



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**ANALIZA ODNOSA MASE I DISTRIBUCIJE MASNOG TKIVA SA
VARIJABILNOŠĆU SRČANE FREKVENCIJE KOD GOJAZNIH
OSOBA RAZLIČITIH METABOLIČKIH PROFILA
DOKTORSKA DISERTACIJA**

Mentori:

Prof. dr Biljana Srđić Galić

Doc. dr Otto Barak

Kandidat:

dr Marina Rastović

Novi Sad, Jul 2016. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani material
Vrsta rada : VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Marina Rastović
Mentori (titula, ime, prezime, zvanje):	Prof. dr Biljana Srdić Galić Prof. dr Otto Barak
Naslov rada: NR	Analiza odnosa mase i distribucije masnog tkiva sa varijabilnošću srčane frekvencije kod gojaznih osoba različitih metaboličkih profila
Jezik publikacije:	srpski jezik
Jezik izvoda:	srpski/ engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Hajduk Veljkova 3, 21 000 Novi Sad

Fizički opis rada: FO	(8 poglavlja / 242 stranica / 2 slike /55 tabela/ 8 grafikona/ 190 referenci)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Anatomija; Fiziologija; Endokrinologija i metabolizam
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	metabolički benigna gojaznost; distribucija masnog tkiva; abdominalno masno tkivo; antropometrija; metabolički sindrom x; insulinska rezistencija; ateroskleroza; autonomni nervni sistem; parasimpatički nervni sistem; srčana frekvencija;
UDK	613.25:616.12-008]:572.087
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Srbija
Važna napomena: VN	

Izvod:

UVOD: Metabolički zdrave gojazne osobe su okarakterisane odsustvom metaboličkog sindroma i/ili insulinske rezistencije i sistemske inflamacije. Mali je broj podataka o ulozi aktivnosti autonomnog nervnog sistema u razvoju kardiometaboličkih komplikacija kod gojaznih osoba, kao i o njegovoj vezi sa specifičnom distribucijom masnog tkiva.

CILJ: Analiza varijabilnost srčane frekvencije (HRV) kod metabolički zdravih (MHO) i gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom (MUO), analiza povezanosti HRV sa metaboličkim faktorima i distribucijom masnog tkiva, kao i analiza uzrasne dinamike HRV kod gojaznih osoba različitih kardiometaboličkih profila.

MATERIJAL I METODE: Ukupno 125 gojaznih ispitanika oba pola podvrgnuto je antropometrijskim merenjima u cilju procene mase i distribucije masnog tkiva, izvršena je analiza telesne kompozicije, uzeti su uzorci krvi u cilju određivanja lipidskog i lipoproteinskog statusa, stanja glikoregulacije i nivoa inflamatornih markera, meren je krvni pritisak i procenjena je HRV tokom petominutne digitalne elektrokardiografije. Podaci su statistički obrađeni korišćenjem paketa SPSS 11.5.

REZULTATI: HRV mere se nisu razlikovale statistički značajno među MHO i MUO muškarcima. MHO žene su imale više vrednosti RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF i TP u odnosu na MUO žene, na čega metabolički profil utiče sa 6,6-11,2% ($p < 0,01$), predstavljeno kroz parcijalnu deljenu varijansu. Nakon antropometrijskih faktora uzetih u obzir, perzistirale su više vrednosti HF kod MHO žena. Razlika u RRNN, pNN50 i TP između MHO i MUO premenopauzalnih žena (više vrednosti za MHO, $p < 0,05$) se izgubila nakon kontrole za krvni pritisak. Insulinemija je uticala na pojave razlika u RRNN između MHO i MUO premenopauzalnih žena, parcijalna deljena varijansa 7,6%. SAD kod žena se negativno povezivao sa LF/HF i LFnorm, a pozitivno sa HFnorm, parcijalne deljene varijanse 8,4-11,9% ($p < 0,05$). Prednji nabor podlaktice kod žena se pozitivno povezivao sa LF i LF/HF, a negativno sa HFnorm ($p < 0,01$). Visceralna masna masa je predviđala značajno HRV mere muškaraca, parcijalna deljena varijansa 13-34% ($p < 0,01$). U okviru gornjeg tercila HRV mera RMSSD, pNN50 i LF MUO osoba, HOMA indeks je statistički značajno niži ($p < 0,05$). Kod MUO osoba SDNN, RMSSD, ln pNN50, ln LF, ln HF i TP značajno su se smanjivali u uzrastu od 19-29 do 40-49 godina. Kod MHO osoba primetna je uzrasna promena HF mere u četvrtoj deceniji života.

ZAKLJUČAK: MHO osobe ženskog pola imaju značajno više vrednosti markera varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na MUO. Razlike u HRV merama su uslovljene kriterijumima metaboličke podele, predominantno insulinemijom, vrednostima krvnog pritiska i centralnom masnom masom. Kod žena centralna distribucija masnog tkiva korelira sa smanjenom srčanom simpatičkom aktivnošću dok se periferna distribucija masnog tkiva povezuje obrnuto sa komponentama aktivnosti autonomnog nervnog sistema. Kod muškaraca centralna masna masa, ali ne i periferna, je značajno povezana sa HRV. MUO osobe sa nižom HRV imaju veći stepen insulinske rezistencije, dok HRV ne utiče na insulinsku senzitivnost MHO osoba. Značajniji uzrasno zavisni pad HRV mera primetan je kod MUO osoba, pogađajući obe komponente autonomnog nervnog sistema za razliku od MHO osoba.

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	02.10.2013.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>Predsednik: Prof. dr Edita Stokić, redovni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu</p> <p>Član: Doc. dr Siniša Babović, docent, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za anatomiju</p> <p>Član: Doc. dr Aleksandar Klašnja, docent, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za fiziologiju</p> <p>Član: Prof. dr Tatjana Pavlica, vanredni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, Departman za biologiju i ekologiju</p> <p>Član: Prof. dr Dejan Sakač, redovni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu</p>

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Marina Rastović
Mentors : MN	Prof. Dr. Biljana Srdić Galić Prof. Dr. Otto Barak
Title: TI	Analysis of relationship between mass and distribution of adipose tissue and heart rate variability in obese people of different metabolic profiles
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English / Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author reprint

Publication place: PP	Hajduk Veljkova 3, 21 000 Novi Sad
Physical description: PD	(8 chapters / 242 pages / 2 pictures /55 tables/ 8 charts / 190 referencies)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Anatomy; Physiology; Endocrinology and metabolism
Subject, Key words SKW	Obesity, Metabolically Benign; Body Fat Distribution; Abdominal Fat; Anthropometry; Metabolic Syndrome X; Insulin Resistance; Atherosclerosis; Autonomic Nervous System; Parasympathetic Nervous System; Heart Rate
UC	613.25:616.12-008]:572.087
Holding data: HD	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Srbija
Note: N	

Abstract:

INTRODUCTION: Metabolically healthy obese (MHO) individuals are characterized by absence of metabolic syndrome and/or insulin resistance and inflammation. Little is known about the role of autonomic nervous system in development of cardiometabolic complications in obese people and about its influence on the specific adipose tissue distribution.

AIM: Analysis of the heart rate variability (HRV) in metabolically healthy (MHO) and unhealthy (MUO) obese people, its connection with adipose tissue distribution, and age dependent dynamics of HRV.

MATERIAL AND METHODS: A total of 125 obese patients of both sexes underwent anthropometric measurements in order to assess adipose tissue mass and distribution, body composition was assessed, blood samples were taken in order to analyse parameters of lipid and lipoprotein profile, condition of glycoregulation and inflammatory markers, blood pressure was measured and short term HRV was conducted. Data were statistically analysed using SPSS 11.5.

RESULTS: HRV measures did not differ significantly between MHO and MUO men. MHO women had higher values of RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF and TP compared to the MUO women, influence of metabolic profile was 6,6-11,2% ($p<0,01$), presented through partial shared variance. After controlling for anthropometric factors higher HF persisted in MHO women. Differences in RRNN, pNN50 and TP between MHO and MUO premenopausal women (higher values of MHO, $p<0,05$) were lost after controlling for blood pressure. Insulinemia influenced the difference in RRNN between MHO and MUO premenopausal women, partial shared variance 7,6%. SAD in women was connected negatively with the LF/HF and LFnorm, and positively with HFnorm, partial shared variance 8,4-11,9% ($p<0,05$). Anterior forearm skinfold in women correlated positively with LF and LF/HF, and negatively with HFnorm ($p<0,01$). Visceral fat mass predicted significantly HRV in men, partial shared variance 13-34% ($p<0,01$). Within the upper tertile of HRV measures RMSSD, pNN50 and LF in MUO people, HOMA was significantly lower ($p<0,05$). In MUO SDNN, RMSSD, ln pNN50, ln LF, ln HF and TP significantly decreased in the period from 19-29 to 40-49 years. In MHO people the change in HF was noticeable in the fourth decade of life.

CONCLUSION: MHO women have significantly higher levels of HRV markers comparing to the MUO. The differences in HRV measures are influenced by metabolic criteria used, predominantly by insulinemia, blood pressure and central fat mass. In women, central distribution of adipose tissue correlates with reduced cardiac sympathetic activity, while the connection of peripheral fat mass distribution with components of autonomic nervous system activity is reverse. In men, central fat mass, but not peripheral, is significantly associated with HRV. MUO people with lower HRV have a higher degree of insulin resistance, while the level of HRV measures does not affect insulin sensitivity in MHO individuals. Significant age-dependent decrease in both ANS representatives of HRV measures was noticed in MUO people, unlike MHO individuals.

Accepted on Scientific Board on:	02.10.2013.
Defend ed: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>President: Prof. Dr. Edita Stokić, Full Professor, University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine</p> <p>Member: Prof. Dr. Siniša Babović, Assistant Professor, University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Department of Anatomy</p> <p>Member: Prof. Dr. Aleksandar Klačnja, Assistant Professor, University of Novi Sad, Department of Physiology</p> <p>Member: Prof. Dr. Tatjana Pavlica, Associate Professor, University of Novi Sad, Faculty of Science, Department of Biology and Ecology</p> <p>Member: Prof. Dr. Dejan Sakač, Full Professor, University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine</p>

Mojim roditeljima

Lidiji i Zoranu

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. GOJAZNOST.....	1
1.1.1. Definicija, značaj i epidemiologija	1
1.1.2. Podtipovi gojaznosti	3
1.1.3. Komplikacije gojaznosti	4
1.1.3.1. Mortalitet.....	4
1.1.3.2. Morbiditet	5
1.1.4. Gojaznost kao stanje inflamacije niskog stepena.....	7
1.1.5. Fenomen gojaznosti bez metaboličkih poremećaja	9
1.2. ULOGA MASNOG TKIVA U RAZVOJU KOMPLIKACIJA GOJAZNOSTI..	12
1.2.1. Masno tkivo kao endokrina žlezda	13
1.2.2. Značaj distribucije masnog tkiva u razvoju komplikacija gojaznosti	15
1.2.2.1. Koncept disfunkcionalnog masnog tkiva u razvoju kardiometaboličkih poremećaja	16
1.3. NEUROHUMORALNA REGULACIJA CELULARNOSTI I FUNKCIJE MASNOG TKIVA	19
1.3.1. Aktivnost autonomnog nervnog sistema u gojaznosti.....	20
1.3.2. Varijabilnost srčane frekvencije kao marker aktivnosti autonomnog nervnog sistema	23
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	28
3. ISPITANICI I METODE	29
3.1. Antropometrijska merenja i analiza telesne kompozicije	29

3.2. Procena kardiometaboličkog profila	31
3.3. Kriterijumi za procenu kardiometaboličkog rizika	32
3.4. Procena varijabilnosti srčane frekvencije.....	33
3.5. Statistička obrada podataka.....	34
4. REZULTATI.....	38
4.1. Deskriptivna statistika ispitivanih parametara.....	38
4.2.Zastupljenost i raspodela faktora kardiometaboličkog rizika u odnosu na metabolički profil.....	45
4.3. Analiza razlika u antropometrijskim, kardiometaboličkim i parametrima varijabilnosti srčane frekvencije između metabolički zdravih i rizičnih gojaznih osoba oba pola.....	46
4.4. Analiza HRV mera kod premenopauzalnih žena različitih kardiometaboličkih profila	64
4.5. Uticaj mase i distribucije masne mase na varijabilnost srčane frekvencije	86
4.5.1.Povezanost pokazatelja regionalne distribucije masne mase sa pokazateljima varijabilnosti srčane frekvencije kod muškaraca.....	86
4.5.2. Predviđanje pokazatelja varijabilnosti srčane frekvencije pomoću antropometrijskih prediktora kod muškaraca	92
4.5.3. Povezanost pokazatelja regionalne distribucije masne mase sa pokazateljima varijabilnosti srčane frekvencije kod žena	105
4.5.4. Predviđanje pokazatelja varijabilnosti srčane frekvencije pomoću antropometrijskih prediktora kod žena.....	110

4.6. Povezanost parametara varijabilnosti srčane frekvencije sa faktorima kardiometaboličkog rizika.....	125
4.6.1. Predviđanje HRV mera preko kardiometaboličkih faktora na uzorku metabolički zdravih i na uzorku gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom	129
4.7. Uzasna dinamika kretanja varijabilnost srčane frekvencije kod metabolički zdravih i gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom	137
4.8. Testiranje razlika HRV mera po uzrasnim kategorijama kod metabolički zdravih i ispitanika sa metaboličkim rizikom	144
5. DISKUSIJA	148
5.1. Metaboličke karakteristike ispitivanih grupa	149
5.2. Antropometrijske karakteristike ispitivanih grupa.....	151
5.3. Varijabilnost srčane frekvencije kod metabolički zdravih i gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom	152
5.4. Uticaj mase i distribucije masne mase na varijabilnost srčane frekvencije	161
5.4.1. HRV i indikatori globalne i centralne gojaznosti.....	163
5.4.2. HRV i periferna masna masa.....	170
5.5. Uticaj metaboličkih faktora na HRV	174
5.5.1. HRV i pokazatelji stanja glikoregulacije.....	174
5.5.2. HRV i krvni pritisak	183
5.5.3. HRV i pokazatelji lipidskog i lipoproteinskog statusa	185
5.5.4. HRV i pokazatelji inflamacije	188
5.6. Uzasna dinamika kretanja varijabilnost srčane frekvencije kod MHO i MUO ..	194
5.7. Nedostaci istraživanja	196

6. ZAKLJUČAK	197
7. LITERATURA.....	200
8. SKRAĆENICE.....	225

1. UVOD

Poznato je da je gojaznost faktor rizika za razvoj kardiometaboličkih poremećaja. Međutim, neke gojazne osobe su kardiometabolički zdrave, bez obzira na stepen gojaznosti (1). Priroda kompenzatornih mehanizama koji kod kardiometabolički zdravih gojaznih osoba učestvuju u očuvanju insulinske senzitivnosti i prevenciji razvoja komplikacija još uvek nije rasvetljena. Morfofunkcionalne razlike između pojedinih masnotkivnih depoa, u sprezi sa polno i starosno uslovljenom tendencijom ka specifičnoj distribuciji masnog tkiva, samo delom objašnjavaju vezu gojaznosti i kardiometaboličkih komplikacija. Uloga neurohumoralnih signala u regulaciji celularnosti i funkcionalnosti masnog tkiva predstavlja još uvek nedovoljno istraženo polje koje bi moglo da upotpuni saznanja o ulozi masnog tkiva u razvoju komplikacija. Vrlo je mali broj podataka o aktivnosti vegetativnog nervnog sistema kod metabolički zdravih gojaznih osoba, kao i o njenoj vezi sa specifičnom distribucijom masnog tkiva (2). Predmet ove teze upravo je ovaj aspekt odnosa gojaznosti i kardiometaboličkih komplikacija.

1.1. GOJAZNOST

1.1.1. Definicija, značaj i epidemiologija

Gojaznost predstavlja uvećanje udela masne mase u ukupnoj telesnoj masi u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i razvoja komplikacija (3). Ona nastaje kao rezultat disbalansa između energetske unosa i energetske potrošnje. Etiologija gojaznosti ogleda se u sadejstvu genetskih, endokrinoloških i faktora spoljašnje sredine (3). Pojedinačno učešće svakog od ovih faktora u etiologiji gojaznosti predmet je brojnih kliničkih istraživanja. Rapidni porast broja obolelih od ove masovne nezarazne bolesti svedoči o tome da genetski faktori nemaju

dominantnu ulogu u etiologiji gojaznosti. Smatra se da presudnu ulogu u razvoju gojaznosti danas imaju prekomerni unos hrane i alkoholnih pića u kombinaciji sa fizičkom neaktivnošću.

Prema podacima istraživanja Instituta za zdravstvenu zaštitu Srbije iz 2000. godine, više od polovine odraslog stanovništva Srbije ima prekomernu telesnu masu, pri čemu je 36,7% odraslih tada bilo predgojazno, dok je 17,3% bilo gojazno. Najveću ukupnu prevalenciju gojaznosti i predgojaznosti, zajedno, ima Vojvodina (58,5%). Prosečna vrednost indeksa telesne mase odraslog stanovništva Srbije je $26 \pm 4,74 \text{ kg/m}^2$ (4). Rezultati istraživanja Pavlice i saradnika iz 2012. godine, sprovedenog u populaciji Bačke i Banata ukazuju da je 66,32% muškaraca i 49,68% žena prekomerno uhranjeno (5). U proseku, računato za oba pola zajedno, na teritoriji Vojvodine, 38,52% odraslih osoba ima prekomernu telesnu masu dok je gojaznih 19,48% (5). Prema rezultatima Berghöfera i saradnika iz 2008. godine, prevalencija gojaznosti u Evropi kretala se od 4,0% do 28,3% među osobama muškog pola, dok je među ženama bila između 6,2% i 36,5%. Najveća prevalencija gojaznosti među pripadnicima oba pola bila je u Italiji i Španiji dok je među ženama gojaznost najučestalija u Portugaliji, Poljskoj, Češkoj, Rumuniji i Albaniji. U geografskom pogledu, mediteranske zemlje imaju veću prevalenciju gojaznosti u odnosu na zemlje zapadne i severne Evrope (6). Prema podacima iz 2011. godine, na globalnom nivou, 400 000 000 ljudi bilo je gojazno. U Sjedinjenim američkim državama broj gojaznih se u periodu od 2000. do 2007. godine sa 30,9% povećao na 33,8% (7). Oko 6% američke populacije se, klinički gledano, smatra patološki gojaznim, a 33% starijih od 20 godina ima prekomernu telesnu masu (8,9).

1.1.2. Podtipovi gojaznosti

Gojaznost može da se podeli na više načina u zavisnosti od vrste kriterijuma. Najčešće se klasifikuje na osnovu načina distribucije masnog tkiva i stepena uhranjenosti. Metode detekcije masne mase su imidžing metode (kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca, mamografija), ultrazvuk i antropometrijske mere. S obzirom na svoju jednostavnost, antropometrijske mere su najviše upotrebljavane metode u kliničkoj praksi. Tako se telesna masa i telesna visina koriste u proceni stepena uhranjenosti, dok se obim struka i sagitalni abdominalni dijametar i koriste kao markeri centralne gojaznosti (9).

Prema načinu distribucije masnog tkiva gojaznost se deli na (10,11):

1. androidni („muški“) ili centralni tip gojaznosti (gojaznost gornjih partija tela; „tip jabuke“)
2. ginoidni („ženski“), periferni tip ili gojaznost donjih partija tela („tip kruške“).

Najčešće korišćeni način procene stepena uhranjenosti je indeks telesne mase (*Body Mass Index*, BMI). BMI se definiše kao količnik telesne mase u kilogramima i kvadrata telesne visine u metrima. Na osnovu BMI, razlikuju se sledeće kategorije (12):

- normalna uhranjenost 18,5-24,9 kg/m²
- prekomerna uhranjenost 25,0-29,9 kg/m²
- gojaznost I stepena 30,0-34,9 kg/m²
- gojaznost II stepena 35,0-39,9 kg/m²
- gojaznost III stepena ≥ 40 kg/m²

Stepen uhranjenosti, kao pokazatelj veličine masne mase, u velikoj meri korelira sa rizikom od razvoja komorbiditeta gojaznosti iako ne mora uvek da bude i precizan pokazatelj rizika. U determinisanju rizika mnogo je značajnija specifična distribucija masnog tkiva (13).

Centralni tip gojaznosti najčešće je posledica akumulacije masti u visceralnom masnom tkivu, dok je periferni tip rezultat uvećanja potkožnog masnog tkiva. Visceralne depoe odlikuje velika metabolička i endokrina aktivnost i upravo se oni smatraju odgovornim za patogenezu insulinske rezistencije (14,15). Potkožno masno tkivo, sa druge strane, smatra se značajnim u odbrani od insulinske rezistencije jer prihvata višak cirkulišućih slobodnih masnih kiselina i sprečava prekomernu akumulaciju masti u visceralnom masnom depou, kao i u ektopičnim depoima (16). Veća masna masa, tako, ne mora biti direktno povezana sa rizikom jer može biti posledica akumulacije masti u potkožnom masnom depou. Pokazano je da je kod žena istog stepena centralne gojaznosti veća masa perifernog masnog tkiva u vezi sa manjim metaboličkim rizikom, ali još uvek nije potpuno jasno da li metabolički rizik zavisi od mesta akumulacije potkožnog masnog tkiva (17).

1.1.3. Komplikacije gojaznosti

Izučavanje problema gojaznosti nalazi opravdanost u visokoj učestalosti ovog oboljenja kao i njegovih brojnih komorbiditeta, u prvom redu kardiovaskularnih bolesti i tipa 2 dijabetesa, koji značajno narušavaju kvalitet života i dovode do porasta opšteg mortaliteta (18).

1.1.3.1. Mortalitet

Gojaznost je jedan od vodećih uzroka smrtnosti. Calle i saradnici su ustanovili da rizik od smrtnosti zavisi od stepena uhranjenosti: među pušačima najmanji rizik je u opsegu indeksa telesne mase 21-24 kg/m², dok je kod nepušača najmanji kod osoba sa indeksom telesne mase 24-27 kg/m² (18). Indeks telesne mase veličine 32 kg/m² u vezi je sa udvostručivanjem rizika od smrtnosti. Gojaznost u proseku smanjuje očekivanu dužinu života za 6-7 godina (18). Indeks telesne mase veličine 40 kg/m² smanjuje očekivanu dužinu života za 20 godina kod muškaraca, a za 4-5 godina kod žena (18).

