018.

Potpis

Darinka Korovljev

1. Autorstvo – Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence.
Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.