1.1.3.2. Morbiditet

U Tabeli 1. dat je pregled oboljenja po organskim sistemima, koja se razvijaju kao posledica gojaznosti (18). Ona mogu da budu rezultat fizičkog uvećanja masne mase, ali i endokrinog i parakrinog efekta produkata masnih ćelija (šećerna bolest, karcinomi, kardiovaskularne bolesti, steatoza jetre). Gojaznost je jedan od kriterijuma za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma (18); sa 80% ona doprinosi razvoju dijabetes melitusa tipa 2, sa 35% ima udela u razvoju ishemijske bolesti srca, a sa 55% u razvoju hipertenzije (19).

Gojaznost, udružena sa fizičkom neaktivnošću i lošim životnim navikama u pogledu ishrane, utiče na povišenje kardiovaskularnog rizika. Centralna gojaznost se posebno izdvaja kao nezavisni faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja. Hipo-HDL-holesterolemija, hipertrigliceridemija, insulinska rezistencija i hipertenzija, udružene sa gojaznošću, ukazuju na predispoziciju za razvoj neke od kardiovaskularnih bolesti (20). Kwok i saradnici su pokazali da antropometrijski indikatori gojaznosti, pored vrednosti HDL- i LDL-holesterola, trigliceridemije, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska predstavljaju moćne prediktore kardiovaskularnih bolesti (20). Taegtmeyer i Algahim su dokazali da su srčani protok i snabdevanje krvi kiseonikom kod žena bili direktno povezani sa indeksom telesne mase (8).

Dijabetes melitus - tip 2 je poligeno oboljenje složene patofiziologije. Ovo oboljenje je najznačajnija sekundarna komplikacija gojaznosti (21). U odnosu na druge evropske zemlje, Srbija se nalazi među zemljama sa srednje visokim rizikom umiranja od dijabetesa, a najviša standardizovana stopa mortaliteta od dijabetesa beleži se Vojvodini (31,1%), gde je i najveća prevalencija gojaznosti (22).

Tabela 1. Komplikacije gojaznosti (18)

Sistem	Stanja	Sistem	Stanja
Kardiovaskularni	<ul style="list-style-type: none"> • Ishemijska bolest srca • Angina pectoris • Infarkt miokarda • Kongestivna srčana insuficijencija • Hipertenzija • Duboka venska tromboza i embolija pluća 	Respiratorni	<ul style="list-style-type: none"> • Opstruktivna sleep apnea • Hipoventilacijski sindrom • Astma • Komplikacije u opštoj anesteziji
Endokrini i reproduktivni	<ul style="list-style-type: none"> • Šećerna bolest (<i>diabetes mellitus</i>) • Policistični ovarijalni sindrom • Menstrualni poremećaji • Sterilitet • Komplikovana trudnoća • Anomalije ploda 	Mišićno-koštani	<ul style="list-style-type: none"> • Smanjena pokretnost • Osteoartritis • Lumbalni sindrom
Gastrointestinalni	<ul style="list-style-type: none"> • Gastroezofagealna refluksna bolest • Masna promena jetre • Holecistitisa • Hernije 	Psihički	<ul style="list-style-type: none"> • Depresija • Nisko samopoštovanje • Promene sopstvene predstave o fizičkom izgledu • Socijalna stigmatizacija • Suicid
Nervni	<ul style="list-style-type: none"> • Cerebrovaskularni inzult • Parestezije • Glavobolje • Sindrom karpalnog kanala • Demencija • Idiopatska intrakranijalna hipertenzija 	Koža	<ul style="list-style-type: none"> • Strije • <i>Acanthosis nigricans</i> • Limfedem • Celulitis • Karbunkuli • Intertrigo
Tumori	<ul style="list-style-type: none"> • Dojka • Jednjak, želudac • Kolorektum • Jetra, žučna kesa • Pankreas • Prostata • Endometrijum, grlić materice • Jajnici • Bubrež • Non-Hodgkin limfom • Multipli mijelom 	Genitourinarni	<ul style="list-style-type: none"> • Eretilna disfunkcija • Urinarna inkontinencija • Hronična bubrežna insuficijencija • Hipogonadizam

Telesna masa, indeks telesne mase i obim struka su značajni prediktori individualnog rizika od dijabetesa melitusa tipa 2. Rizik nastanka tipa 2 dijabetesa značajno korelira sa

intraabdominalnom masnom masom (21). Veza između gojaznosti, insulinske rezistencije i dislipidemije je kompleksna. Visceralni adipociti kod gojaznih mobiliju veliku količinu slobodnih masnih kiselina i glicerola. U jetri, povišena količina ovih supstrata stimulira produkciju triglicerida i glikoneogenezu. Na nivou skeletnog mišića, povećan priliv slobodnih masnih kiselina smanjuje insulinom regulirano preuzimanje glukoze i doprinosi razvoju insulinske rezistencije. Na nivou adipocita također dolazi do smanjenja insulinske senzitivnosti, kojoj doprinose i smanjena produkcija adiponektina i povišena produkcija proinflammatoryh adipocitokina (23).

1.1.4. Gojaznost kao stanje inflamacije niskog stepena

Razvoj insulinske rezistencije, ubrzanje aterogeneze i razvoj kardiovaskularnih poremećaja u gojaznosti rezultat je morfofunkcionalnih promena u masnom tkivu. Morfološke promene, kao što su porast volumena adipocita, smanjenje vaskularne površine i infiltracija makrofagima, ukazuju na hipoksiju i inflamaciju, što je u vezi sa disfunkcijom masnog tkiva - povećanom sekrecijom proinflammatoryh i protrombotičnih adipocitokina. Sama gojaznost, tako, predstavlja stanje hronične inflamacije niskog stepena (24-26).

Inflamatorni faktori doprinose i razvoju ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Dokazano je da CRP (C-reaktivni protein), marker akutne faze inflamacije, ima ulogu u vaskularnoj inflamaciji i aterogenezi, počevši od faze retrakcije limfocita do same rupture aterosklerotskog plaka (27). CRP je senzitivni marker sistemske inflamacije, sintetisan u jetri kao odgovor na ćelijske citokine (27). Pretpostavlja se da glatke mišićne ćelije koronarnih arterija proizvode CRP kao lokalni odgovor na inflamatorne citokine (28). Istraživanja poslednjih godina upućuju na važnost imunog sistema u patogenezi ateroskleroze. Oksidizani LDL-holesterol

stimuliše monocite na infiltraciju tunike intime zida krvnog suda. Oni se potom diferenciraju u makrofage koji produkuju citokine, kiseoničke radikale i obrazuju penaste ćelije. U dijabetesu melitusu lipidna peroksidacija je pojačana jer hiperglikemija utiče na produkciju slobodnih radikala kroz autooksidaciju glukoze i formiranje radikala superoksida. CRP u ateromu se može pojaviti kao proizvod aktivacije endotela, pokrenutog inflamatornim i metaboličkim alteracijama (29).

Induktori koji iniciraju produkciju CRP-a i njegovo pojavljivanje u krvnim sudovima su citokini, tumor nekrozis faktor α (TNF- α), , hiperglikemija, niske vrednosti adiponektina, leptin, morkaćna kiselina, lipopolisaharidi, oksidisani LDL-holesterol, angiotenzin II i drugi (29).

CRP je povezan sa više faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti a i sam predstavlja nezavisni faktora rizika (27,30). Literaturni podaci ukazuju da rizik razvoja infarkta miokarda raste sa porastom nivoa CRP (28). Prema podacima Clearfielda, žene sa visokim CRP imaju pet puta veći rizik za razvoj vaskularnih oboljenja (28) dok je rizik od razvoja cerebrovaskularnog inzulta značajno povišen kod sredovečnih muškaraca (28). Povišen CRP korelira sa abdominalnom gojaznošću kod osoba sa aterogenom dislipidemijom. Nivo CRP je značajan prediktor razvoja dijabetesa, nezavisno od stepena uhranjenosti, porodične anamneze u odnosu na dijabetes i pušačkog statusa. Visceralno masno tkivo gojaznih u većoj meri sekretuje proinflamatorne citokine, uključujući CRP i serumski amiloid A (30).

Dokazano je da uvećanje visceralnog masnog tkiva korelira sa pojavom inflamacije niskog stepena, a pretpostavlja se da potkožno masno tkivo ima značajnu ulogu u prevenciji razvoja komplikacija gojaznosti akumulirajući višak masti umesto visceralnih depoa (31). U WOSCOPS studiji (*The West of Scotland Coronary Prevention Study*) (32) osobe sa nivoom CRP većim od 4,8 mg/l imali su tri puta veći rizik razvoja dijabetesa u naredih pet godina.

Ispitanici sa povišenim CRP-om i nivoom ukupnog holesterola imali su 5,3 puta veći kardiovaskularni rizik (30,32). Definisanje strategija redukcije određenih kompartmana masnih depoa može biti od esencijalne važnosti za prevenciju komorbiditeta gojaznosti, budući da je nizak stepen inflamacije u visceralnoj gojaznosti odgovoran u velikoj meri za nastanak komorbiditeta gojaznosti (31).

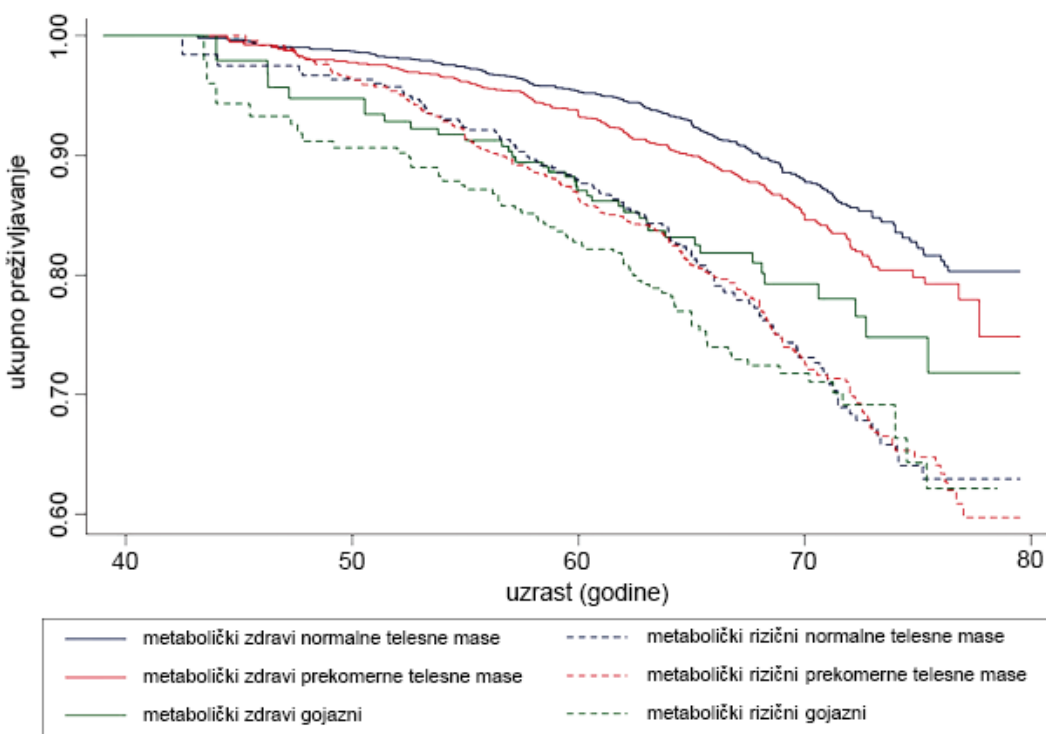
1.1.5. Fenomen gojaznosti bez metaboličkih poremećaja

Istraživanja pokazuju da je između 10 i 25% gojaznih osoba zapravo metabolički (ili kardiometabolički) zdravo (32-36). Metabolički zdrave gojazne osobe (*Metabolicaly Healthy Obese*, MHO) odlikuju veća insulinska senzitivnost, normalne vrednosti arterijskog krvnog pritiska i normalan lipidni profil (37). Neka istraživanja pokazuju da metabolički zdrave osobe sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću pokazuju izvesne fenotipske razlike u odnosu na gojazne osobe sa metaboličkim rizikom – najčešće imaju manju ukupnu masnu masu i manju intraabdominalnu masnu masu, a veću sklonost ka perifernoj akumulaciji masnog tkiva (38-40). Razlike u metaboličkom odgovoru između metabolički zdravih gojaznih osoba i gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom nisu u potpunosti razjašnjene, a pretpostavlja se uključenost brojnih faktora kao što su genetski, biohemijski, hormonski ili neurohumoralni (40).

U NHANES istraživanjima (*National Health and Nutrition Examination Survey*) sprovedenim u periodu od 1994. do 2004. godine metaboličko zdravlje je definisano kao prisustvo maksimalno jednog od 6 kardiometaboličkih abnormalnosti (glikemija, trigliceridi, HDL holesterol, nivo krvnog pritiska, HOMA kao marker insulinske rezistencije i CRP kao marker sistemske inflamacije) (23). Prema tim rezultatima, MHO fenotip je u Americi zastupljen u 4,8%, ukupne populacije a u 20,8% među gojaznima. Kao najjasniji dismetabolički signal kod

MHO u studiji Manu i saradnika pokazao se nizak nivo HDL-holesterola. Longitudinalne studije tek treba da definišu prediktivne vrednosti dismetaboličkih signala u odsustvu dijabetesa, insulinske rezistencije i metaboličkog sindroma (23).

Još uvek nije rasvetljeno pitanje da li su MHO osobe zaštićene od povišenog rizika ka razvoju hroničnih bolesti povezanih sa gojaznošću ili je u pitanju kašnjenje progresije komplikacija u ovoj subpopulaciji gojaznih osoba. Slika 1 prikazuje razlike u dužini trajanja života osoba različitog metaboličkog statusa i stepena uhranjenosti prema rezultatima studije Hinnouho-a i sar (41).



Slika 1. Kaplan-Meier kriva preživljavanja koja pokazuje povezanost između fenotipa indeksa telesne mase-metaboličkog statusa i kardiovaskularnih incidenata

U literaturi o MHO jos uvek nije postignut konsenzus šta je tačno metaboličko zdravlje. Naučnici najčešće definišu metaboličko zdravlje na osnovu parametara metaboličkog sindroma i

insulinske rezistencije. Pregled literature ukazuje da postoji oko trideset različitih definicija metaboličkog zdravlja (Tabela 2) (1, 2,7,42-46).

Tabela 2. Različiti kriterijumi metaboličkog rizika kod gojaznih

Marker	Wildman(1)	HOMA (2)	ATP III (7,42)	IDF(43)	Iacobellis (44)	Karelis (45,46)
BMI (kg/m ²)	≥30	≥30			≥30	≥30
Obim struka (cm)			žene: >88 muškarci: >102	žene: ≥80 muškarci: ≥94		
TA (mmHg)	≥130/85*		≥130/85	≥130/85*	≥130/85*	
Ukupni holesterol (mmol/L)					>5,17*	
Trigliceridi (mmol/L)	≥1,7*		≥1,69	≥1,7*	≥1,69*	>1,7
HDL-holesterol (mmol/L)	žene: <1,3 muškarci: <1,04*		žene: <1,29 muškarci: <1,03	žene: <1,29 muškarci: <1,3*	žene: <1,29, muškarci: <1,3*	<1,29
LDL-holesterol (mmol/L)					≥3,36*	>2,6
UK hol/HDL					>4,4	
Trigliceridi/HDL					>3	
Glukoza (mmol/L)	≥5,5*		≥5,6	≥5,6*	≥5,55*	
2h OGTT (mmol/L)					≥7,77	
HOMA	>90. percentil	gornja dva tercila				>2,7
CRP (mg/L)	>90. percentil					>3
EKG nalaz					Uredan	
Insulin (mIU/L)					>15	
Fibrinogen (g/L)					4	
Mokraćna kiselina (mg/dL)					žene: >5,6 muškarci: >7	
Broj leukocita/dl					>10000	
Kriterijumi za definisanje metabolički zdravog profila (pored BMI)	<2 kriterijuma	HOMA u donjem tercilu i odustvo istorije upotrebe *	<3 kriterijuma	<2 kriterijuma	nijedan kriterijum	<2 kriterijuma

*ili upotreba odgovarajuće terapije (antihipertenziva, hipolipemika, hipoglikemika); ATP-Adult treatment Panel III; HOMA- Indeks insulinske rezistencije; OGTT-oral glucose tolerance test; EKG- elektrokardiografija;

Analiza uzorka američke populacije od 20 miliona pokazala je da je 9,7% osoba gojazno ali metabolički zdravo. Prema Wildmanu i saradnicima, učestalost ovog fenotipa je 31,7% gojaznih (29,2% muškaraca i 35,4% žena). U odnosu na uzrast prevalencija MHO najveća je u mlađoj populaciji: 47,7% u kategoriji životne dobi 20-34 godine, 31,1% u kategoriji 35-49 godina i 14,3% u uzrastu između 50-64 godine (1). Prema Iacobelisu i saradnicima, 27,5% gojaznih su bez komplikovane gojaznosti (44). U koreanskoj populaciji učestalost MHO je 15,2% (7). Učestalost MHO fenotipa zavisi i od kriterijuma koji se koriste za definisanje metaboličkog zdravlja. Yoo i saradnici su, tako, pokazali da je učestalost MHO podtipa gojaznosti prema NCEP (*National Cholesterol Education Program*) ATP III kriterijumima bila 70,4%, prema kriterijumima Wildmana 59,7%, prema kriterijumima Karelisa i saradnika 28,5%, a prema vrednostima HOMA indeksa samo 24,2% MHO (7).

Potencijalno objašnjenje za odsustvo kardiometaobličih abnormalnosti kod MHO osoba bi mogao biti očuvan kapacitet potkožnog masnog tkiva za deponovanje masti kod MHO osoba. Tome u prilog idu i nalazi manje visceralne masne mase kod MHO osoba. Takođe, zabeleženo je odsustvo hroničnog inflamatornog stanja, kod MHO (42).

1.2. ULOGA MASNOG TKIVA U RAZVOJU KOMPLIKACIJA GOJAZNOSTI

Iako se do skoro smatralo da je masno tkivo neaktivno, ovo tkivo je važan, složen i aktivan endokrini organ. Sastoji se od adipocita kao bazičnih ćelija, vezivno-tkivnog matriksa, nervnih vlakana, krvnih sudova i imunih ćelija (15). Kod sisara masno tkivo se nalazi u formi belog i mrkog masnog tkiva. Belo masno tkivo služi kao toplotni izolator, mehanička zaštita i izvor energije, a u skorije vreme otkrivena mu je i endokrina uloga. Smešteno je ispod kože i između organa (supkutana i visceralna masna masa) (11). Perimuskularno masno tkivo (masno

tkivo vezano za poprečno prugastu muskulaturu) je podeljeno u sledeće kategorije: supkutano, supfascijalno i intramuskularno masno tkivo. Intramuskularno masno tkivo, uz intraabdominalno, je ono koje ima uticaja na razvoj insulinske rezistencije (47). Supkutano masno tkivo čini 85% ukupne masne mase (28). Uvećanje masne mase tela, naročito intraabdominalnog masnog tkiva, povezano je sa mnogim metaboličkim abnormalnostima (15). Masna masa uvećana putem hipertrofije adipocita a potom i hiperplazije, podleže hipoksiji. Oslabljena perfuzija i ćelijski stres kvalitativno menjaju masnu ćeliju stvarajući podlogu za disfunkciju masnog tkiva čije se posledice, potom, odražavaju i na druge organe (jetra, kardiovaskularni sistem, mišići, imuni sistem, centralni nervni sistem) (48). Poremećaj regulacije adipocitokina sekretovanih od strane masnog tkiva ima važnu ulogu u razvoju metaboličkog sindroma, dovodeći do insulinske rezistencije, tipa 2 dijabetes melitusa, hipertenzije, hiperlipoproteinemije i vaskularnih bolesti (15).

1.2.1. Masno tkivo kao endokrina žlezda

Ispitivanja uloge masnog tkiva tokom proteklih decenija pokazala su da, pored toga što ima esencijalnu ulogu u regulaciji depozicije lipida i učešće u razvoju metaboličkog sindroma, masno tkivo je aktivan endokrino-metabolički organ sa sposobnošću komunikacije sa svim organskim sistema (49). Masno tkivo odgovara na signale centralnog nervnog sistema i hipotalamo-hipofizne osovine, ali i samostalno sekretuje činioce od važnosti za endokrine funkcije kao što su leptin, inflamatorni citokini (npr. interleukin-6, tumor nekrotizirajući faktor- α), adiponektin, komponente komplemента, inhibitor aktivacije plazminogena (PAI-1), proteini sistema renin-angiotenzin i rezistin. U masnom tkivu se, takođe, metabolišu glikokortikoidni hormoni (50). Na ovaj način, masno tkivo je kao integralni činilac uključeno u energetske

metabolizam, neuroendokrine i imune funkcije (50). Adipociti, kao osnovne funkcionalne jedinice masnog tkiva, sposobne su da sekretuju derivate lipida i proteina sa visoko proaterogenim dejstvom. Takođe, sredina koja okružuje masnotkivne ćelije veoma je specifična po gustini svoje kapilarne mreže, koncentraciji makrofaga i faktora sa velikim potencijalom tkivnog rasta (49). Posredstvom adipokina, masno tkivo je, kako u fiziološkim, tako i u patološkim uslovima, sposobno da utiče na druga tkiva, kao što su jetra, mišići, mozak, reproduktivni organi, pankreas i krvni sudovi (49). Među najvažnije hormone masnog tkiva spadaju leptin i adiponektin, hormoni sa oprečnim delovanjem na tendenciju uvećanja masne mase i njene sistemske efekte na udaljena tkiva (51).

Po pitanju kardiometaboličkih reperkusija hormonalne aktivnosti masnih ćelija, signifikantan je učinak svakog pojedinačnog hormona. Na primer, *WOSCOPS* studijom (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) je dokazano da je visok nivo leptina povezan sa povišenim rizikom od budućih kardiovaskularnih incidenata (32). Leptin je odgovoran za kontrolu apetita. U hipotalamusu, leptin deluje na sintezu anoreksigenih peptida, dok na nivou masnog tkiva ostvaruje lipolitički efekat (52). U kontekstu metabolizma glukoze, a time i razvoja potencijalnog činioca metaboličkog sindroma, smanjenje leptinske aktivnosti vodi insulinskoj rezistenciji na nivou skeletnog mišića (53). Adiponektin ima antiaterogeno (34) i antidijabetogeno dejstvo (10). Tumor nekrotizirajući faktor α je endotoksin čija koncentracija raste srazmerno gojaznosti (50). Dokazana je njegova uloga u razvoju insulinske rezistencije (54). Interleukin 6 je citokin koji pozitivno korelira sa stepenom gojaznosti i proinflamatornim stanjem (33). Povišene koncentracije inhibitora aktivacije komplementa su otkrivene kod gojaznih rezistentnih na insulin (35). Proteini renin-angiotenzin sistema utiču na krvni pritisak, inhibišu lipolizu i smanjuju iskorišćavanje glukoze. Angiotenzinogen pozitivno korelira sa gojaznošću (36).

Serumski amiloid A je faktor rizika za bolest koronarnih arterija. Korelira sa uvećanim indeksom telesne mase i smatra se da posreduje u vezi između gojaznosti i ateroskleroze (55). Takođe, u gojaznosti, dijabetesu, hipertenziji, dislipidemiji i kardiovaskularnim oboljenjima uočeni su poremećaji u konverziji neaktivnih u aktivne forme enzima uključenih u metabolizam glukokortikoida sekretovanih od strane masnog tkiva (10).

1.2.2. Značaj distribucije masnog tkiva u razvoju komplikacija gojaznosti

Masno tkivo je jedini organ ljudskog tela koji ima sposobnost neograničenog rasta u bilo kom periodu ljudskog života (51). Pored uvećanja ukupne mase masnog tkiva, potrebno je razdvojiti efekte uvećanja masnog tkiva različitih telesnih odeljaka. Brojna istraživanja su pokazala da je uvećanje visceralnog masnog tkiva abdomena u vezi sa razvojem kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja u sklopu gojaznosti. Skorašnja istraživanja pokazala su da pored visceralnog masnog tkiva u razvoju kardiometaboličkih poremećaja važnu ulogu imaju i intramuskularno i periarterijsko masno tkivo (49).

U odnosu na adipocite potkožnog masnog tkiva visceralno masno tkivo ima sitnije adipocite koji su metabolički aktivniji, ima veću vaskularnu površinu i veću produkciju proaterogenih i proinflamatornih adipokina (56). Poznato je da se visceralna masna masa poveća tri puta od 25. do 65. godine života što povisuje opšti kardiometabolički rizik kod odraslih žena i muškaraca sa normalnom uhranjenošću (57). Visceralna gojaznost je povezana sa smanjenim iskorišćavanjem slobodnih masnih kiselina od strane skeletnih mišića (8) otkrivajući spregu metaboličke aktivnosti intraabdominalne masne mase i iskoristljivosti njenih metaboličkih agenasa na nivou poprečno-prugaste muskulature.

Po pitanju uloge masnog tkiva u razvoju komplikacija, često nije moguće odvojiti efekte kompartmanskog uvećanja masne mase u odnosu na efekte opšte gojaznosti (58). Tako je pokazano da akumulacija perifernog masnog tkiva kod gojaznih osoba oba pola ima protektivan efekat u odnosu na kardiovaskularni morbiditet (59). Pretpostavlja se da veliki kapacitet perifernog masnog tkiva sprečava prekomerno deponovanje masti u visceralni depo i formiranje ektopičnih depoa u jetri, srčanom i poprečno-prugastim mišićima.

Budući da je akumulacija masnog tkiva u visceralnom regionu povezana sa povišenom produkcijom slobodnih masnih kiselina, insulinskom rezistencijom i hipertenzijom, procena veličine intraabdominalnog masnotkivnog kompartmana se koristi i u proceni sveobuhvatnog rizika razvoja metaboličkog sindroma. Merenje obima struka predstavlja najjednostavniji način procene veličine visceralnog masnog depoa. Iako ne daje mogućnost diskriminacije potkožnog od visceralnog masnog tkiva dokazano je on u velikoj meri korespondira sa veličinom visceralne masne mase procenjene metodom magnetne rezonance (58-60). Vrednost obima struka koristi se i kao jedan od kriterijuma za definisanje metaboličkog sindroma.

1.2.2.1. Koncept disfunkcionalnog masnog tkiva u razvoju kardiometaboličkih poremećaja

Kardiometabolički rizik predstavlja rizik od razvoja tipa 2 dijabetesa, metaboličkih poremećaja i kardiovaskularnih bolesti, a koji nastaje kao rezultat sadejstva više faktora rizika kao što su povećanje intraabdominalne masne mase, aterogena dislipidemija, poremećaj glikozne tolerancije, hipertenzija, kao i postojanje protromboznog i proinflatarnog stanja (15).

Poslednjih decenija rasvetljeni su brojni aspekti funkcionisanja masnog tkiva – otkriven je veliki broj sekretornih produkata masnog tkiva (adipokina) sa lokalnim ili udaljenim dejstvom i registrovane su morfofunkcionalne promene u masnom tkivu (inflamacija slabijeg stepena, infiltracija makrofagima, izmene u obrascu sekrecije adipokina) koje su u vezi sa razvojem

kardiometaboličkih komplikacija. Pored dobro poznatih stavova koji ističu značaj stepena gojaznosti i specifične distribucije masnog tkiva, sve više se potencira značaj disfunkcionalnog masnog tkiva u sagledavanju kardiometaboličkog rizika u gojaznosti (61). Centralna uloga u razvoju metaboličkog sindoma i njegovih posledica pripada visceralnoj masnoj masi (62). Na nivou masnog tkiva, povećani oksidativni stres sa inflamatornim odgovorom je prediktor razvoja ateroskleroze, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti (63). Oksidativni stres se karakteriše disbalansom između povišenog izlaganja slobodnim radikalima i antioksidativne odbrane. Slobodni radikali direktno oštećuju DNA, lipide i proteine. Oksidativni stres igra važnu ulogu u akutnim i hroničnim bolestima, uključujući tumore, kardiovaskularne bolesti, neurodegenerativne bolesti, čak i u normalnom procesu starenja (61). Lipidi su glavna meta „napada“ slobodnih radikala, koji indukuju lipidnu peroksidaciju. Slobodnim radikalima indukovana peroksidacija membrane lipida oštećuje ćelijsku membranu jer vodi alteraciji biofizičkih svojstava membrane kao što je stepen propustljivosti, što dalje vodi inaktivaciji receptora i oštećenju normalne funkcije ćelije (61). Oksidisani LDL-holesterol je jedan od glavnih faktora procesa ateroskleroze. On stimuliše monocite da infiltriraju intimu krvnog suda, da se diferenciraju u makrofage koji proizvode citokine i radikale kiseonika. Ingestijom lipida makrofagi se transformišu u penaste ćelije koje predstavljaju rano obeležje ateroma (27). Lokalna inflamacija i hipoksija narušavaju protektivnu ulogu perivaskularne masne mase kod gojaznih (47). Dokazano je da perivaskularno masno tkivo sekretuje adipokine koji utiču na vaskularne funkcije (47). Povišeni oksidativni stres u masnom tkivu je rani znak metaboličkog sindroma, a redoks stanje u masnom tkivu je potencijalna terapijska meta za metabolički sindrom povezan sa gojaznošću (64). Po prvi put, na ženama pacova, dokazano je da ovariektomija promovise hipoksiju u periaortalnoj masnoj masi. Naime, u grupi ženki pacova sa

ovarietomijom VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta) i HIF-1 (faktor indukovan hipoksijom - 1) su bili povišeni, a nadoknada estrogena snižavala je ove faktore smanjujući time hipoksiju u periaortalnoj masnoj masi. Po njihovim rezultatima, perivaskularna i intraabdominalna akumulacija masne mase i hipoksija doprinose razvoju kardiovaskularnih bolesti kod postmenopauzalnih žena a estrogen pokazuje protektivnu ulogu delujući na ove masne depoe (47).

Gojaznost, leptinska i insulinska rezistencija i pojava disfunkcionalnosti masnog tkiva u začaranom su krugu uzrokujući povećanje količine slobodnih masnih kiselina i sekrecije proinflamatornih adipokina. Nelečena, ova stanja izazivaju lipotoksične efekte, hroničnu inflamaciju, hipertenziju, aterosklerozu i kardiovaskularna oboljenja. Pored ovih sistemskih nepoželjnih pojava, primetan je uticaj efekata disfunkcionalnog masnog tkiva na jetru u smislu pojave masne promene jetre. Oštećenje jetrene funkcije takođe vodi poremećaju metabolizma masti, povišenju akutnog proinflamatornog odgovora, prokoagulabilnog stanja i poremećaju aktivnosti enzima uključenih u oštećenja zida krvnog suda kako u srčanom mišiću i mozgu, tako i na periferiji (65).

Visceralna i ektopična masna masa postavljene su u srž problema razvoja metaboličkog sindroma. „Tradicionalni“ kardiovaskularni faktori rizika udruženi sa metaboličkim implikacijama disfunkcionalnog masnog tkiva čine zajedno globalni kardiometabolički rizik. Pored jasno ispoljene povezanosti uvećanja visceralne i ektopične masne mase sa povišenjem stepena insulinske rezistencije, nivoom CRP, apolipoproteina B, aktivacijom LDL-partikula i citokina, još uvek nije utvrđeno da li oni predstavljaju nezavisne kardiovaskularne faktore rizika (66).

1.3. NEUROHUMORALNA REGULACIJA CELULARNOSTI I FUNKCIJE MASNOG TKIVA

Autonomni nervni sistem (ANS), u sprezi sa endokrinim sistemom, predstavlja deo funkcionalnog sistema odgovornog za homeostazu. Većina organa ima dvojnu inervaciju, sa suprotnim, ali komplementarnim akcijama u regulaciji telesnih funkcija (67). Simpatički autonomni nervni sistem (SNS) ostvaruje neuralne i humoralne efekte na metabolizam (56). Dokazano je da u masnom tkivu simpatikus podstiče lipolizu i inhibira proliferaciju adipocita, dok su samo prisustvo parasimpatičkih vlakana i njihova uloga u masnom tkivu još uvek nedovoljno istraženi (56). Ispitivanja na životinjama su ipak otkrila parasimpatičku inervaciju retroperitonealnog, mezenteričnog i supkutanog masnog tkiva ingvinalne regije (68). Kreier je kroz svoju doktorsku disertaciju prikazao fiziološki uticaj parasimpatičke aktivnosti na intraabdominalnu masnu masu, ističući potencijal parasimpatikusa ka stimulaciji preuzimanja glukoze i slobodnih masnih kiselina (69). Pretpostavlja se i da su razlike u distribuciji masnog tkiva odraz aktivnost različitih autonomnih grupa neurona, kao i da se pojedini masnotkivni depoi razlikuju u gustini vegetativne inervacije (70). Zna se da postoje neurotransmiteri koji utiču na aktivnost SNS i potrebu za unosom hrane (67). Tako, na primer, beta endorfin povećava potrebu za unosom hrane i suprimira aktivnost SNS, dok leptin i nikotin imaju suprotan efekat. (67). Smanjen upliv simpatičkih medijatora u masnom tkivu utiče na broj i veličinu masnih ćelija, kao i na njihovu metaboličku i endokrinu aktivnost (25,26). Simpatička aktivnost u jednom masnotkivnom kompartmanu ne mora biti ista kao aktivnost u drugom (71).

Objašnjenje postojanja razlika u distribuciji masne mase u intraabdominalnom i supkutanom regionu nije potpuno ako se problemu pristupi samo posmatrajući humoralne faktore, niti su regionalne razlike u ekspresiji receptora humoralnih faktora dovoljne za

objašnjenje razlika u specifičnoj distribuciji masne mase. Dokazano je da hipotalamus reguliše diurnalne promene u produkciji neurotransmitera, kako leptina, tako i drugih hormona masnog tkiva (68). Masno tkivo prima informacije od strane obe komponente autonomnog nervnog sistema (69).

Do sada navedeno upućuje na činjenicu da autonomni nervni sistem ima direktnu kontrolu na ćelijskom i molekularnom nivou u masnom tkivu. Po pitanju energetske potrošnje, uočena je dominacija simpatikusa, dok u skladištenju energije, kao anaboličkom stanju, dominira parasimpatikus (68).

1.3.1. Aktivnost autonomnog nervnog sistema u gojznosti

Stavovi o važnoj ulozi ANS u patofiziologiji gojznosti nalaze svoje uporište u rezultatima studija tokom proteklih godina (25,26,68,71-73). Dosadašnja istraživanja su pokazala da je u gojznosti smanjena aktivnost simpatikusa (tzv. „Mona Lisa hipoteza“ – *Most Obesities Known Are Low In Sympathetic Activity*), ali i parasimpatikusa (25,26). Sa druge strane, utvrđena je povezanost simpatičke aktivacije i hipertenzije u gojznosti (71). Simpatička aktivnost na nivou srca je smanjena u gojznosti, a sa druge strane ta aktivnost je povišena u hipertenzivnih osoba (71). Mišljenja su oprečna i po pitanju simpatičke aktivnosti na nivou masnog tkiva. Jedna grupa istraživača je otkrila veću simpatičku aktivnost na nivou mišića kod gojznih u odnosu na normalno uhranjene (74) dok druga grupa nije utvrdila povišenu simpatičku aktivnost u mišićima osoba sa prekomernom telesnom masom (73). Smatra se da SNS aktivnost u gojznosti nije uniformno oštećena u svim telesnim kompartmanima (71). Grewal i Gupta su na osnovu rezultata svog istraživanja predstavili hipotetičku mogućnost da neke gojazne osobe imaju alteracije ANS koje bi mogle ili prethoditi gojznosti ili se javljati kao posledica komplikacija

gojaznosti (72). Već u ranom uzrastu zabeležene su ovakve alteracije kod gojazne dece. Baum i saradnici (75) poredeći gojaznu sa normalno uhranjenom decom obolelom od dijabetesa, potvrđuju pad parasimpatičke aktivnosti povezan sa većim BMI, dok među grupama nije bilo značajnih razlika u simpatičkoj aktivnosti. Mogući uzrok za izostanak simpatičkih razlika je u tome što je pojava abnormalnosti u simpatičkoj aktivnosti povezana sa dužinom trajanja dijabetesa. Takođe, dokazano je da su pokazatelji simpatičke aktivnosti povišeni u stanju skorog dobitka na telesnoj masi, dok su sniženi kod osoba koje su gojazne duži vremenski period (75). Eksperimentalne lezije hipotalamusa rezultovale su u smanjenoj simpatičkoj aktivnosti, povišenoj parasimpatičkoj aktivnosti i gojaznosti (72). Nasuprot tome, prekomeran unos hrane bio je povezan sa aktivacijom simpatikusa. Grevald i Gupta su dobili rezultat da je parasimpatička aktivnost niža kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjene. Dodatno, smanjenje parasimpatičke aktivnosti je povezan sa povećanim unosom ugljenih hidrata i smanjenim unosom proteina i masti, dok parasimpatička aktivnost raste sa gubitkom telesne mase kod gojaznih (72). Energetski efekti hrane su uslovljeni veličinom obroka, razgradivošću hrane i vremenom uzimanja obroka. Blokada SNS smanjuje energetski efekat hrane za 23%, doprinoseći sa 2% u dnevnoj energetskoj potrošnji. Dokazano je da je niska SNS aktivnost kod gojaznih pacijenata koji su bili na dijetetskom režimu, povezana sa manjim gubitkom masne mase (67). Niska simpatička aktivnost, dakle, može biti uključena u patogenezu gojaznosti (67).

Uticaj na povišenje krvnog pritiska tokom rapidnog dobitka na telesnoj masi imaju simpatički nervni sistem, aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron i mehanički pritisak masnog tkiva na bubrege, uz povećani intraabdominalni pritisak uzrokovan uvećanjem masne mase (76). Kroz nekoliko studija je dokazano da povišena simpatička aktivnosti doprinosi hipertenziji povezanoj sa gojaznošću (76). Međutim, Hall i saradnici iznose da u gojaznosti nije

povišena celokupna simpatička aktivnost, već je ona umereno i različito povišena u različitim tkivima. Tako je, na primer, srčana simpatička aktivnost normalna ili snižena u gojaznosti (76). Simpatički odgovor u gojaznosti može zavisiti i od distribucije masne mase. Na ovaj način, specifična organizacija distribucije masne mase može doprineti varijacijama simpatičke aktivnosti. Medijatori simpatičke aktivnosti u gojaznosti su hiperinsulinemija, angiotenzin II, oštećeni barorefleksni mehanizmi, i adipokini kao što su leptin, interleukin 6, tumor nekrozis faktor α (76).

Ranije se smatralo da su za nesposobnost insulina da povisi simpatičku aktivnost kod gojaznih odgovorne ili viša bazalna simpatička aktivnost ili insulinska rezistencija (67). Istraživanja koja su usledila dokazala su da je aktivnost autonomnog nervnog sistema redukovana u stanju insulinske rezistencije, i da promena visine vrednosti serumske insulinemije nije uzrokovala značajnu promenu ni jedne od komponenti varijabilnosti srčane frekvencije (*heart rate variability*, HRV), nezavisno od stepena gojaznosti ispitanika (67). Utvrđeno je i da insulin stimuliše simpatičku aktivnost kod zdravih ali ne i kod insulin rezistentnih, kao i da na to utiče stepen insulinske rezistencije (67). Povećano skladištenje masti u masnom tkivu normalno uhranjenih osoba pokreće sekreciju humoralnih signala kao što su leptin i insulin indukujući promene u autonomnom odgovoru, u smislu povišenja simpatičke aktivnost. Ovo pokreće stimulaciju beta adrenergičkih receptora za potrošnju energije. Međutim, hronično smanjena simpatička aktivnost smanjuje senzitivnost beta-adrenergičkih receptora (67). Redukovan adrenergični odgovor vodi daljoj akumulaciji masne mase kroz kompromitovanu beta-adrenergičku termogenezu i redukovanu rezistenciju na akumulaciju masne mase (67). Nakon eksperimentalne vagotomije, na nivou masnog tkiva došlo je do značajnog redukovanja insulin-zavisnog preuzimanja glukoze i slobodnih masnih kiselina u masnom tkivu, dok se produkcija

kataboličkih enzima povisila. Ovo upućuje na značajnu ulogu parasimpatičke inervacije u preuzimanju glukoze i slobodnih masnih kiselina, tj. rast masnog tkiva, čime, verovatno, ima ulogu i u etiologiji gojaznosti kroz direktne uticaje na metabolizam masnog tkiva (68).

Uloga neurohumoralnih signala u regulaciji celularnosti i funkcionalnosti masnog tkiva predstavlja još uvek nedovoljno istraženo polje koje bi moglo da upotpuni saznanja o ulozi masnog tkiva u razvoju kardiometaboličkih komplikacija. Vrlo je mali broj podataka o aktivnosti vegetativnog nervnog sistema kod metabolički zdravih gojaznih osoba, kao i o njegovoj vezi sa specifičnom distribucijom masnog tkiva.

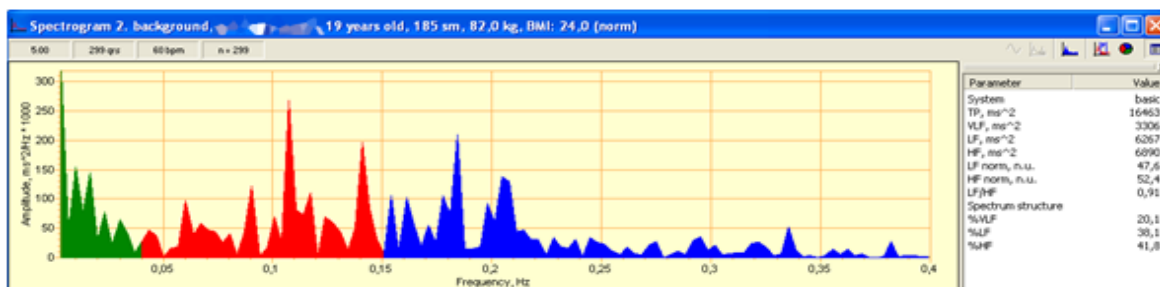
1.3.2. Varijabilnost srčane frekvencije kao marker aktivnosti autonomnog nervnog sistema

Aktivnost autonomnog nervnog sistema može biti procenjena na različite načine. Tako se u cilju procene može koristiti nivo kortizola u krvi, širina pupila, aktivnost znojnih žlezdi, ekskrecija hormona (kortizola) urinom i varijabilnost srčane frekvencije (*Heart Rate Variability*- HRV) (75). Autonomna disregulacija, procenjena varijabilnošću srčane frekvencije, je sve češće citirana karika povezanosti između metaboličkih poremećaja i kardiovaskularnih događaja. Balans autonomnih funkcija karakterisan je dinamičnom vezom dve komponente autonomnog nervnog sistema: parasimpatičke komponente - povezane sa ćelijskom i molekularnom izgradnjom i vegetativnim funkcijama; i simpatičke komponente - povezane sa energetsom potrošnjom u stanjima organskog stresa (77). Autonomno, kao i kardiovaskularno funkcionisanje ima osobine varijabilnosti, prilagodljivosti i fleksibilnosti u susretu sa stresorima svih vrsta, dok homeostaza u takvim uslovima ispoljava svoje osobine rigidnosti i težnje ka uspostavljanju adekvatne ravnoteže. Tako su rigidna homeostatska priroda i smanjena vagusna funkcija povezani sa autonomnim disbalansom, oboljenjima i, u krajnjem slučaju, mortalitetom. U kliničkoj upotrebi, HRV se koristi, na primer, da predvidi rizik oboljevanja od infarkta miokarda ali i kao dijagnostičko oruđe senzitivno za procenu

dijabetesne neuropatije (77). Thayer i Lane (2007) primetili su da je smanjena vagusna funkcija, predstavljenja kao smanjena HRV, faktor rizika mortaliteta i da predhodi pojavi glavnih promenljivih i nepromenljivih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (77). Treba napomenuti da su vagusni impulsi ka srcu mnogo brži (u redu milisekundi), u odnosu na simpatičku modulaciju te da je srce osetljivije na parasimpatički disbalans (77).

HRV se može analizirati upotrebom linarnog i nelinearnog metoda. U okviru lineanog metoda su metode analize u vremenskom domenu i metode analize u frekvencijskom domenu (77)

Slika 2. prikazuje kako izgleda spektrogram softverskog programa analize varijabilnosti srčane frekvencije.



Slika 2. Spektrogram HRV

Metode analize u vremenskom domenu su najjednostavnije za izvođenje sadržeci matematičke formule izračunate iz vremenskih intervala između sukcesivnih normalnih QRS kompleksa u kontinuiranom EKG monitoringu. Posmatraju se vremenski intervali između sukcesivnih R talasa (R to R intervali) (78,79); međutim, korišćeni su i intervali depolarizacije sinusnog čvora (*Normal-to-Normal* ili NN intervali). Metode analize u frekvencijskom domenu koriste spektralnu snagu ili varijansu dobijenu sa elektrokardiografskog zapisa posmatranog kroz funkciju frekvencije. Tako se kroz petominutni EKG zapis mogu dobiti: spektralna snaga u oblasti veoma niskih frekvencija (*Very Low Frequency* (VLF $\approx 0,003 - 0,04$ Hz)), niskih frekvencija (*Low Frequency* (LF $\approx 0,04 - 0,15$ Hz)), i visokih frekvencija (*High Frequency* (HF $\approx 0,15 - 0,4$ Hz)). HF, odgovara respiracijama, smatra se da predstavlja parasimpatičku komponentu, vagusom uzrokovane

uticaje na kardiovaskularne funkcije (80). Smatra se da LF, odražava aktivnosti obe komponente ANS, dok druge studije ističu da predstavlja predominantno simpatičke uticaje (80). Metode analize u frekvencijskom domenu su i ukupna spektralna snaga (*Total Power* u ms^2 , TP 0- 0,4 Hz), normalizovana LF i HF (*normalized units, n.u.*), i količnik LF/HF (77, 80).

Analiza varijabilnosti srčane frekvencije predstavlja najbolji kvantitativni marker aktivnosti vegetativnog nervnog sistema u različitim stanjima. Pikovi različitih frekvencija odražavaju uticaje parasimpatičkog i simpatičkog nervnog sistema i humoralnih mehanizama u regulaciji kardiovaskularnih funkcija (81). Dosadašnja istraživanja pokazala su da ukupna masna masa, veličina visceralnog masnog depoa i indeks telesne mase u velikoj meri utiču na varijabilnost srčane frekvencije, kao i da je smanjenje vegetativne aktivnosti najverovatnije u vezi sa insulinskom rezistencijom i metaboličkim sindromom (1, 82-84). Međutim, nedovoljno je istražena aktivnost vegetativnog nervnog sistema kod osoba istog stepena uhranjenosti, a različitog kardiometaboličkog rizika.

Varijabilnost srčane frekvencije nastaje kao uticaj aktivnosti autonomnog nervnog sistema na srce. U toku proteklih 20 godina, smanjena HRV je priznati faktor kardiovaskularnog mortaliteta (85). Gojaznost u sprezi sa dijabetesom, hiperinsulinemijom, dislipidemijama i arterijskom hipertenzijom povezana je sa poremećenom aktivnošću autonomnog nervnog sistema (85). Disfunkcija autonomne regulacije kardiovaskularnog sistema dokazana je u različitim poremećajima (86). Tako je i u gojaznosti, pored insulinske rezistencije, inflamacije niskog stepena i poremećaja metabolizma lipida, detektovana i promena kardiovaskularne autonomne aktivnosti (86). Već u ranim uzrastima utvrđena je povezanost gojaznosti sa smanjenom parasimpatičkom aktivnošću procenjenom kroz HRV (75). Kreier i saradnici ukazuju na postojanju razlike u aktivnosti SNS između gojaznih i normalno uhranjenih, gde je otkriveno i da gojazne osobe imaju redukovane sve parametre HRV(68). Studije pokazuju da pokazatelji

globalne gojaznosti i regionalna distribucija masne mase u određenim telesnim kompartmanima različito koreliraju sa HRV (82). Modulacije u simpatičkoj i parasimpatičkoj aktivnosti mogu igrati ulogu u regulaciji akumulacije masne mase, lipoproteinskog statusa i kardiovaskularnog profila (87).

Rezultati novijih studija su oprečni u pogledu povezanosti HRV i poremećaja stanja glikoregulacije. Thiyagarajan i saradnici, podržavajući tvrdnju da balans između dva dela autonomnog nervnog sistema ima značajnu ulogu u homeostazi glukoze, saopštavaju koncept da se pri poremećaju stanja glikoregulacije parasimpatička disfunkcija dogodi prva, po tipu dijabetične autonomne neuropatije. Eksces glukoze i insulina može dovesti do produkcije reaktivnih kiseoničkih radikala a za uzvrat ovo može dovesti do razvoja insulinske rezistencije. Rezultati ADA (*American Diabetes Association*) ukazuju da postoji konstantno sadejstvo poremećene srčane autonomne funkcije, insulinske rezistencije i opterećenja glukozom, gde svaki faktor podstiče i druge faktore vodeći progresiji patofiziologije metaboličkih poremećaja (63).

Utvrđeno je da parasimpatička inervacija visceralnog i supkutanog masnog tkiva polazi od različitih puteva. Alteracije u balansu komponenti ANS različitih kompartmana mogu doprineti razvoju metaboličkog sindroma sa obzirom da su otkrivene visoke vrednosti simpatikusa u odnosu na parasimpatikus u skeletnim mišićima, krvnim sudovima, torakalnim organima a nizak balans u abdominalnim organima uključujući masno tkivo. Po Lindmarku i saradnicima, prevelika količina masnih kiselina puštenih od strane visceralnog masnog tkiva u portalni krvotok do jetre, gde preko jetre izazivaju simpatičku hiperaktivnost, mogući je mehanizam kojim je visceralno masno tkivo povezano sa povišenom simpatičkom ili smanjenom

parasimpatičkom aktivnošću. Druga mogućnost je da se autonomna disregulacija dogodi prva te simpatička hiperaktivnost dovodi do usmeravanja adipocita u visceralno masno tkivo (88).

Sudeći po oprečnim rezultatima dosadašnjih istraživanja, različitost odnosa mera distribucije i količine masnog tkiva sa HRV jos uvek je nepoznanica. Ima dosta podataka o povezanosti ukupne i abdominalne masne mase sa kardiovaskularnim rizikom (82), ali razlike u autonomnoj aktivnosti specifičnih departmana masnog tkiva jos uvek su nerazjašnjene, naročito kod gojaznih osoba različitih metaboličkih profila. Ovim intrigantnim činjenicama u prilog govore i podaci istraživanja Hoona i saradnika, koji nasuprot gore navedenim podacima Lindmarka i saradnika, ukazuju na povezanost uvećane masne mase i smanjene HRV. Mišljenja se slažu po pitanju činjenice da snaga povezanosti masne mase i HRV nije uniformna, već je specifična za različite mere masne mase i podgrupe telesne mase (82).

2.CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Premda je gojaznost faktor rizika razvoja kardiometaboličkih poremećaja, klinički je primetan određen broj gojaznih osoba bez kardiometaboličkih abnormalnosti. Priroda kompenzatornih ili zaštitnih mehanizama koji kod metabolički zdravih gojaznih osoba sprečavaju razvoj komplikacija gojaznosti nije potpuno rasvetljena. Pored genetskih i hormonalnih, neurohumoralni faktori bi mogli uticati na izostanak negativnih ishoda gojaznosti.

Ciljevi istraživanja:

1. Analiza varijabilnosti srčane frekvencije kod metabolički zdravih gojaznih osoba i gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom.
2. Analiza varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na masu i način distribucije masnog tkiva (centralni/periferni).
3. Povezanost varijabilnosti srčane frekvencije sa faktorima kardiometaboličkog rizika.
4. Analiza starosno uslovljenih razlika varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na kardiometabolički profil.

Hipoteze istraživanja:

1. Metabolički zdrave gojazne osobe imaju statistički značajno niže vrednosti markera varijabilnosti srčane frekvencije;
2. Marker varijabilnosti srčane frekvencije negativno koreliraju sa pokazateljima ukupne mase masnog tkiva, kao i sa pokazateljima centralne distribucije masnog tkiva;
3. Indeks insulinske rezistencije, C-reaktivni protein i odnos obima struka i telesne visine najznačajnije pozitivno koreliraju sa markerima varijabilnosti srčane frekvencije;
4. Posle 50. godine dolazi do značajnog smanjenja varijabilnosti srčane frekvencije, što je praćeno porastom kardiometaboličkog rizika i centralizacijom masnog tkiva;

3. ISPITANICI I METODE

Sprovedena je studija preseka kojom je bilo obuhvaćeno 125 odraslih gojaznih ispitanika oba pola (kriterijum za definisanje gojaznosti bile su vrednosti indeksa telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), koji su bili pacijenti Klinike za endokrinologiju i bolesti metabolizma Instituta za Interne bolesti Kliničkog centra Vojvodine, Doma zdravlja Novi Kneževac i privatne ordinacije opšte prakse "GP medical" u Novom Sadu. Kriterijumi za isključenje ispitanika iz istraživanja bili su sledeći: pušenje, konzumiranje alkohola, korišćenje hormonske supstitucione terapije, korišćenje beta blokatora, prisustvo akutne infekcije, bolesti štitaste žlezde, hronična inflamatorna oboljenja, edem, srčane aritmije. Menopauzalni status je definisan kao izostanak menstrualnog ciklusa u poslednjih godinu dana. Zbog detektovanih aritmija, od 125 izmerenih ispitanika, 26 osoba je isključeno iz istraživanja.

3.1. Antropometrijska merenja i analiza telesne kompozicije

Za merenje telesne visine korišćen je Harpenden antropometar (*Holtain Ltd, Crowell, UK*), sa preciznošću merenja od 0,1 cm. Masna masa tela (FAT), visceralna masna masa (VMM), mišićna masa (MM) i ukupna telesna masa (TM) izmerene su aparatom za bioimpedancnu analizu *Omron BF-511 (Omron Matsusaka Co, Ltd, Matsusaka, Japan)*.

Stepen uhranjenosti procenjen je na osnovu vrednosti indeksa telesne mase (BMI) koji je računat kao količnik telesne mase u kilogramima i kvadrata telesne visine u metrima.

Za merenje telesnih obima korišćena je merna traka sa preciznošću merenja od 0,1 cm. Obim struka (OS) je meren na sredini rastojanja između najniže tačke rebarnog luka i najviše tačke bedrenog grebena karlične kosti. Obim kukova (OK) je meren u visini najispupčenije tačke velikog trohantera butne kosti. Vrednost WHR indeksa (*Waist-to-Hip Ratio*) izračunat je kao količnik obima struka i obima kukova izraženih u centimetrima, dok je vrednost WSR

indeksa (*Waist-to-Stature Ratio*) izračunata kao količnik obima struka i telesne visine, izraženih u centrimetrima. Obim grudnog koša (OGK) meren je u visini četvrtog sternokostalnog spoja. Obim nadlaktice (Onadl) izmeren je na sredini rastojanja tačke na spoju spoljašnje i zadnje ivice natplećka lopatice (*Acromion scapulae*) i najlateralnije tačke na gornjoj ivice glave žbice (*Caput radii*), dok je obim podlaktice (Opodl) izmeren kao maksimalni obim podlaktice koji se traži mernom trakom. Obim natkolenice (Onatk) izmeren je u na spoju gornje i srednje trećine rastojanja ingvinalnog nabora i baze patele, dok je obim potkolenice (Opotk) izmeren kao maksimalni obim potkolenice.

Debljina kožnih nabora merena je Harpenden kaliperom (*Holtain Ltd, Crosswell, UK*) sa preciznošću merenja od 0,2 cm. Sva merenja su izvršena tri puta, a kao konačna vrednost uzeta je njihova aritmetička sredina. Debljina podlopatičnog, supskapularnog (Nss) kožnog nabora meren je na 1 cm ispod donjeg ugla lopatice (*Angulus inferior scapulae*), pod uglom od 45°. Debljina kožnog nabora nad tricepsom (Ntric) merena je na zadnjoj strani nadlaktice, na sredini rastojanja tačke na spoju spoljašnje i zadnje ivice natplećka lopatice i najlateralnije tačke na gornjoj ivici glave žbice, dok je debljina kožnog nabora nad bicepsom (Nbic) merena u istom nivou, na prednjoj strani nadlaktice. Debljine kožnih nabora podlaktice merene su u visini maksimalnog obima podlaktice, sa prednje (Nppodl) i sa lateralne strane (Nlpodl). Debljina abdominalnog kožnog nabora (Nabd) merena je na 3 cm lateralno i 1 cm ispod umbilikusa. Računat je količnik abdominalnog kožnog nabora i debljine subskapularnog kožnog nabora (Nabd/Nss). Debljina kožnog nabora natkolenice (Nnatk) merena je na prednjoj strani natkolenice, na sredini rastojanja sredine ingvinalnog nabora i gornje ivice patele, dok je kožni nabor potkolenice (Npotk) meren na zadnjoj strani potkolenice u nivou njenog maksimalnog obima, kada je koleno savijeno pod uglom od 90°. Sagitalni abdominalni

dijametar (SAD) je meren *Holtain-Kahn* abdominalnim kalipelom (*Holtain Ltd, Croswell, UK*), u nivou bedrenog grebena (*crista iliaca*), dok je ispitanik u ležećem položaju.

3.2. Procena kardiometaboličkog profila

Od kardiometaboličkih parametara analizirani su:

- sistolni i dijastolni krvni pritisak (TA sist, TA dijast)
- parametri lipidskog i lipoproteinskog statusa - ukupni holesterol (UK hol), trigliceridi (TG), HDL-holesterol (HDL hol, *HDL, High-Density Lipoprotein*), i LDL-holesterol (LDL hol, *LDL, Low Density Lipoprotein*), indeks ateroskleroze (IA)
- parametri glikoregulacije - glikemija našte (Glik), insulinemija našte (Ins) i *HOMA* indeks insulinske rezistencije (*HOMA - Homeostasis Model Assessment*)
- markeri inflamacije - CRP i fibrinogen (Fibr).

Krvni pritisak je meren sfingomanometrom po *Riva Rocci*-ju, a vrednosti su izražene u milimetrima živinog stuba (mmHg). Za određivanje ukupnog holesterola i triglicerida je upotrebljen standardni enzimski postupak, vrednost HDL-holesterola je određena direktno, enzimskom metodom uz pomoć spektrofotometrije. Vrednost LDL-holesterola određen je indirektno, izračunavanjem pomoću formule *Friedewald*-a i saradnika: $Uk\ HOL - HDL\ hol - (TG/2,22)$, za vrednosti koncentracije serumskih triglicerida do 4,52mmol/l (89). Indeks ateroskleroze računat je kao količnih odnosa nivoa LDL- holesterola i HDL-holesterola. Vrednosti glikemije našte rađene su *God-PAP* metodom. Za kvantitativno određivanje insulina u serumu korišćen je elektrohemiluminiscentni mikropartikularni imunoesej (*ECLIA*). Indeks insulinske rezistencije (*HOMA*) računat je po formuli: glikemija (mmol/L) x nivo insulinemije našte (mIU/L)/ 22,5. C-reaktivni protein (CRP) određen je lateks-nefelometrijskom metodom,

referentnog opsega 0-5,0 mg/L. Koncentracija fibrinogena je određivana Klausovom metodom u citratnoj plazmi na ACL sistemu, referentnog opsega 1,8-4,5 g/L.

3.3. Kriterijumi za procenu kardiometaboličkog rizika

U definisanju rizičnog kardiometaboličkog profila korišćen je modifikovani kriterijumski sistem Wildmana i saradnika (1) koji uključuje indeks telesne mase (BMI) ≥ 30 kg/m² i zadovoljena 2 ili više od sledećih kriterijuma:

- vrednosti krvnog pritiska $\geq 130/85$ mmHg ili korišćenje antihipertenzivne terapije,
- nivo triglicerida $\geq 1,7$ mmol/L,
- nivo HDL-holesterola $<$ od 1,04 mmol/L za muškarce i 1,3 mmol/L za žene,
- glikemija našte $\geq 5,5$ mmol/L (ili korišćenje antidijabetične terapije),
- indeks insulinske rezistencije $> 5,8$ (90. percentil),
- vrednost CRP $> 10,28$ mg/l (90. percentil).

Na osnovu pomenutih kriterijuma, ispitanici su podeljeni na metabolički zdrave (MHO- *Metabolically Healthy Obese*) i na gojazne osobe sa metaboličkim rizikom (MUO- *Metabolically unhealthy obese*).

S obzirom na to da kardiometabolički rizik može da bude definisan na više načina, podgrupa premenopauzalnih žena analizirana je korišćenjem tri različita sistema: kriterijumi metaboličkog sindroma (*International Diabetes Federation, IDF*), kriterijumi po Wildmanu i HOMA kriterijumi. IDF kriterijumi za definisanje metaboličkog rizika uključuju centralnu gojaznost (obim struka ≥ 80 cm) i zadovoljena bilo koja dva od navedenih kriterijuma: povišen nivo triglicerida ($\geq 1,7$ mmol/L), snižen nivo HDL-holesterola ($< 1,29$ mmol/L), ili upotreba antilipemika, povišen krvni pritisak (sistolni krvni pritisak ≥ 130 mmHg, ili dijastolni krvni pritisak ≥ 85 mmHg), ili upotreba antihipertenzivne terapije, povišen nivo glikemije našte ($\geq 5,6$

mmol/L), ili prethodno dijagnostikovani dijabetes melitus (43,90). Wildman kriterijumi odnose se na determinisanja zdravog kardiometaboličkog profila kod gojaznih osoba i uključuju $BMI \geq 30$ kg/m^2 i manje od dve kardiometaboličke abnormalnosti među sledećim: nivo krvnog pritiska $\geq 130/85$ mmHg ili upotreba antihipertenzivne terapije, povišen nivo triglicerida ($\geq 1,7$ mmol/L), snižen nivo HDL-holesterola ($< 1,3$ mmol/L), povišen nivo glikemije našte ($\geq 5,5$ mmol/L) ili upotreba antidijabetika, indeks insulinske rezistencije ($HOMA > 3,62$, 90. percentil) i povišene vrednosti markera sistemske inflamacije ($CRP \geq 9,76$ mg/L, 90. percentil) (1). Po trećem kriterijumu, ispitanici sa HOMA vrednostima u najnižem tercilu su bili kategorizovani kao MHO (2,91).

3.4. Procena varijabilnosti srčane frekvencije

Varijabilnost srčane frekvencije je određena tokom petominutne digitalne elektrokardiografije u ležećem položaju nakon desetominutnog mirovanja (VNS-Spektr, Neurosoft, Ivanovo, Russia). Računar je registrovao podatke dobijene iz odvoda DII što je korišćeno za dalju analizu. Nakon automatske identifikacije R talasa, svi R-R intervali su podlegli vizuelnoj inspekciji radi eliminacije nepoželjnih otkucaja (80). Pored srčane frekvencije u mirovanju, određivali su se R-R vremenski intervali u milisekundama (RRNN- *mean duration of all normal R-R intervals*), standardna devijacija svih R-R intervala (SDNN- *the standard deviation of all intervals between adjacent QRS complexes resulting from sinus node depolarization (NN)*), kvadratni koren srednje razlike između sukcesivnih normalnih R-R intervala (RMSSD- *the root mean square of successive differences in NN intervals*), procenat sukcesivnih R-R intervala čija vrednost prelazi 50 ms (*pNN50- the number of interval differences of successive NN intervals greater than 50 ms*), spektralna snaga u oblasti niskih (LF- *Low*

Frequencies; 0,04-0,15 Hz) i visokih frekvencija (HF- *High Frequencies*; 0,15-0,40 Hz), kao i njihov količnik (LF/HF). Ukupna spektralna snaga (TP- *Total Power*; 0-0,4 Hz) je dobijena kao frekvencija pri kojoj se menja dužina R-R intervala (81). LFnorm (*Normalized Low Frequencies*) i HFnorm (*Normalized High Frequencies*) su normalizovane niske i visoke frekvencije, izražene u normalizovanim jedinicama (nu), a predstavljaju relativne vrednosti obe komponente frekvencija u proporciji sa vrednošću ukupne spektralne snage minus spektralna snaga u oblasti veoma niskih frekvencija (VLF - *Very Low Frequencies*) (157). Pri tome, SDNN, RRNN, TP odražavaju aktivnost obe komponente vegetativnog nervnog sistema, LF ukazuje na aktivnost simpatičke, a HF, pNN50 i RMSSD parasimpatičke komponente, dok LF/HF odnos ukazuje na uravnoteženost simpatikusa i parasimpatikusa (80,85).

3.5. Statistička obrada podataka

Za statističku obradu korišćen je softverski paket *SPSS 11.5 for Windows*. Pored deskriptivne statistike (minimalne, maksimalne vrednosti, srednje vrednosti, standardne devijacije), testirane su razlike pojedinih parametara između grupa t-testom nezavisnih uzoraka (za podatke čija varijansa nije bila homogena uzeta je vrednost t-testa bez pretpostavke o homogenosti varijansi) i analizom varijanse (*ANOVA*). U pojedinim slučajevima, kada je bilo potrebno uzeti u obzir neki faktor (npr. menopauzu ili uzrast), za analizu razlika između parametara korišćena je analiza varijanse sa više faktora. Za analizu povezanosti korišćeni su Pirsonov koeficijent korelacije i linearni regresioni model. Parcijalne korelacije korišćene su kada je bilo potrebno uzeti u obzir statističku značajnost korelacije za neki faktor (uzrast). Podaci zavisnih varijabli koji nisu imali normalnu distribuciju, predstavljeni su kao logaritamske vrednosti.

Kako bi se proverilo razlikovanje metabolički zdravih i rizičnih osoba po različitim HRV merama u slučajevima kada se uzmu u obzir određeni antropometrijski i metabolički faktori, korišćena je multipla regresija. Model 1 je kao zavisnu varijablu imao određenu HRV meru (one mere koje nisu imale normalnu raspodelu su normalizovane koristeći logaritamsku funkciju), a kao prediktore: kardiometabolički profil (0 - metabolički zdrav, 1 - metabolički rizičan) kod muškaraca, a kod žena kardiometabolički profil (0 – metabolički zdrava, 1 –sa metaboličkim rizikom), uzrast i menopauzalni status (0 – postmenopauzalne, 1 –premenopauzalne). Pored prediktora iz modela 1, model 2 je imao i antropometrijske prediktore koji su se statistički značajno razlikovali između posmatranih grupa. Model 3 je pored prediktora iz modela 1 imao i metaboličke faktore koji su se statistički značajno razlikovali između grupa.

Na uzorku premenopauzalnih žena, model 1 je kao zavisnu varijablu imao određenu HRV meru (one mere koje nisu imale normalnu raspodelu su normalizovane koristeći logaritamsku funkciju), a kao prediktore: kardiometabolički profil (0 – metabolički zdrava, 1 – msa metaboličkim rizikom) i krvni pritisak (po Wildmanu i IDF kriterijumima) a insulin po HOMA podeli. Model 2 je pored prediktora iz modela 1 imao trigliceride (kriterijumi po Wildmanu), trigliceride i HDL holesterol (IDF kriterijumi), trigliceride (HOMA kriterijum). Model 3 je pored prediktora modela 2 imao BMI i obim struka (po Wildmanu), obim struka (IDF kriterijumi), i telesnu masu (HOMA kriterijum)

Multiplom regresionom analizom proveravana je mogućnost predviđanja HRV mera pomoću antropometrijskih ili metaboličkih parametara. Uzrast je služio kao kontrolna varijabla, pa je stoga uvršten u prediktore u svakom modelu. U predviđanju HRV mera antropometrijskim parametrima izvršena je podela antropometrijskih pokazatelja na pokazatelje regionalne distribucije masne mase gornjeg ekstremiteta, donjeg ekstremiteta, masne mase trupa, centralne

masne mase. Kod parametara koji su pokazali značajnu prediktivnost HRV mera, dodatno su uzeti u obzir HOMA, BMI i FAT, potom zajedno ukupni holesterol, trigliceridi, BMI i FAT, a na kraju zajedno krvni pritisak, BMI i FAT. U tabelama se mogu videti kriterijumska varijabla, prediktorske varijable, zatim nestandardizovani koeficijent B, kao i njegova standardna greška (SE). Takođe je prikazana i značajnost (p) svakog prediktora koja ukazuje na to da li je prediktor značajno povezan sa kriterijumskom varijablom (nivo značajnosti je bio manji od 0,05), kao i parcijalna deljena varijansa sa kriterijumskom varijablom. Ova poslednja izračunata je kvadriranjem parcijalne korelacije prediktora sa kriterijumom koju daje regresioni model, i predstavlja deo varijanse koju dve varijable dele. Na kraju je prikazana i ukupna korelacija svih prediktora sa kriterijumom u modelu (R), odnosno ukupna povezanost svih prediktora iz modela sa kriterijumom, kao i korigovani R^2 , koji ukazuje na procenat deljene varijanse koji model objašnjava, kada se uzme u obzir korekcija za broj prediktora (nekorigovani procenat objašnjene varijanse kriterijuma pomoću svih prediktora iz modela, uključujući i varijable koje služe kao kontrola, može se dobiti kvadriranjem R koeficijenta).

HRV mere MHO i MUO osoba su podeljene na tercile. Za posmatranje pojave razlika metaboličkih faktora iz opsega HRV mere donjeg tercila i gornjeg tercila MHO osoba, i odvojeno MUO osoba, korišćena je metoda *ANOVA*, pri čemu je pol uzet u obzir.

Jednofaktorskom analizom varijanse ispitano je da li postoji razlika u HRV merama između različitih uzrasnih kategorija kod zdravih i kod rizičnih osoba, odvojeno. Prikazane su zavisne varijable, F-statistik koja je vrednost F testa na osnovu koga se testira razlika grupa u *ANOVA-i*, kao i njegovi stepeni slobode i značajnost (df1 i df2 su stepeni slobode, df2 vrednost postoji samo kada je umesto F testa korišćen *Welch-ov test*). U slučaju kada su varijanse uzrasnih kategorija nejednake, korišćen je *Velšov* statistik (originalan naziv), koji rešava

problem heterogenosti varijansi. U tabelama su takođe prikazane parcijalne kvadrirane eta vrednosti koje govore o procentu varijanse koju dele dve varijable. Na kraju su prikazane prosečne vrednosti HRV mera za svaku od uzrasnih kategorija i rezultati ispitivanja razlike HRV mera različitih uzrasnih kategorija, primenom *LSD* testa.

4.REZULTATI

4.1. Deskriptivna statistika ispitivanih parametara

Od 125 gojaznih ispitanika uključenih u studiju, analizirani su rezultati 99 ispitanika koji ispunjavaju kriterijume uključenja u studiju. Ukupno je bilo 36 ispitanika muškog pola a 63 ispitanice ženskog pola (42 premenopauzalne žene i 21 postmenopauzalna). U Tabelama 1-6. predstavljene su minimalne, maksimalne, srednje vrednosti i standardne devijacije ispitivanih varijabli kod ispitanika muškog i ženskog pola podeljenih na metabolički zdrave (MHO, *Metabolically Healthy Obese*) i gojazne osobe sa metaboličkim rizikom (MUO, *Metabolically unhealthy obese*).

MUO ispitanici su u proseku bili starije životne dobi, imali su veći stepen uhranjenosti, veću količinu masne, a manju količinu mišićne masu. Vrednosti svih antropometrijskih pokazatelja veličine masnog tkiva različitih telesnih regija, izuzev područja natkolenice, bile su statistički značajno više kod MUO ispitanika. MUO ispitanici su imali statistički značajno više prosečne vrednosti krvnog pritiska, triglicerida, ukupnog i LDL-holesterola, glikemije, insulina, HOMA-e i CRP-a, kao i niže prosečne vrednosti većine pokazatelja varijabilnosti srčane frekvencije (HRV, *Heart Rate Variability*) u poređenju sa MHO ispitanicima.

S obzirom na to da neke varijable nisu imale normalnu raspodelu, bile su logaritmovane te su u narednim analizama korišćene normalizovane mere tih varijabli, označene sa *ln*. Te varijable u uzorku muškaraca bile su: trigliceridi, glikemija, CRP, fibrinogen, HOMA, dok su u uzorku žena logaritmovani obim kukova, dijastolni krvni pritisak, trigliceridi, glikemija, pNN50, LF, HF, LF/HF i TP.

Tabela 1. Posmatrani antropometrijski parametri MHO i MUO ispitanika muškog pola

	MHO (N=15)				MUO (N=21)			
	Min	Max	X	SD	Min	Max	X	SD
Uzrast	24	56	38,07	9,384	23	64	41,52	13,351
TV (cm)	172,00	194,00	179,43	6,889	168,50	192,00	180,57	6,349
TM (cm)	90,80	135,80	106,77	11,594	90,40	144,40	115,81	17,179
Nss (mm)	22,67	50,13	35,03	7,949	10,00	61,27	36,14	12,608
Ntric (mm)	8,60	34,07	22,15	8,944	10,60	45,87	24,27	9,859
Nppodl (mm)	5,60	25,20	13,36	6,240	5,40	38,60	14,80	7,921
Nbic (mm)	5,47	29,67	16,06	7,620	5,60	43,67	18,15	10,551
Nlpodl (mm)	4,20	19,60	8,50	4,149	5,00	17,67	8,80	3,553
Nabd (mm)	28,60	51,00	38,48	6,274	30,00	74,80	44,91	11,898
Nabd/Nss	0,79	1,50	1,13	0,233	0,68	4,06	1,41	0,698
Nnatk (mm)	16,53	62,40	36,95	13,722	15,13	61,60	31,94	12,848
Npotk (mm)	8,00	55,00	30,66	11,659	8,07	60,73	30,74	12,948
Onadl (cm)	29,50	38,00	34,73	2,427	31,00	41,00	35,79	2,901
Opodl (cm)	26,00	33,50	29,93	2,203	28,00	34,00	31,40	1,821
OGK (cm)	104,00	124,50	111,23	6,378	99,50	136,00	116,33	10,033
OS (cm)	99,00	118,00	107,10	5,402	101,50	137,00	114,79	10,257
OK (cm)	107,00	130,00	116,33	6,691	105,50	139,00	119,29	8,749
WHR	0,82	1,00	0,92	0,055	0,88	1,07	0,96	0,045
WSR	0,56	0,64	0,60	0,027	0,57	0,73	0,64	0,043
Onatk (cm)	50,00	67,00	58,27	4,594	51,50	71,60	57,98	5,186
Opotk (cm)	36,00	46,00	40,63	2,888	37,00	50,50	42,76	3,129
SAD (cm)	15,50	22,00	19,30	1,888	15,00	24,00	18,97	2,099
BMI (kg/m ²)	30,00	38,60	33,12	2,407	30,00	44,50	35,91	4,221
FAT (%)	27,00	38,90	33,52	3,459	28,00	52,00	35,80	5,969
MM (%)	27,60	34,00	30,98	1,740	21,90	33,30	29,29	2,844
VMM (nu)	12,00	21,00	15,67	2,526	12,00	21,00	16,90	2,492

Tabela 2. Kardiometabolički markeri kod MHO i MUO ispitanika muškog pola

	MHO (N=15)				MUO (N=21)			
	Min	Max	X	SD	Min	Max	X	SD
TA sist (mmHg)	100,00	170,00	123,00	17,708	110,00	170,00	133,81	14,824
TA dijast (mmHg)	50,00	110,00	79,60	14,050	60,00	100,00	84,81	11,906
UK hol (mmol/l)	3,00	6,70	4,77	1,034	3,03	8,60	5,28	1,251
TG (mmol/l)	0,57	3,98	1,62	0,767	0,70	4,83	2,16	0,983
HDL hol (mmol/l)	0,70	1,62	1,20	0,267	0,50	1,75	1,12	0,277
LDL hol (mmol/l)	1,02	4,60	2,89	0,998	0,89	5,84	3,18	1,074
IA	0,71	5,66	2,64	1,292	0,64	5,31	3,00	1,098
Glik (mmol/l)	4,14	6,10	5,03	0,464	4,40	14,60	6,08	2,050
Ins (mIU/l)	5,90	15,70	10,03	2,693	2,17	46,10	14,74	9,775
CRP (mg/l)	0,46	6,00	2,43	1,850	0,80	21,00	4,48	5,129
Fibr (mg/l)	1,95	5,04	3,04	,861	2,00	12,51	3,42	2,187
HOMA	1,28	3,38	2,22	,530	0,54	13,90	3,98	2,930

Tabela 3. Markeri varijabilnosti srčane frekvencije kod MHO i MUO ispitanika muškog pola

	MHO (N=15)				MUO (N=21)			
	Min	Max	X	SD	Min	Max	X	SD
RRNN (ms)	639,00	1181,00	867,93	151,925	581,00	1194,00	827,00	148,144
SDNN (ms)	15,00	83,00	41,67	15,065	15,00	76,00	39,33	17,693
RMSSD (ms)	6,00	77,00	31,60	18,438	7,00	61,00	27,76	17,972
pNN50 (%)	0,00	47,30	13,39	16,651	0,00	41,60	9,21	12,900
LF (ms ²)	167,00	3450,00	779,87	805,405	45,90	2595,00	731,21	767,456
HF (ms ²)	36,70	1172,00	432,77	335,960	29,80	2161,00	530,51	657,175
LF/HF	0,39	5,01	2,34	1,438	0,70	7,95	2,21	1,684
TP (ms ²)	366,00	7252,00	2912,67	2179,939	344,00	7051,00	2157,71	1932,227
LFnorm (nu)	28,20	83,40	64,02	16,511	41,10	88,80	62,73	13,968
HFnorm (nu)	16,60	71,80	35,98	16,511	11,20	58,90	37,27	13,968

Tabela 4. Posmatrani antropometrijski parametri MHO i MUO ispitanika ženskog pola

	MHO (N=31)				MUO (N=32)			
	Min	Max	X	SD	Min	Max	X	SD
Uzrast	20	59	38,94	10,918	19	61	44,91	12,512
TV (cm)	152,00	183,00	164,65	6,743	148,50	177,00	160,37	7,314
TM (cm)	69,10	132,70	92,55	14,633	75,50	131,90	95,46	13,184
Nss (mm)	17,47	62,33	35,54	10,233	14,87	63,07	35,16	10,015
Ntric (mm)	18,60	45,20	32,98	6,189	23,93	56,13	35,42	6,937
Nppodl (mm)	6,20	32,20	20,36	6,549	6,63	38,27	19,11	7,283
Nbic (mm)	11,53	47,00	25,03	7,878	14,47	50,07	28,87	7,795
Nlpodl (mm)	4,73	33,83	15,46	7,919	5,60	29,00	14,53	6,510
Nabd (mm)	27,47	61,20	42,56	9,006	20,00	71,17	48,05	10,522
Nabd/Nss	0,77	3,11	1,30	,499	0,67	4,02	1,49	0,647
Nnatk (mm)	19,40	70,10	49,92	11,274	27,60	76,20	52,00	12,592
Npotk (mm)	17,07	77,83	42,15	14,515	21,40	59,67	40,22	11,041
Onadl (cm)	28,00	38,00	33,09	2,562	27,00	41,00	34,60	2,958
Opodl (cm)	23,00	32,50	27,35	2,443	22,50	42,00	27,77	3,292
OGK (cm)	89,00	123,00	107,69	7,954	104,00	128,00	113,67	6,762
OS (cm)	75,50	112,00	96,21	9,048	94,00	126,00	106,57	9,731
OK (cm)	104,00	145,50	119,72	8,790	106,00	144,50	121,49	9,864
WHR	0,65	0,94	0,80	0,067	0,74	1,01	0,88	0,071
WSR	0,48	0,70	0,58	0,058	0,55	0,79	0,67	0,072
Onatk (cm)	52,00	89,00	63,53	7,039	49,00	73,00	61,92	6,066
Opotk (cm)	33,00	52,50	41,65	4,467	34,50	49,50	40,96	3,383
SAD (cm)	14,50	22,50	17,56	1,940	14,00	29,50	18,31	2,900
BMI (kg/m ²)	30,00	43,30	33,95	3,688	30,00	44,80	37,02	4,072
FAT (%)	39,50	53,30	45,90	3,881	28,00	54,10	47,21	5,782
MM (%)	20,00	27,40	24,09	2,028	11,30	28,40	23,18	3,176
VMM (nu)	6,00	14,00	9,06	1,711	6,00	16,00	11,20	2,861

Tabela 5. Markeri kardiometaboličkog rizika kod MHO i MUO ispitanika ženskog pola

	MHO (N=31)				MUO (N=32)			
	Min	Max	X	SD	Min	Max	X	SD
TA sist (mmHg)	70,00	170,00	117,39	17,907	110,00	180,00	136,56	17,060
TA dijast (mmHg)	50,00	110,00	75,65	12,365	55,00	120,00	85,16	14,170
UK hol (mmol/l)	2,80	8,10	5,40	1,264	3,70	7,10	5,52	1,043
TG (mmol/l)	0,58	2,35	1,20	0,447	0,63	4,87	2,01	1,045
HDL hol (mmol/l)	0,84	2,94	1,59	0,399	1,01	1,84	1,39	,240
LDL hol (mmol/l)	1,12	5,97	3,33	1,081	1,55	4,27	3,22	,798
IA	0,79	5,60	2,26	1,013	1,00	3,38	2,36	,598
Glik (mmol/l)	4,08	6,20	5,05	0,532	4,33	10,10	5,94	1,319
Ins (mIU/l)	3,20	21,30	9,97	4,639	2,00	31,80	11,59	6,615
CRP (mg/l)	0,12	10,70	4,68	2,946	0,40	24,00	5,42	5,687
Fibr (mg/l)	2,53	6,07	3,60	0,844	2,16	5,04	3,32	0,727
HOMA	0,68	4,92	2,24	1,059	0,61	9,17	3,06	1,955

Tabela 6. Markeri varijabilnosti srčane frekvencije kod MHO i MUO ispitanika ženskog pola

	MHO (N=31)				MUO (N=32)			
	Min	Max	X	SD	Min	Max	X	SD
RRNN (ms)	639,00	1012,00	851,97	94,261	668,00	1039,00	807,91	97,638
SDNN (ms)	22,00	95,00	48,58	18,523	10,00	76,00	36,69	15,831
RMSSD (ms)	9,00	90,00	40,77	21,261	7,00	82,00	27,09	16,288
pNN50 (%)	0,00	57,40	18,74	17,149	,00	45,40	7,39	11,360
LF (ms ²)	138,00	2667,00	814,19	664,237	33,20	2218,00	495,29	475,462
HF (ms ²)	69,40	2407,00	793,00	699,116	24,20	2541,00	375,56	482,967
LF/HF	0,38	3,73	1,41	0,939	0,37	5,09	1,48	0,997
TP (ms ²)	646,00	7766,00	2854,06	2051,474	131,00	5874,00	1739,50	1291,665
LFnorm (nu)	27,50	78,90	53,43	14,337	27,00	83,60	56,70	13,226
HFnorm (nu)	21,10	72,50	46,57	14,337	16,40	73,00	43,30	13,226

4.2. Zastupljenost i raspodela faktora kardiometaboličkog rizika u odnosu na metabolički profil

U Tabelama 7. i 8. data je zastupljenost pojedinih faktora rizika među metabolički zdravim i osobama sa metaboličkim rizikom, kao i ukupan broj faktora rizika u svakoj grupi.

Tabela 7. Pregled učestalosti pojedinih faktora rizika kod MHO i MUO osoba

Faktor	MHO		MUO	
	Broj	%	Broj	%
TG >1,7	6	13,0%	26	49,1%
HDL hol <1,04; <1,3 ^a	7	15,2%	22	41,5%
TA sist ≥130	8	17,4%	35	66,0%
TA dijast ≥85	7	15,0%	30	56,6%
Glik ≥5,5	7	15,2%	31	58,5%
CRP >10,28	1	2,2%	4	7,5%
HOMA >5,8	0	0,0%	10	18,9%

^a<1,04 za muškarce; <1,3 za žene

Tabela 8. Broj faktora rizika kod MHO i MUO osoba

Broj prisutnih faktora rizika	MHO		MUO	
	Broj	%	Broj	%
0	16	34,8%	1	1,9%
1	30	65,2%	2	3,8%
2	0	0,0%	17	32,1%
3	0	0,0%	20	37,7%
4	0	0,0%	6	11,3%
5	0	0,0%	4	7,5%
6	0	0,0%	3	5,7%
7	0	0,0%	0	0,0%

Ispitanici su najčešće imali istovremeno prisustvo povišenog krvnog pritiska i hiperglikemije (5,8%) ili povišenog krvnog pritiska i hipo-HDL-holesterolemije (5,8%). Najučestalije prisustvo tri faktora rizika kod MUO ispitanika bili su povišeni sistolni i dijastolni

krvni pritisak i glikemija (4 ispitanika, 7,7%), ili sistolni i dijastolni pritisak i trigliceridi (4 ispitanika, 7,7%). Potom snižen HDL holesterol i povišen sistolni i dijastolni krvni pritisak (3 ispitanika, 5,8%), ili povišeni sistolni krvni pritisak, HOMA i glikemija (3 ispitanika, 5,8%). Najčešća kombinacija četiri faktora rizika koji su zajedno prisutni kod MUO ispitanika obuhvatala je povišene vrednosti triglicerida, snižene vrednosti HDL-holesterola i povišene vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska (3 ispitanika, 5,8%).

4.3. Analiza razlika u antropometrijskim, kardiometaboličkim i parametrima varijabilnosti srčane frekvencije između metabolički zdravih i gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom kod oba pola

U Tabelama 9., 10. i 11. predstavljeni su rezultati analiza razlika u vrednostima antropometrijskih, kardiometaboličkih i HRV parametara između MHO i MUO muškaraca i žena.

Kod muškaraca varijansa nije bila homogena za trigliceride, glikemiju, CRP, fibrinogen, HOMA, pNN50 i TP, pa je za vrednost t-testa koji je bio statistički značajan uzeta vrednost bez pretpostavke o homogenosti varijansi. Evidentno je da MUO ispitanici muškog pola u odnosu na MHO ispitanike, imaju statistički značajno više vrednosti obima struka, obima podlaktice, WHR, WSR, obima potkolenice, BMI, glikemije, insulinemije i HOMA, pri čemu je najznačajnija razlika u obimu struka, WSR i glikemiji. Mišićna masa bila je značajno veća kod MHO ispitanika muškog pola u odnosu na MUO ispitanike.

U grupi ispitanika ženskog pola vršena je provera homogenosti uz uzimanje u obzir uticaja menopauzalnog statusa na razlike u antropometrijskim i metaboličkim parametrima - urađena je analiza varijanse sa dva faktora: kardiometabolički rizik i menopauzalni status. Pored

toga, urađen je i test statističke značajnosti bez ove kontrole, radi poređenja. U njihovom slučaju dvofaktorska analiza nije mogla biti urađena, sa obzirom da su varijanse bile heterogene.

Metabolički zdrave žene u odnosu na žene sa metaboličkim rizikom imaju statistički značajno manje vrednosti obima grudnog koša, obima struka, WHR, WSR, BMI, visceralne masne mase, sistolnog krvnog pritiska, serumskih triglicerida i glikemije, a više izmerene vrednosti HDL-holesterola, pNN50 i HF. Među evidentiranim statistički značajnim razlikama najznačajnija je razlika u obimu grudnog koša, obimu struka, WSR i HDL-holesterolu. Kada se uticaj menopauze uzme u obzir, uočava se postojanje značajno manjih vrednosti nabora nad bicepsom kod MHO žena; s druge strane kada se menopauza uključi u analizu, iščezava statistička značajnost manjih vrednosti abdominalnog nabora, obima nadlaktice, dijastolnog krvnog pritiska, HOMA-e, a viših vrednosti SDNN, RMSSD, LF i TP kod MHO žena.

Tabela 9. Razlike u životnoj dobi i vrednostima antropometrijskih pokazatelja mase i distribucije masnog tkiva između MHO i MUO ispitanika muškog, odnosno ženskog pola

	Muškarci			Žene			Žene (kontrolisano za menopauzu)		
	t-test	p	η^2	t-test	p	η^2	F	p	η^2
Uzrast	-0,861	0,395	0,021	-2,016	0,048	0,062	0,082	0,776	0,001
TV	-0,512	0,612	0,008	2,409	0,019	0,087	4,577	0,037	0,072
TM	-10,884	0,068	0,084	-0,829	0,410	0,011	0,709	0,403	0,012
BMI	-2,510	0,017	0,135	-3,137	0,003	0,139	7,585	0,008	0,114
FAT	-1,327	0,193	0,049	-1,049	0,298	0,018	1,056*	0,295	0,018
MM	2,041	0,049	0,109	1,340	0,185	0,029	1,615	0,209	0,027
VMM	-1,456	0,155	0,059	-3,611	0,001	0,174	2,540*	0,014	0,097
Onadl	-1,146	0,260	0,037	-2,167	0,034	0,071	1,366	0,247	0,023
Nss	-0,300	0,766	0,003	0,147	0,884	0,000	0,066	0,798	0,001
Ntric	-0,658	0,515	0,013	-1,472	0,146	0,034	20,072	0,155	0,034
Nbic	-0,656	0,517	0,012	-1,945	0,056	0,058	5,478	0,023	0,085
Opodl	-2,190	0,035	0,124	-0,561	0,577	0,005	0,120	0,731	0,002
Nppodl	-0,582	0,564	0,010	0,711	0,480	0,008	0,929	0,339	0,016
Nlpodl	-0,232	0,818	0,002	0,509	0,613	0,004	0,698	0,407	0,012
Onatk	0,171	0,865	0,001	0,974	0,334	0,015	0,290	0,593	0,005
Opotk	-2,077	0,045	0,113	0,685	0,496	0,008	0,646	0,425	0,011
Nnatk	1,121	0,270	0,036	-0,690	0,493	0,008	0,732	0,396	0,012
Npotk	-0,019	0,985	0,000	0,596	0,553	0,006	1,222	0,273	0,020
OGK	-1,731	0,093	0,081	-3,218	0,002	0,145	12,554	0,001	0,175
OS	-2,914	0,006	0,171	-4,371	0,000	0,239	11,898	0,001	0,168
OK	-1,096	0,281	0,034	-0,740	0,462	0,009	0,557	0,458	0,009
Nabd	-1,904	0,065	,096	-2,224	0,030	0,075	2,081	0,154	0,034
WHR	-2,378	0,023	0,143	-4,263	0,000	0,229	9,523	0,003	0,139
WSR	-3,041	0,005	0,214	-4,945	0,000	0,286	17,563	0,000	0,229
SAD	0,473	0,639	0,007	-1,193	0,237	0,023	2,257	0,138	0,037
Ntric/Nss	-1,443	0,158	0,058	-1,305	0,197	0,027	0,165	0,686	0,003

*Parametri dobijeni regresijom, gde su kao prediktori služili kardiometabolički rizik i menopauzalni status, jer u njihovom slučaju dvofaktorska analiza nije mogla biti urađena, s obzirom da su varijanse bile heterogene

Tabela 10. Razlike ispitivanih kardiometaboličkih parametara između MHO i MUO ispitanika muškog, odnosno ženskog pola

	Muškarci			Žene			Žene (kontrolisano za menopauzu)		
	t-test	p	η^2	t-test	p	η^2	F*	p	η^2
TA sist	-1,989	0,055	0,104	-4,353	0,000	0,237	9,679	0,003	0,141
TA dijast	-1,201	0,238	0,041	-2,823	0,006	0,116	3,352	0,072	0,054
UK hol	-1,275	0,211	0,047	-0,401	0,690	0,003	0,795	0,376	0,013
TG	-1,890	0,067	0,095	-3,977	0,000	0,204	9,617	0,003	0,140
HDL hol	0,856	0,398	0,021	2,340	0,023	0,082	10,424	0,002	0,150
LDL hol	-0,813	0,422	0,019	0,453	0,652	0,003	1,781	0,187	0,029
IA	-0,901	0,374	0,023	-0,452	0,653	0,003	0,048	0,827	0,001
Glikemija	-2,477	0,018	0,153	-3,832	0,000	0,191	3,012*	0,004	0,132
Insulinemija	-2,097	0,047	0,088	-1,126	0,265	0,020	0,702*	0,485	0,008
CRP	-1,728	0,095	0,100	-0,499	0,621	0,007	0,174*	0,863	0,001
Fibrinogen	-0,493	0,625	0,007	1,397	0,168	0,031	1,634	0,206	0,027
HOMA	-2,225	0,035	0,100	-2,058	0,045	0,064	1,422*	0,160	0,033

*Parametri dobijeni regresijom, gde su kao prediktori služili kardiometabolički rizik i menopauzalni status, jer u njihovom slučaju dvofaktorska analiza nije mogla biti urađena s obzirom da su varijanse bile heterogene.

Tabela 11. Razlike pokazatelja varijabilnosti srčane frekvencije između MHO i MUO ispitanika muškog, odnosno ženskog pola

	Muškarci			Žene			Žene (kontrolisano za menopauzu)		
	t-test	p	η^2	t-test	p	η^2	F	p	η^2
RRNN	0,809	0,424	0,019	1,821	0,073	0,052	3,795	0,056	0,060
SDNN	0,414	0,681	0,005	2,743	0,008	0,110	2,777	0,101	0,045
RMSSD	0,625	0,536	0,011	2,873	0,006	0,119	3,262	0,076	0,052
pNN50	1,068	0,293	0,032	3,261	0,002	0,148	4,404	0,040	0,069
LF	0,184	0,855	0,001	2,795	0,007	0,114	3,251	0,076	0,052
HF	-0,583	0,564	0,008	3,366	0,001	0,157	4,910	0,031	0,077
LF/HF	0,257	0,799	0,002	-0,440	0,661	0,003	0,036	0,851	0,001
TP	1,362	0,182	0,052	2,993	0,004	0,128	3,870	0,054	0,062
LFnorm	0,253	0,802	0,002	-0,943	0,350	0,014	0,355	0,553	0,006
HFnorm	-0,253	0,802	0,002	0,943	0,350	0,014	0,355	0,553	0,006

U cilju analize razlika u HRV parametrima između zdravih i muškaraca sa metaboličkim rizikom, uzimajući u obzir određene antropometrijske (obim podlaktice, obim struka, WHR, WSR, BMI) i metaboličke faktore (glikemija, insulinemija) koji su se razlikovali između ispitivanih grupa, urađena je serija multiplih regresija. U prvom slučaju (Model 1) ispitivana je razlika metabolički zdravih i rizičnih bez ikakve kontrole, u drugom (Model 2) su kao kontrola korišćeni pomenuti antropometrijski faktori, a u trećem (Model 3) pomenuti metabolički faktori (Tabele 12, 13 i 14).

Tabela 12. Analiza razlika u HRV parametrima između metabolički zdravih i muškaraca sa metaboličkom rizikom (model 1)

Kriterijum	Model1 ^a	B ^b	SE(B) ^b	p ^b	Parc. deljena var. ^c	R ^d	Korig. R ²
RRNN	MHO/MUO	-40,933	50,612	0,424	0,019	0,137	-0,010
SDNN	MHO/MUO	-,2,333	5,632	0,681	0,005	0,071	-0,024
RMSSD	MHO/MUO	-3,838	6,141	0,536	0,011	0,107	-0,018
lnpNN50	MHO/MUO	-0,478	0,447	0,293	0,032	0,180	0,004
LF	MHO/MUO	-48,657	264,805	0,855	0,001	0,031	-0,028
HF	MHO/MUO	97,743	185,325	0,601	0,008	0,090	-0,021
LF/HF	MHO/MUO	-0,138	0,537	0,799	0,002	0,044	-0,027
lnTP	MHO/MUO	-0,396	0,291	0,182	0,052	0,227	0,024
LFnorm	MHO/MUO	-1,287	5,094	0,802	0,002	0,043	-0,027
HFnorm	MHO/MUO	1,287	5,094	0,802	0,002	0,043	-0,027

^aModel 1 - analiza HRV razlika ispitanika muškog pola u odnosu na kardiometabolički status muškarca

^bNestandardizovani regresioni koeficijent (B), njegova standardna greška (SE(B)) i značajnost (p) metaboličkog statusa muškarca kao prediktora u različitim regresionim modelima.

^cParcijalna deljena varijansa metaboličkog statusa muškarca i kriterijumske varijable, dobijena kao kvadrat njihove parcijalne korelacije iz modela.

^dKoeficijent multiple korelacije modela.

Tabela 13a. Analiza razlika u HRV parametrima između metabolički zdravih i muškaraca sa metaboličkom rizikom kada se uzmu u obzir antropometrijski faktori (model 2)

Kriterijum	Model 2 ^a	B ^b	SE(B) ^b	p ^b	Parc. deljena var. ^c	R ^d	Korig.
RRNN	MHO/MUO	-41,765	57,733	0,475	0,018	0,458	0,046
	Opodl	26,660	14,811	0,082	0,100		
	OS	-2,717	7,235	0,710	0,005		
	WHR	-228,006	731,260	0,757	0,003		
	WSR	1558,030	1584,529	0,334	0,032		
	BMI	-24,212	12,127	0,055	0,121		
SDNN	MHO/MUO	-6,119	6,408	0,347	0,031	0,450	0,038
	Opodl	-,875	1,644	0,598	0,010		
	OS	1,216	0,803	0,141	0,073		
	WHR	-83,557	81,160	0,312	0,035		
	WSR	56,765	175,861	0,749	0,004		
	BMI	-1,117	1,346	0,413	0,023		
RMSSD	MHO/MUO	-7,428	7,303	0,317	0,035	0,366	-0,045
	Opodl	0,197	1,874	0,917	0,000		
	OS	1,209	0,915	0,197	0,057		
	WHR	-54,484	92,499	0,560	0,012		
	WSR	1,164	200,432	0,995	0,000		
	BMI	-1,389	1,534	0,373	0,028		
lnpNN50	MHO/MUO	-0,726	0,550	0,197	0,057	0,308	-0,092
	Opodl	0,057	0,141	0,692	0,005		
	OS	0,045	0,069	0,518	0,014		
	WHR	-3,220	6,963	0,647	0,007		
	WSR	2,534	15,087	0,868	0,001		
	BMI	-0,054	0,115	0,646	0,007		
LF	MHO/MUO	-245,113	281,164	0,390	0,026	0,550	0,158
	Opodl	-70,816	72,132	0,334	0,032		
	OS	86,682	35,237	0,020	0,173		
	WHR	-2627,205	3561,295	0,467	0,018		
	WSR	-4298,588	7716,790	0,582	0,011		
	BMI	-35,322	59,061	0,554	0,012		

^a Model 2 pored prediktora iz modela 1 ima još i obim podlaktice, obim struka, WHR, WSR i BMI.

^bNestandardizovani regresioni koeficijent (B), njegova standardna greška (SE(B)) i značajnost (p) metaboličkog statusa muškarca kao prediktora u različitim regresionim modelima.

^cParcijalna deljena varijansa metaboličkog statusa muškarca i kriterijuma, dobijena kao kvadrat njihove parcijalne korelacije iz modela.

^dKoeficijent multiple korelacije modela.

Tabela 13b. Analiza razlika u HRV parametrima između metabolički zdravih i muškaraca sa metaboličkom rizikom kada se uzmu u obzir antropometrijski faktori (model 2)

Kriterijum	Model 2 ^a	B ^b	SE(B) ^b	p ^b	Parc. deljena var. ^c	R ^d	Korig. R ²
HF	MHO/MUO	-69,470	203,168	0,735	0,004	0,512	0,109
	Opodl	-24,004	52,122	0,649	0,007		
	OS	41,192	25,462	0,117	0,083		
	WHR	-2902,299	2573,369	0,269	0,042		
	WSR	1736,024	5576,105	0,758	0,003		
	BMI	-23,256	42,677	0,590	0,010		
LF/HF	MHO/MUO	-0,010	0,661	0,988	0,000	0,248	-0,133
	Opodl	-0,061	0,170	0,720	0,004		
	OS	0,023	0,083	0,780	0,003		
	WHR	8,088	8,375	0,342	0,031		
	WSR	-17,094	18,148	0,354	0,030		
	BMI	0,039	0,139	0,779	0,003		
lnTP	MHO/MUO	-0,579	0,334	0,094	0,094	0,474	0,064
	Opodl	-0,026	0,086	0,761	0,003		
	OS	0,067	0,042	0,121	0,081		
	WHR	-4,197	4,234	0,330	0,033		
	WSR	-0,364	9,173	0,969	0,000		
	BMI	-0,040	0,070	0,572	0,011		
LFnorm	MHO/MUO	0,208	6,249	0,974	0,000	0,264	-0,123
	Opodl	-1,342	1,603	0,409	0,024		
	OS	0,608	0,783	0,444	0,020		
	WHR	42,427	79,152	0,596	0,010		
	WSR	-205,756	171,511	0,240	0,047		
	BMI	0,689	1,313	0,603	0,009		
HFnorm	MHO/MUO	-0,208	6,249	0,974	0,000	0,264	-0,123
	Opodl	1,342	1,603	0,409	0,024		
	OS	-0,608	0,783	0,444	0,020		
	WHR	-42,427	79,152	0,596	0,010		
	WSR	205,756	171,511	0,240	0,047		
	BMI	-0,689	1,313	0,603	0,009		

^aModel 1 ima za prediktor kardiometabolički status muškarca. Model 2 pored prediktora iz modela 1 ima još i obim podlaktice, obim struka, WHR, WSR i BMI.

^bNestandardizovani regresioni koeficijent (B), njegova standardna greška (SE(B)) i značajnost (p) metaboličkog statusa muškarca kao prediktora u različitim regresionim modelima.

^cParcijalna deljena varijansa metaboličkog statusa muškarca i kriterijuma, dobijena kao kvadrat njihove parcijalne korelacije iz modela.

^dKoeficijent multiple korelacije modela.

Tabela 14. Analiza razlika u HRV parametrima između metabolički zdravih i muškaraca sa metaboličkom rizikom kada se uzmu u obzir metabolički faktori (model 3)

Kriterijum	Model 3 ^a	B ^b	SE(B) ^b	p ^b	Parc. deljena var. ^c	R ^d	Korig. R ²
RRNN	MHO/MUO	-32,893	57,770	0,573	0,010	0,232	-0,035
	Glikemija	51,953	136,225	0,705	0,004		
	Insulinemija	-3,473	3,378	0,312	0,032		
SDNN	MHO/MUO	0,910	6,429	0,888	0,001	0,202	-0,049
	Glikemija	-13,340	15,159	0,385	0,024		
	Insulinemija	-0,236	0,376	0,534	0,012		
RMSSD	MHO/MUO	-1,642	7,086	0,818	0,002	0,161	-0,066
	Glikemija	-7,460	16,710	0,658	0,006		
	Insulinemija	-0,214	0,414	0,610	0,008		
lnpNN50	MHO/MUO	-0,253	0,510	0,624	0,008	0,260	-0,020
	Glikemija	-0,540	1,204	0,657	0,006		
	Insulinemija	-0,030	0,030	0,330	0,030		
LF	MHO/MUO	24,136	306,369	0,938	0,000	0,102	-0,082
	Glikemija	-382,810	722,440	0,600	0,009		
	Insulinemija	-2,473	17,917	0,891	0,001		
HF	MHO/MUO	171,678	211,642	0,423	0,020	0,207	-0,047
	Glikemija	-529,915	499,067	0,296	0,034		
	Insulinemija	2,280	12,377	0,855	0,001		
LF/HF	MHO/MUO	-0,035	0,602	0,954	0,000	0,264	-0,018
	Glikemija	0,828	1,420	0,564	0,010		
	Insulinemija	-0,050	0,035	0,165	0,060		
lnTP	MHO/MUO	-0,192	0,329	0,562	0,011	0,323	0,020
	Glikemija	-0,709	0,775	0,367	0,026		
	Insulinemija	-0,019	0,019	0,325	0,030		
LFnorm	MHO/MUO	-1,856	5,823	0,752	0,003	0,186	-0,056
	Glikemija	10,680	13,731	0,442	0,018		
	Insulinemija	-0,242	0,341	0,483	0,015		
HFnorm	MHO/MUO	1,856	5,823	0,752	0,003	0,186	-0,056
	Glikemija	-10,680	13,731	0,442	0,018		
	Insulinemija	0,242	0,341	0,483	0,015		

^aModel 1 ima za prediktore kardiometabolički status muškarca. Model 3 pored kardiometaboličkog statusa kao prediktore ima i glikemiju i insulinemiju.

^bNestandardizovani regresioni koeficijent (B), njegova standardna greška (SE(B)) i značajnost (p) metaboličkog statusa muškarca kao prediktora u različitim regresionim modelima.

^cParcijalna deljena varijansa metaboličkog statusa muškarca i kriterijuma, dobijena kao kvadrat njihove parcijalne korelacije iz modela.

^dKoeficijent multiple korelacije modela.

Sudeći po veličinama efekata varijanse, zdravi muškarci imaju više skorove za meru $\ln pNN50$ (veličina efekta je oko 6%), kao i za meru $\ln TP$, gde je procenat deljene varijanse 5%. Kod ostalih HRV mera ne može se govoriti o razlici između metabolički zdravih i muškaraca sa metaboličkim rizikom.

U modelu gde antropometrijske mere služe kao kontrola, parcijalna deljena varijansa za razliku mere $\ln TP$ između zdravih ispitanika i ispitanika sa metaboličkim rizikom je oko 9%; međutim, kardiometabolički status nije statistički značajan prediktor. S druge strane, obim struka se pokazao kao značajan prediktor u modelu gde su antropometrijske mere uzete u obzir, a gde se predviđa mera LF. Primetno je da je procenat deljene varijanse u predviđanju razlike u meri $\ln TP$, 9% između MHO i MUO ispitanika u slučaju kada se antropometrijske varijable uzmu u obzir, dok je samo 5% kada se $\ln TP$ predviđa bez kontrole. Kada se uzmu u obzir glikemija i insulinemija, ni u jednom slučaju se kardiometabolički status nije pokazao kao značajan prediktor.

U Tabelama 15., 16. i 17. koristeći multiplu regresiju analizirano je postojanje razlika HRV mera između MHO i MUO žena u slučajevima kada se uzmu u obzir određeni antropometrijski i kardiometabolički faktori. Model je kao zavisnu varijablu imao određenu HRV meru (one mere koje nisu imale normalnu raspodelu su normalizovane koristeći logaritamsku funkciju), a kao prediktore metabolički status žene (0 – metabolički zdrava, 1 – sa metaboličkim rizikom), menopauzalni status (0 – premenopauzalne, 1 – postmenopauzalne) i određene antropometrijske i kardiometaboličke faktore koji su se razlikovali između ispitivanih grupa. Model 1 (Tabela 15) imao je kao kontrolne faktore uzrast i menopauzalni status, model 2 (Tabela 16) je pored uzrasta i menopauzalnog statusa imao i antropometrijske mere (obim struka, WHR, WSR i BMI), a model 3 (Tabela 17) je pored uzrasta i menopauzalnog statusa, uključivao

i kardiometaboličke faktore (sistolni krvni pritisak, dijastolni krvni pritisak, trigliceride, HDL holesterol i HOMA).

Tabela 15. Analiza razlika u HRV parametrima između metabolički zdravih i žena sa metaboličkom rizikom kada se uzmu u obzir kardiometabolički status, uzrast i menopauza (model 1)

Kriterijum	Model1 ^a	B ^b	SE(B) ^b	p ^b	Parc. deljena var. ^c	R ^d	Korig. R ^{2(e)}
RRNN	MHO/MUO	-55,845	25,208	0,031	0,077	0,301	0,044
	Uzrast	0,243	1,569	0,878	0,000		
	Menopauza	-37,552	40,250	0,355	0,015		
SDNN	MHO/MUO	-9,176	4,257	0,035	0,073	0,492	0,204
	Uzrast	-0,706	0,265	0,010	0,108		
	Menopauza	-5,447	6,797	0,426	0,011		
RMSSD	MHO/MUO	-10,954	4,560	0,019	0,089	0,536	0,251
	Uzrast	-0,961	0,284	0,001	0,162		
	Menopauza	-10,949	7,280	0,138	0,037		
lnpNN50	MHO/MUO	-0,809	0,303	0,010	0,108	0,564	0,284
	Uzrast	-0,060	0,019	0,002	0,147		
	Menopauza	-0,471	0,484	0,334	0,016		
lnLF	MHO/MUO	-0,444	0,218	0,046	0,066	0,546	0,263
	Uzrast	-0,039	0,014	0,006	0,121		
	Menopauza	-0,113	0,348	0,747	0,002		
lnHF	MHO/MUO	-0,683	0,251	0,008	0,112	0,546	0,263
	Uzrast	-0,042	0,016	0,009	0,110		
	Menopauza	-0,236	0,400	0,558	0,006		
lnLF/HF	MHO/MUO	0,021	0,158	0,896	0,000	0,232	0,005
	Uzrast	0,016	0,010	0,116	0,041		
	Menopauza	0,172	0,252	0,498	0,008		
lnTP	MHO/MUO	-0,447	0,189	0,021	0,087	0,527	0,240
	Uzrast	-0,033	0,012	0,007	0,119		
	Menopauza	-0,224	,301	0,459	0,009		
LFnorm	MHO/MUO	2,739	3,619	0,452	0,010	0,235	0,007
	Uzrast	0,354	0,225	0,121	0,040		
	Menopauza	5,739	5,778	0,325	0,016		
HFnorm	MHO/MUO	-2,739	3,619	0,452	0,010	0,235	0,007
	Uzrast	-0,354	0,225	0,121	0,040		
	Menopauza	-5,739	5,778	0,325	0,016		

^aModel 1 kao prediktore ima kardiometabolički status žene, uzrast i menopauzalni status

^bNestandardizovani regresioni koeficijent (B), njegova standardna greška (SE(B)) i značajnost (p) prediktora u različitim regresionim modelima

^cParcijalna deljena varijansa kardiometaboličkog statusa žene i kriterijuma, dobijena kao kvadrat njihove parcijalne korelacije iz modela.

^dKoeficijent multiple korelacije modela.

^ekorigovana varijansa kriterijuma koju obuhvata model

Tabela 16a. Analiza razlika u HRV parametrima između metabolički zdravih i žena sa metaboličkom rizikom kada se uzmu u obzir antropometrijski faktori (model 2)

Kriterijum	Model2	B	SE(B)	P	Parc. deljena var.	R	Korig. R ²
RRNN	MHO/MUO	-38,303	29,833	0,205	0,029	0,360	0,019
	Uzrast	0,781	1,723	0,652	0,004		
	Menopauza	-24,958	42,420	0,559	0,006		
	OS	3,836	3,554	0,285	0,021		
	WHR	-379,163	372,512	0,313	0,018		
	WSR	-58,300	589,729	0,922	0,000		
	BMI	-7,853	6,088	0,202	0,029		
SDNN	MHO/MUO	-6,383	4,954	0,203	0,029	0,547	0,210
	Uzrast	-0,657	0,286	0,026	0,088		
	Menopauza	-2,585	7,045	0,715	0,002		
	OS	-0,104	0,590	0,860	0,001		
	WHR	-105,373	61,862	0,094	0,050		
	WSR	145,569	97,934	0,143	0,039		
	BMI	-1,693	1,011	0,100	0,048		
RMSSD	MHO/MUO	-8,535	5,344	0,116	0,045	0,575	0,246
	Uzrast	-0,928	0,309	0,004	0,141		
	Menopauza	-7,796	7,598	0,309	0,019		
	OS	0,065	0,636	0,919	0,000		
	WHR	-105,079	66,722	0,121	0,043		
	WSR	135,789	105,628	0,204	0,029		
	BMI	-1,834	1,090	0,098	0,049		
lnpNN50	MHO/MUO	-0,602	0,345	0,087	0,052	0,630	0,320
	Uzrast	-0,059	0,020	0,005	0,137		
	Menopauza	-0,178	0,491	0,718	0,002		
	OS	0,041	0,041	0,318	0,018		
	WHR	-8,080	4,310	0,066	0,060		
	WSR	7,525	6,824	0,275	0,022		
	BMI	-0,187	0,070	0,010	0,114		
lnLF	MHO/MUO	-0,238	0,253	0,351	0,016	0,595	0,272
	Uzrast	-0,035	0,015	0,019	0,096		
	Menopauza	-0,021	0,360	0,955	0,000		
	OS	0,013	0,030	0,673	0,003		
	WHR	-3,032	3,157	0,341	0,016		
	WSR	2,136	4,999	0,671	0,003		
	BMI	-0,091	0,052	0,083	0,054		

*Model 1: kardiometabolički status, uzrast i menopauzalni status. Model 2: prediktori modela 1, obim struka, WHR, WSR i BMI.

Tabela 16b. Analiza razlika u HRV parametrima između metabolički zdravih i žena sa metaboličkom rizikom kada se uzmu u obzir antropometrijski faktori (model 2)

	Model2 ^a	B	SE(B)	P	Parc. deljena var.	R	Korig. R ²
lnHF	MHO/MUO	-0,579	0,285	0,047	0,070	0,61	0,302
	Uzrast	-0,043	0,016	0,012	0,108		
	Menopauza	-0,005	0,405	0,991	0,000		
	OS	-0,011	0,034	0,747	0,002		
	WHR	-7,676	3,559	0,035	0,078		
	WSR	12,739	5,634	0,028	0,085		
	BMI	-0,126	0,058	0,035	0,078		
	lnLF/HF	MHO/MUO	0,152	0,184	0,413		
Uzrast		0,021	0,011	0,051	0,067		
Menopauza		0,147	0,262	0,576	0,006		
OS		0,029	0,022	0,198	0,030		
WHR		0,691	2,298	0,765	0,002		
WSR		-6,239	3,639	0,092	0,051		
BMI		-0,004	0,038	0,921	0,000		
lnTP		MHO/MUO	-0,293	0,218	0,184	0,032	0,58
	Uzrast	-0,030	0,013	0,021	0,094		
	Menopauza	-0,070	0,310	0,823	0,001		
	OS	0,009	0,026	0,719	0,002		
	WHR	-5,257	2,719	0,058	0,064		
	WSR	5,529	4,305	0,204	0,029		
	BMI	-0,093	0,044	0,041	0,073		
	LFnorm	MHO/MUO	4,143	4,147	0,322	0,018	
Uzrast		0,428	0,240	0,079	0,055		
Menopauza		2,418	5,897	0,683	0,003		
OS		0,065	0,494	0,896	0,000		
WHR		94,908	51,787	0,072	0,058		
WSR		-175,996	81,985	0,036	0,077		
BMI		1,236	0,846	0,150	0,037		
HFnorm		MHO/MUO	-4,143	4,147	0,322	0,018	0,39
	Uzrast	-0,428	0,240	0,079	0,055		
	Menopauza	-2,418	5,897	0,683	0,003		
	OS	-0,065	0,494	0,896	0,000		
	WHR	-94,908	51,787	0,072	0,058		
	WSR	175,996	81,985	0,036	0,077		
	BMI	-1,236	0,846	0,150	0,037		

^aModel 1: kardiometabolički status, uzrast i menopauzalni status. Model 2: prediktori modela 1, obim struka, WHR, WSR i BMI.

Tabela 17a. Analiza razlika u HRV parametrima između metabolički zdravih i žena sa metaboličkom rizikom kada se uzmu u obzir kardiometabolički faktori (model 3)

Kriterijum	Model3 ^a	B ^b	SE(B) ^b	p ^b	Parc. deljena var. ^c	R ^d	Korig. R ²
RRNN	MHO/MUO	-31,288	29,361	0,291	0,021	0,476	0,113
	Uzrast	-0,197	1,571	0,901	0,000		
	Menopauza	-42,431	41,460	0,311	0,019		
	TA sist	-0,637	0,958	0,509	0,008		
	lnTA dijast	-43,740	99,984	0,664	0,003		
	LnTG	32,688	27,835	0,245	0,025		
	HDL hol	74,766	39,761	0,065	0,062		
	HOMA	-7,562	8,480	0,377	0,014		
SDNN	MHO/MUO	-6,218	5,292	0,245	0,025	0,516	0,158
	Uzrast	-0,654	0,283	0,025	0,090		
	Menopauza	-3,520	7,473	0,639	0,004		
	TA sist	0,054	0,173	0,758	0,002		
	lnTA dijast	-15,929	18,022	0,381	0,014		
	LnTG	-2,635	5,017	0,602	0,005		
	HDL hol	2,750	7,167	0,703	0,003		
	HOMA	-0,241	1,529	0,875	0,000		
RMSSD	MHO/MUO	-8,642	5,606	0,129	0,042	0,570	0,225
	Uzrast	-0,939	0,300	0,003	0,154		
	Menopauza	-11,472	7,917	0,153	0,037		
	TA sist	0,039	0,183	0,830	0,001		
	lnTA dijast	-14,484	19,091	0,451	0,011		
	LnTG	0,204	5,315	0,970	0,000		
	HDL hol	0,778	7,592	0,919	0,000		
	HOMA	-1,966	1,619	0,230	0,027		

^aModel 1 ima prediktore kardiometabolički status žene, Uzrast i menopauzalni status. Model 3 pored kardiometaboličkog statusa žene i menopauzalnog statusa kao prediktore ima i sistolni pritisak, dijastolni pritisak, trigliceride, HDL-holesterol i HOMA.

^bNestandardizovani regresioni koeficijent (B), njegova standardna greška (SE(B)) i značajnost (p) prediktora u različitim regresionim modelima.

^cParcijalna deljena varijansa kardiometaboličkog statusa žene i kriterijuma, dobijena kao kvadrat njihove parcijalne korelacije iz modela.

^dKoeficijent multiple korelacije modela.

Tabela 17b. Analiza razlika u HRV parametrima između metabolički zdravih i žena sa metaboličkom rizikom kada se uzmu u obzir kardiometabolički faktori (model 3)

Kriterijum	Model3 ^a	B ^b	SE(B) ^b	p ^b	Parc. deljena var. ^c	R ^d	Korig. R ²
lnpNN50	MHO/MUO	-0,465	0,355	0,197	0,031	0,643	0,326
	Uzrast	-0,059	0,019	0,003	0,151		
	Menopauza	-0,551	0,502	0,277	0,022		
	TA sist	-0,013	0,012	0,253	0,024		
	lnTA dijast	-0,653	1,210	0,592	0,005		
	lnTG	0,231	0,337	0,496	0,009		
	HDL hol	0,203	0,481	0,676	0,003		
	HOMA	-0,130	0,103	0,212	0,029		
lnLF	MHO/MUO	-0,148	0,259	0,570	0,006	0,616	0,288
	Uzrast	-0,034	0,014	0,016	0,103		
	Menopauza	0,030	0,366	0,934	0,000		
	TA sist	0,001	0,008	0,888	0,000		
	lnTA dijast	-1,401	0,881	0,118	0,045		
	lnTG	-0,133	0,245	0,590	0,005		
	HDL hol	0,275	0,351	0,436	0,011		
	HOMA	-0,035	0,075	0,646	0,004		
lnHF	MHO/MUO	-0,436	0,305	0,158	0,036	0,592	0,254
	Uzrast	-0,042	0,016	0,012	0,112		
	Menopauza	-0,272	0,430	0,530	0,007		
	TA sist	-0,004	0,010	0,697	0,003		
	lnTA dijast	-0,219	1,038	0,834	0,001		
	lnTG	-0,027	0,289	0,925	0,000		
	HDL hol	0,357	0,413	0,392	0,014		
	HOMA	-0,091	0,088	0,307	0,019		
lnLF/HF	MHO/MUO	0,036	0,193	0,851	0,001	0,344	-0,012
	Uzrast	0,019	0,010	0,073	0,059		
	Menopauza	0,301	0,272	0,274	0,022		
	TA sist	0,010	0,006	0,133	0,041		
	lnTA dijast	-0,775	0,656	0,243	0,025		
	lnTG	-0,254	0,183	0,171	0,035		
	HDL hol	-0,038	0,261	0,885	0,000		
	HOMA	0,017	0,056	0,765	0,002		

^aModel 1 ima sledeće prediktoze: kardiometabolički status žene, uzrast i menopauzalni status. Model 3 pored kardiometaboličkog statusa i menopauzalnog statusa kao prediktoze ima: sistolni pritisak, dijastolni pritisak, trigliceride, HDL-holesterol i HOMA. ^bNestandardizovani regresioni koeficijent (B), njegova standardna greška (SE(B)) i značajnost (p) prediktora u različitim regresionim modelima. ^cParcijalna deljena varijansa kardiometaboličkog statusa žene i kriterijuma, dobijena kao kvadrat njihove parcijalne korelacije iz modela. ^dKoeficijent multiple korelacije modela.

Tabela 17c. Analiza razlika u HRV parametrima između metabolički zdravih i žena sa metaboličkom rizikom kada se uzmu u obzir kardiometabolički faktori (model 3)

Kriterijum	Model3 ^a	B ^b	SE(B) ^b	p ^b	Parc. deljena var. ^c	R ^d	Korig. R ²
lnTP	MHO/MUO	-0,276	0,232	0,240	0,026	0,560	0,212
	Uzrast	-0,031	0,012	0,016	0,104		
	Menopauza	-0,102	0,328	0,756	0,002		
	TA sist	0,001	0,008	0,901	0,000		
	lnTA dijast	-0,834	0,791	0,297	0,020		
	lnTG	-0,072	0,220	0,745	0,002		
	HDL holesterol	0,260	0,315	0,412	0,013		
	HOMA	0,015	0,067	0,828	0,001		
LFnorm	MHO/MUO	3,796	4,411	0,393	0,013	0,347	-0,010
	Uzrast	0,448	0,236	0,063	0,063		
	Menopauza	8,516	6,229	0,177	0,033		
	TA sist	0,129	0,144	0,372	0,015		
	lnTA dijast	-9,702	15,021	0,521	0,008		
	lnTG	-7,382	4,182	0,083	0,055		
	HDL hol	-2,844	5,973	0,636	0,004		
	HOMA	0,680	1,274	0,596	0,005		
HFnorm	MHO/MUO	-3,796	4,411	0,393	0,013	0,347	-0,010
	Uzrast	-0,448	0,236	0,063	0,063		
	Menopauza	-8,516	6,229	0,177	0,033		
	TA sist	-0,129	0,144	0,372	0,015		
	lnTA dijast	9,702	15,021	0,521	0,008		
	lnTG	7,382	4,182	0,083	0,055		
	HDL hol	2,844	5,973	0,636	0,004		
	HOMA	-0,680	1,274	0,596	0,005		

^aModel 1 ima sledeće prediktore: kardiometabolički status žene, uzrast i menopauzalni status. Model 3 pored kardiometaboličkog statusa i menopauzalnog statusa kao prediktore ima i sistolni pritisak, dijastolni pritisak, trigliceride, HDL-holesterol i HOMA.

^bNestandardizovani regresioni koeficijent (B), njegova standardna greška (SE(B)) i značajnost (p) kardiometaboličkog statusa žene kao prediktora u različitim regresionim modelima.

^cParcijalna deljena varijansa kardiometaboličkog statusa žene i kriterijuma dobijena kao kvadrat njihove parcijalne korelacije iz modela.

^dKoeficijent multiple korelacije modela.

Kada se njihov uzrast i menopauzalni status uzmu u obzir, metabolički zdrave žene imaju više vrednosti RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF i lnTP od žena sa metaboličkim rizikom (Tabela 15). Ove razlike su se pokazale i statistički značajnim, gde je veličina efekta između 7% i 11%.

U slučaju ostalih HRV mera nemoguće je govoriti o razlikama između zdravih i žena sa metaboličkim rizikom, ni kada se uzmu u obzir uzrast i kardiometabolički status, a posebno kada se pored njega uzmu u obzir antropometrijski ili kardiometabolički faktori.

Kada se pored menopauzalnog statusa uzmu u obzir i pomenuti antropometrijski faktori (obim struka, WHR, WSR i BMI), jačina razlike između metabolički zdravih i žena sa metaboličkim rizikom u pomenutim HRV merama se smanjuje. U slučaju RRNN, SDNN, RMSSD, lnnpNN50, lnLF i lnTP veličina efekta se smanjuje i pada na nivo od ispod 5%. Ovo, međutim, nije slučaj sa razlikom u HF gde kardiometabolički status ostaje statistički značajan prediktor u slučaju kontrole antropometrijskih faktora, ali se jačina efekta smanjuje sa 11% na 7%, dok pada na 4% kada se uzmu u obzir kardiometabolički faktori. Dakle, kada se pored uzrasta i menopauzalnog statusa, uzmu u obzir i razlike žena u pomenutim antropometrijskim merama (Tabela 16), razlika metabolički zdravih i žena sa metaboličkim rizikom u pogledu navedenih HRV markera se smanjuje po svojoj jačini i važnosti.

Kada se pored menopauzalnog statusa uzmu u obzir i kardiometabolički faktori (sistolni pritisak, dijastolni pritisak, trigliceridi, HDL holesterol i HOMA), razlika između metabolički zdravih i rizičnih žena u pomenutim HRV merama nestaje (Tabela 17). Kada se razmotre kontrolne varijable, jasno se može videti da se uzrast pokazao kao najznačajniji prediktor varijabli SDNN, RMSSD, lnnpNN50, lnLF, lnHF, lnTP. Kada je lnHF zavisna varijabla, od antropometrijskih faktora najveći uticaj na razlike u lnHF redom imaju WSR, pa WHR i BMI.

Mera WSR je takođe značajan prediktor razlike u merama LFnorm i HFnorm. Što se kardiometaboličkih faktora tiče, pored uzrasta, nijedan od faktora nema uticaj na smanjenje efekta razlike metabolički zdravih i rizičnih. U Tabelama su osenčene vrednosti relacija čija je jačina efekta bila iznad 5% deljene varijanse.

4.4. Analiza HRV mera kod premenopauzalnih žena različitih kardiometaboličkih profila

Prema modifikovanim Wildmanovim i IDF kriterijumima većina premenopauzalnih ispitanica bile su MHO (59,5% i 64,29%), dok je prema HOMA kriterijumu bilo 28,57% MHO. Prosečne vrednosti ispitivanih parametara u grupama definisanim na osnovu pomenutih kriterijuma date su u Tabelama 18., 19. i 20.

Grupe se nisu razlikovale po uzrastu ni u jednom od tri sistema podele (Tabela 18). Po Wildmanovim kriterijumima, MHO žene su imale značajno manji BMI, obim struka, sistolni i dijastolni krvni pritisak, nivo triglicerida i statistički značajno veći RRNN. Po IDF kriterijumima, MHO žene su imale značajno manji obim struka, sistolni i dijastolni krvni pritisak, trigliceride, a značajno više vrednosti HDL holesterola, pNN50 i TP. Po HOMA kriterijumu, MHO žene su imale značajno manju telesnu masu, nivo serumskih triglicerida, insulin i HOMA indeks insulinske rezistencije.

Iako su MHO žene imale više vrednosti HRV parametara (SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF), koristeći sva tri kriterijuma podele, samo vrednosti RRNN u podeli po Wildmanu ($p=0,045$), a pNN50 ($p=0,036$) i lnTP ($p=0,03$) u IDF podeli su bile statistički značajno više u MHO grupama (Tabela 21).

S obzirom da su se ispitivane premenopauzalne MHO i MUO žene razlikovale u antropometrijskim i metaboličkim parametrima, sproveli smo multiplu linearnu regresionu analizu

da bi smo isključili sve potencijalne faktore koje bi mogle uticati na rezultate razlika u HRV merama. Nakon prilagođavanja podataka za sistolni i dijastolni krvni pritisak (model 1, Tabela 22), razlika u RRNN je izgubljena, i ostaje takva nakon daljih prilagođavanja za nivo triglicerida (model 2, Tabela 22) i za BMI i obim struka (model 3, Tabela 22) u podeli po Wildmanu. Sistolni krvni pritisak imponuje kao najznačajniji faktor koji uslovljava gubitak razlika u RRNN između MHO i MUO žena.

Na Grafikonima 1. i 2. predstavljena je razlika odnosa RRNN i LF/HF spram sistolnog krvnog pritiska kod MHO i MUO premenopauzalnih žena, gde su očigledne razlike u disperziji posmatranih parametara.

Za IDF podelu, nakon prilagođavanja podataka za sistolni i dijastolni krvni pritisak (model 1, Tabela 23), dalje nakon prilagođavanja za serumske trigliceride i HDL holesterol (model 2, Tabela 23), i obim struka (model 3, Tabela 23), nije bilo statistički značajne razlike u pNN50 i lnTP. Ovde, sudeći po parcijalnim deljenim varijansama, dijastolni krvni pritisak pokazuje najveći uticaj na gubitak razlika u navedenim HRV merama.

Kada se kao kriterijum koristi HOMA indeks, nakon prilagođavanja za nivo insulin (model 1, Tabela 24) postoji značajna razlika između MHO i MUO žena u RRNN ($p=0,037$, parcijalna deljena varijansa 10,6%). Nakon daljeg prilagođavanja za trigliceride (model 2, Tabela 22), i telesnu masu (model 3, Tabela 24), RRNN razlike su ostale značajne. Druge HRV mere nisu se statistički značajno razlikovale nakon prilagođavanja za nabrojane faktore.

Tabela 18. Deskriptivna statistika ispitivanih varijabli u grupi premenopauzalnih žena
(metabolički profil definisan prema Wildmanovim kriterijumima)

	MHO		MUO	
	X	SD	X	SD
Uzrast (godine)	35,16	8,38	36,00	9,38
TM (kg)	91,78	15,28	98,47	13,90
TV (cm)	164,82	7,29	162,71	8,02
BMI (kg/m ²)	33,53	3,6	37,28	4,23
SAD (cm)	17,74	2,04	18,44	3,28
OS (cm)	94,50	8,56	103,56	8,22
FAT (%)	46,03	3,59	47,24	4,03
TA sist (mmHg)	114,40	15,37	138,53	19,10
TA dijast (mmHg)	74,00	11,27	90,00	14,79
UK hol (mmol/L)	5,21	1,23	5,52	1,12
TG (mmol/L)	1,18	0,43	2,13	1,18
HDL-hol (mmol/L)	1,52	0,32	1,38	0,25
LDL-hol (mmol/L)	3,23	1,06	3,17	0,85
Glik (mmol/L)	5,08	0,56	5,35	0,70
Ins (mIU/L)	9,45	3,94	10,79	4,22
CRP (mg/L)	4,79	3,15	4,18	3,34
HOMA	2,13	0,89	2,58	1,16
RRNN(ms)	843,88	91,79	788,00	75,90
SDNN(ms)	49,32	18,24	41,71	20,04
RMSSD(ms)	41,28	21,80	32,00	21,02
pNN50(%)	19,77	17,14	12,02	15,70
LF(ms ²)	835,20	675,87	725,84	626,37
HF(ms ²)	832,32	714,47	579,62	685,11
LF/HF	1,39	0,94	1,37	0,91
TP (ms ²)	2931,48	2003,70	2359,29	1928,93
LF norm(nu)	53,07	14,78	56,43	13,43
HF norm(nu)	46,93	14,78	43,57	13,43

Tabela 19. Deskriptivna statistika ispitivanih varijabli u grupi premenopauzalnih žena
(metabolički profil definisan prema IDF kriterijumima)

	MHO		MUO	
	X	SD	X	SD
Uzrast (godine)	35,56	8,16	35,40	9,88
TM (kg)	92,33	15,43	98,38	13,64
TV (cm)	163,96	7,68	163,97	7,64
BMI (kg/m ²)	34,11	3,89	36,73	4,48
SAD (cm)	17,67	2,01	18,67	3,40
OS (cm)	95,09	8,68	103,71	8,43
FAT (%)	46,01	3,58	47,43	4,06
TA sist (mmHg)	115,93	16,06	139,00	19,93
TA dijast (mmHg)	76,11	13,11	88,33	15,20
UK hol (mmol/L)	5,18	1,21	5,61	1,10
TG (mmol/L)	1,17	0,42	2,26	1,19
HDL-hol (mmol/L)	1,54	0,32	1,32	0,21
LDL-hol (mmol/L)	3,17	1,05	3,27	0,84
Glik (mmol/L)	5,09	0,55	5,37	0,74
Ins (mIU/L)	9,43	4,37	11,01	3,32
CRP (mg/L)	4,45	2,99	4,65	3,71
HOMA	2,12	0,97	2,66	1,05
RRNN(ms)	840,41	92,11	786,80	74,46
SDNN(ms)	50,48	18,98	38,60	17,46
RMSSD(ms)	42,37	21,75	28,80	19,40
pNN50(%)	20,65	17,17	9,39	13,92
LF(ms ²)	874,93	680,78	639,75	584,21
HF(ms ²)	875,04	709,70	469,03	639,32
LF/HF	1,35	0,91	1,44	0,95
TP (ms ²)	3085,48	2109,95	2005,80	1516,85
LF norm(nu)	52,57	14,25	57,77	13,88
HF norm(nu)	47,43	14,25	42,23	13,88

Tabela 20. Deskriptivna statistika ispitivanih varijabli u grupi premenopauzalnih žena
(metabolički profil definisan prema HOMA kriterijumu)

	MHO		MUO	
	X	SD	X	SD
Uzrast (godine)	32,17	8,84	36,83	8,42
TM (kg)	86,26	12,65	97,78	14,68
TV (cm)	160,38	6,67	165,40	7,53
BMI (kg/m ²)	33,51	3,93	35,66	4,27
SAD (cm)	16,87	1,82	18,48	2,74
OS (cm)	93,88	9,59	99,89	9,00
FAT (%)	46,12	3,94	46,68	3,76
TA sist (mmHg)	120,42	10,33	125,67	23,48
TA dijast (mmHg)	77,08	13,39	81,83	15,51
UK hol (mmol/L)	5,20	1,19	5,38	1,19
TG (mmol/L)	1,13	0,45	1,74	1,03
HDL-hol (mmol/L)	1,55	0,23	1,43	0,32
LDL-hol (mmol/L)	3,20	1,08	3,21	0,94
Glik (mmol/L)	5,01	0,57	5,26	0,64
Ins (mIU/L)	5,23	1,57	11,90	3,04
CRP (mg/L)	5,34	2,79	4,20	3,34
HOMA	1,15	0,33	2,78	0,81
RRNN(ms)	795,58	105,33	831,53	81,54
SDNN(ms)	49,83	16,39	44,80	20,19
RMSSD(ms)	40,67	19,07	36,27	22,88
pNN50(%)	20,97	18,20	14,90	16,23
LF(ms ²)	917,50	443,12	740,31	717,58
HF(ms ²)	868,03	684,63	674,84	717,55
LF/HF	1,65	1,19	1,28	0,78
TP (ms ²)	3086,33	1833,71	2545,30	2031,69
LF norm(nu)	56,14	16,10	53,74	13,57
HF norm(nu)	43,86	16,10	46,26	13,57

Tabela 21. Analiza razlika između ispitivanih MHO i MUO grupa premenopauzalnih žena

	Wildman			IDF			HOMA		
	t	p	η^2	T	p	η^2	T	p	η^2
Uzrast	-0,304	0,763	0,002	0,055	0,957	0,000	-1,601	0,117	0,060
TM	-1,443	0,157	0,049	-1,267	0,212	0,039	-2,385	0,022	0,124
TV	0,886	0,381	0,019	-0,002	0,999	0,000	-2,015	0,051	0,092
BMI	-3,093	0,004	0,193	-1,977	0,055	0,089	-1,509	0,139	0,054
SAD	-0,859	0,395	0,018	-1,206	0,235	0,035	-1,869	0,069	0,080
OS	-3,422	0,001	0,226	-3,112	0,003	0,195	-1,920	0,062	0,084
FAT	-1,015	0,316	0,025	-1,167	0,250	0,033	-0,424	0,674	0,004
TA sist	-4,526	0,000	0,339	-4,092	0,000	0,295	-1,006	0,321	0,014
TA dijast	-3,977	0,000	0,283	-2,736	0,009	0,158	-0,930	0,358	0,021
UK hol	-0,835	0,409	0,017	-1,147	0,258	0,032	-0,451	0,655	0,005
TG	-3,203	0,005	0,257	-3,432	0,003	0,320	-2,711	0,010	0,087
HDL hol	1,480	0,147	0,052	2,344	0,024	0,121	1,174	0,247	0,033
LDL hol	0,167	0,868	0,001	-0,298	0,767	0,002	-0,009	0,993	0,000
Glik	-1,414	0,165	0,048	-1,385	0,174	0,046	-1,184	0,243	0,034
Ins	-1,047	0,301	0,027	-1,221	0,229	0,036	-9,327	0,000	0,565
CRP	0,511	0,614	0,010	-0,158	0,875	0,001	0,853	0,401	0,026
HOMA	-1,430	0,160	0,049	-1,691	0,099	0,067	-9,245	0,000	0,530
RRNN	2,072	0,045	0,097	1,928	0,061	0,085	-1,062	0,304	0,034
SDNN	1,276	0,209	0,039	1,999	0,052	0,091	0,767	0,448	0,014
RMSSD	1,374	0,177	0,045	2,011	0,051	0,092	0,588	0,560	0,009
pNN50	1,488	0,145	0,052	2,171	0,036	0,105	1,058	0,296	0,027
LF	0,530	0,599	0,007	1,126	0,267	0,031	0,794	0,432	0,016
HF	1,144	0,260	0,032	1,838	0,073	0,078	0,798	0,429	0,016
LF/HF	0,096	0,924	0,000	-0,273	0,786	0,002	1,200	0,237	0,035
TP	1,574	0,123	0,058	2,246	0,030	0,112	1,259	0,215	0,038
LF	-0,750	0,457	0,014	-1,142	0,260	0,032	0,491	0,626	0,006
HF	0,750	0,457	0,014	1,142	0,260	0,032	-0,491	0,626	0,006

Tabela 22a. Multipla linearna regresija efekata sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, obima struka i BMI na razlike u HRV (RRNN i SDNN) između MHO i MUO žena (metabolički profil definisan prema Wildmanovim kriterijumima)

Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Parc.delj.var.	R	Korigovano R ²		
RRNN	model 1	MHO/MUO	-10,356	31,987	0,748	0,003	0,472	0,161	
		TA sist	-1,891	1,025	0,073	0,082			
		TA dijast	0,007	1,358	0,996	0,000			
	model 2	MHO/MUO	-24,275	33,413	0,472	0,014	0,507	0,177	
		TA sist	-2,095	1,027	0,049	0,101			
		TA dijast	-0,084	1,347	0,951	0,000			
		TG	21,251	16,188	0,197	0,044			
	model 3	MHO/MUO	-26,273	34,628	0,453	0,016	0,526	0,153	
		TA sis	-2,250	1,055	0,040	0,115			
		TA dijast	-0,379	1,413	0,790	0,002			
		TG	18,053	17,254	0,303	0,030			
		BMI	3,947	4,819	0,418	0,019			
		OS	-0,143	2,092	0,946	0,000			
	SDNN	model 1	MHO/MUO	-2,917	7,476	0,699	0,004	0,277	0,004
			TA sist	0,001	0,239	0,996	0,000		
TA dijast			-0,295	0,317	0,358	0,022			
model 2		MHO/MUO	-0,418	7,884	0,958	0,000	0,318	0,004	
		TA sist	0,038	0,242	0,877	0,001			
		TA dijast	-0,279	0,318	0,386	0,020			
		TG	-3,816	3,820	0,324	0,026			
model 3		MHO/MUO	1,147	8,123	0,889	0,001	0,368	-0,013	
		TA sist	0,037	0,247	0,881	0,001			
		TA dijast	-0,358	0,331	0,287	0,032			
		TG	-3,046	4,047	0,457	0,016			
		BMI	1,066	1,130	0,352	0,025			
		OS	-0,554	0,491	0,267	0,035			

Tabela 22b. Multipla linearna regresija efekata sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, obima struka i BMI na razlike u HRV (RMSSD i pNN50) između MHO i MUO žena (metabolički profil definisan prema Wildmanovim kriterijumima)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Parc.delj.var.	R	Korigovano R ²	
RMSSD	model 1	MHO/MUO	-3,958	8,490	0,644	0,006	0,278	0,004	
		TA sist	-0,043	0,272	0,875	0,001			
		TA dijast	-0,268	0,360	0,463	0,014			
	model 2	MHO/MUO	-2,643	9,048	0,772	0,002	0,287	-0,017	
		TA sist	-0,024	0,278	0,932	0,000			
		TA dijast	-0,259	0,365	0,482	0,013			
		TG	-2,007	4,383	0,650	0,006			
	model 3	MHO/MUO	-0,852	9,310	0,928	0,000	0,346	-0,031	
		TA sist	-0,027	0,284	0,925	0,000			
		TA dijast	-0,356	0,380	0,355	0,025			
		TG	-1,162	4,639	0,804	0,002			
		BMI	1,305	1,296	0,321	0,028			
		OS	-0,648	0,562	0,257	0,036			
	pNN50	model 1	MHO/MUO	-3,867	6,571	0,560	0,009	0,280	0,006
			TA sist	-0,060	0,210	0,778	0,002		
TA dijast			-0,153	0,279	0,587	0,008			
model 2		MHO/MUO	-2,975	7,007	0,674	0,005	0,287	0,-0,017	
		TA sist	-0,047	0,215	0,830	0,001			
		TA dijast	-0,147	0,282	0,606	0,007			
		TG	-1,363	3,395	0,690	0,004			
model 3		MHO/MUO	-1,610	7,191	0,824	0,001	0,352	-0,026	
		TA sist	-0,053	0,219	0,811	0,002			
		TA dijast	-0,231	0,293	0,436	0,017			
		TG	-0,776	3,583	0,830	0,001			
		BMI	1,129	1,001	0,267	0,035			
		OS	-0,515	0,434	0,244	0,039			

Tabela 22c. Multipla linearna regresija efekata sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, obima struka i BMI na razlike u HRV (LF i HF) između MHO i MUO žena (metabolički profil definisan prema Wildmanovim kriterijumima)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Parc.delj.var.	R	Korigovano R ²
LF	model 1	MHO/MUO	39,723	255,120	0,877	0,001	0,268	-0,002
		TA sist	4,715	8,172	0,567	0,009		
		TA dijast	-16,429	10,831	0,138	0,057		
	model 2	MHO/MUO	196,901	260,190	0,454	0,015	0,393	0,063
		TA sist	7,018	7,996	0,386	0,020		
		TA dijast	-15,405	10,489	0,150	0,055		
		TG	-239,979	126,058	0,065	0,089		
	model 3	MHO/MUO	320,348	253,558	0,215	0,044	0,522	0,148
		TA sist	8,596	7,725	0,273	0,034		
		TA dijast	-17,561	10,346	0,099	0,076		
		TG	-156,349	126,340	0,224	0,042		
		BMI	29,120	35,289	0,415	0,019		
OS		-34,882	15,319	0,029	0,129			
HF	model 1	MHO/MUO	-211,777	282,260	0,458	0,015	0,182	-0,043
		TA sist	-0,713	9,042	0,938	0,000		
		TA dijast	-1,483	11,983	0,902	0,000		
	model 2	MHO/MUO	-167,808	300,777	0,580	0,008	0,197	-0,065
		TA sist	-0,069	9,243	0,994	0,000		
		TA dijast	-1,196	12,125	0,922	0,000		
		TG	-67,131	145,722	0,648	0,006		
	model 3	MHO/MUO	-121,946	308,322	0,695	0,004	0,291	-0,072
		TA sist	-0,760	9,394	0,936	0,000		
		TA dijast	-5,261	12,581	0,678	0,005		
		TG	-54,277	153,627	0,726	0,004		
		BMI	54,448	42,911	0,213	0,044		
		OS	-19,950	18,627	0,292	0,032		

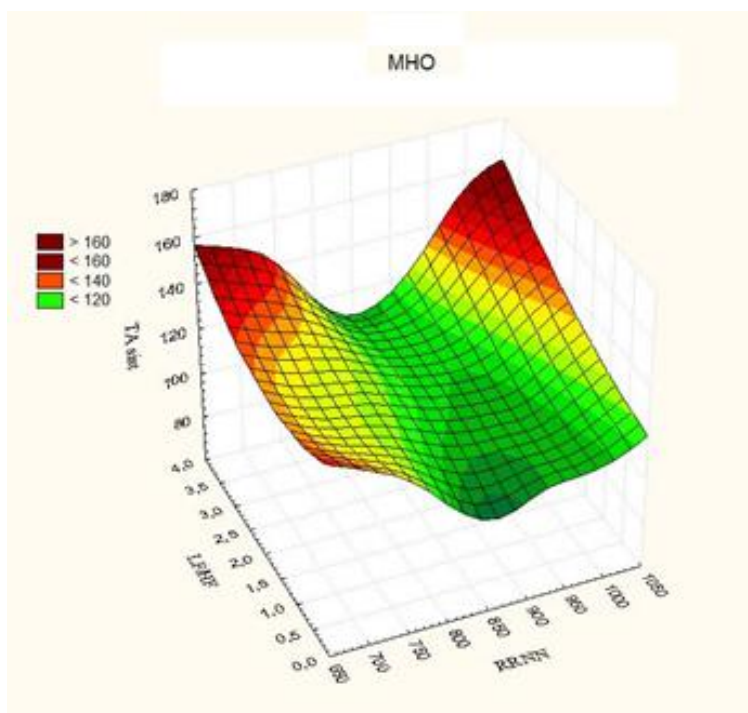
Tabela 22d. Multipla linearna regresija efekata sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, obima struka i BMI na razlike u HRV (LF/HF i lnTP) između MHO i MUO žena (metabolički profil definisan prema Wildmanovim kriterijumima)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Parc.delj.var.	R	Korig. R ²
LF/HF	model 1	MHO/MUO	-0,218	0,357	0,545	0,010	0,290	0,012
		TA sist	0,021	0,011	0,071	0,083		
		TA dijast	-0,020	0,015	0,191	0,045		
	model 2	MHO/MUO	0,014	0,362	0,970	0,000	0,418	0,085
		TA sist	0,025	0,011	0,033	0,117		
		TA dijast	-0,019	0,015	0,209	0,042		
		TG	-0,353	0,175	0,051	0,099		
	model 3	MHO/MUO	0,052	0,374	0,890	0,001	0,446	0,062
		TA sist	0,026	0,011	0,026	0,134		
		TA dijast	-0,016	0,015	0,308	0,030		
		TG	-0,308	0,187	0,108	0,072		
		BMI	-0,038	0,052	0,472	0,015		
OS		-0,003	0,023	0,882	0,001			
lnTP	model 1	MHO/MUO	-0,106	0,309	0,734	0,003	0,372	0,138
		TA sist	0,000	0,010	0,993	0,000		
		TA dijast	-0,018	0,013	0,169	0,049		
	model 2	MHO/MUO	0,008	0,325	0,980	0,000	0,407	0,166
		TA sist	0,002	0,010	0,861	0,001		
		TA dijast	-0,018	0,013	0,186	0,047		
		TG	-0,174	0,157	0,277	0,032		
	model 3	MHO/MUO	0,048	0,336	0,886	0,001	0,437	0,191
		TA sist	0,001	0,010	0,907	0,000		
		TA dijast	-0,021	0,014	0,133	0,063		
		TG	-0,162	0,168	0,341	0,026		
		BMI	0,046	0,047	0,331	0,027		
		OS	-0,017	0,020	0,401	0,020		

Tabela 22e. Multipla linearna regresija efekata sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, obima struka i BMI na razlike u HRV (LFnorm i HFnorm) između MHO i MUO žena (metabolički profil definisan prema Wildmanovim kriterijumima)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Parc.delj.var.	R	Korig. R ²
LFnorm	model 1	MHO/MUO	1,364	5,605	0,809	0,002	0,236	-0,019
		TA sist	0,232	0,180	0,204	0,042		
		TA dijast	-0,225	0,238	0,350	0,023		
	model 2	MHO/MUO	5,728	5,546	0,308	0,028	0,436	0,103
		TA sist	0,296	0,170	0,091	0,075		
		TA dijast	-0,197	0,224	0,384	0,021		
		TG	-6,662	2,687	0,018	0,142		
	model 3	MHO/MUO	7,584	5,577	0,183	0,050	0,508	0,131
		TA sist	0,338	0,170	0,054	0,102		
		TA dijast	-0,182	0,228	0,430	0,018		
		TG	-5,139	2,779	0,073	0,089		
		BMI	-0,200	0,776	0,798	0,002		
OS		-0,422	0,337	0,218	0,043			
HFnorm	model 1	MHO/MUO	-1,364	5,605	0,809	0,002	0,236	-0,019
		TA sist	-0,232	0,180	0,204	0,042		
		TA dijast	0,225	0,238	0,350	0,023		
	model 2	MHO/MUO	-5,728	5,546	0,308	0,028	0,436	0,103
		TA sist	-0,296	0,170	0,091	0,075		
		TA dijast	0,197	0,224	0,384	0,021		
		TG	6,662	2,687	0,018	0,142		
	model 3	MHO/MUO	-7,584	5,577	0,183	0,050	0,508	0,131
		TA sist	-0,338	0,170	0,054	0,102		
		TA dijast	0,182	0,228	0,430	0,018		
		TG	5,139	2,779	0,073	0,089		
		BMI	0,200	0,776	0,798	0,002		
OS		0,422	0,337	0,218	0,043			

Grafikon 1. 3D surface plot dijagram sistolnog krvnog pritiska sa RRNN i LF/HF kod premenopauzalnih MHO žena, podeljenih po Wildmanovim kriterijumima



Grafikon 2. 3D surface plot dijagram sistolnog krvnog pritiska sa RRNN i LF/HF kod premenopauzalnih MUO žena, podeljenih po Wildmanovim kriterijumima

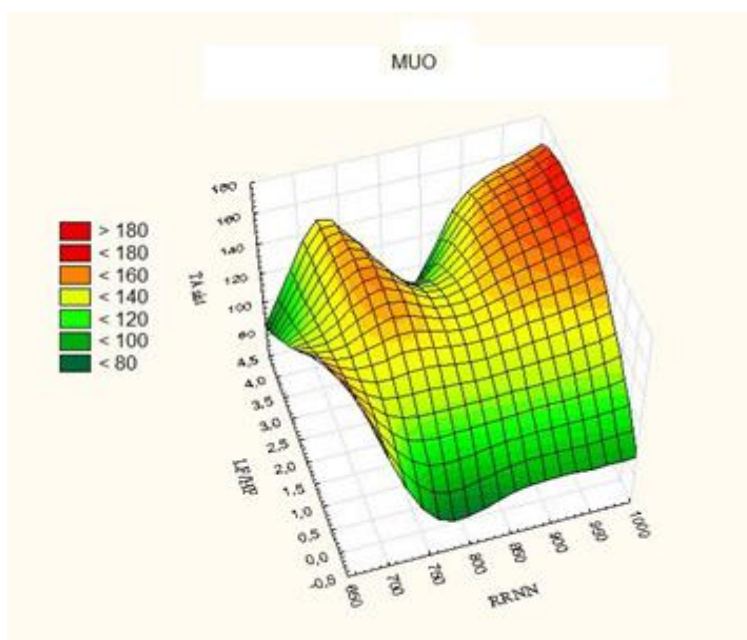


Tabela 23a. Multipla linearna regresiona analiza efekata sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, HDL holesterola i obima struka na razlike u HRV merama (RRNN i SDNN) između MHO i MUO premenopauzalnih žena (metabolički profil definisan prema IDF kriterijumima)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Variance	R	Korig. R ²
RRNN	model 1	MHO/MUO	-9,588	31,350	0,761	0,002	0,472	0,161
		TA sist	-1,865	1,063	0,087	0,075		
		TA dijast	-0,081	1,341	0,952	0,000		
	model 2	MHO/MUO	-15,606	33,025	0,639	0,006	0,597	0,267
		TA sist	-1,737	1,001	0,091	0,077		
		TA dijast	-0,473	1,266	0,711	0,004		
		TG	26,554	16,063	0,107	0,071		
		HDL hol	97,763	42,656	0,028	0,127		
	model 3	MHO/MUO	-17,784	33,677	0,601	0,008	0,600	0,251
		TA sist	-1,801	1,021	0,086	0,082		
		TA dijast	-0,497	1,281	0,700	0,004		
		TG	24,115	16,987	0,165	0,054		
		HDL hol	97,326	43,124	0,030	0,127		
		OS	0,756	1,549	0,628	0,007		
	SDNN	model 1	MHO/MUO	-10,469	7,142	0,151	0,054	0,350
TA sist			0,115	,242	0,637	0,006		
TA dijast			-0,333	,306	0,282	0,030		
model 2		MHO/MUO	-7,900	8,208	0,342	0,025	0,368	0,015
		TA sist	0,137	,249	0,585	0,008		
		TA dijast	-0,320	,315	0,315	0,028		
		TG	-1,897	3,992	0,638	0,006		
		HDL hol	5,394	10,602	0,614	0,007		
model 3		MHO/MUO	-7,262	8,359	0,391	0,021	0,379	-0,003
		TA sist	0,156	,253	0,542	0,011		
		TA dijast	-0,313	,318	0,331	0,027		
		TG	-1,182	4,216	0,781	0,002		
		HDL hol	5,522	10,704	0,609	0,008		
		OS	-0,222	,385	0,568	0,009		

Tabela 23b. Multipla linearna regresiona analiza efekata sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, HDL holesterola i obima struka na razlike u HRV merama (RMSSD i pNN50) između MHO i MUO premenopauzalnih žena (metabolički profil definisan prema IDF kriterijumima)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Variance	R	Korig. R ²
RMSSD	model 1	MHO/MUO	-11,426	8,135	0,168	0,049	0,343	0,048
		TA sist	0,074	,276	0,791	0,002		
		TA dijast	-0,314	,348	0,372	0,021		
	model 2	MHO/MUO	-11,429	9,418	0,233	0,039	0,343	-0,005
		TA sist	0,074	,286	0,798	0,002		
		TA dijast	-0,314	,361	0,390	0,021		
		TG	-0,006	4,581	0,999	0,000		
		HDL hol	-0,044	12,165	0,997	0,000		
	model 3	MHO/MUO	-10,702	9,592	0,272	0,034	0,355	-0,024
		TA sist	0,095	,291	0,746	0,003		
		TA dijast	-0,306	,365	0,407	0,020		
		TG	0,807	4,838	0,868	0,001		
		HDL hol	0,102	12,283	0,993	0,000		
		OS	-0,252	,441	0,571	0,009		
	pNN50	model 1	MHO/MUO	-9,636	6,277	0,133	0,058	0,352
TA sist			0,033	,213	0,876	0,001		
TA dijast			-0,196	,269	0,470	0,014		
model 2		MHO/MUO	-10,203	7,260	0,168	0,052	0,355	0,004
		TA sist	0,027	,220	0,904	0,000		
		TA dijast	-0,195	,278	0,488	0,013		
		TG	0,196	3,531	0,956	0,000		
		HDL hol	-2,304	9,377	0,807	0,002		
model 3		MHO/MUO	-9,689	7,399	0,199	0,047	0,364	-0,016
		TA sist	0,042	,224	0,853	0,001		
		TA dijast	-0,189	,281	0,505	0,013		
		TG	0,773	3,732	0,837	0,001		
		HDL hol	-2,201	9,475	0,818	0,002		
		OS	-0,179	,340	0,603	0,008		

Tabela 23c. Multipla linearna regresiona analiza efekata sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, HDL holesterola i obima struka na razlike u HRV merama (LF i HF) između MHO i MUO premenopauzalnih žena (metabolički profil definisan prema IDF kriterijumima)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Variance	R	Korig. R ²
LF	model 1	MHO/MUO	-221,485	247,490	0,376	0,021	0,300	0,018
		TA sist	8,167	8,391	0,337	0,024		
		TA dijast	-16,539	10,589	0,127	0,060		
	model 2	MHO/MUO	-32,087	277,801	0,909	0,000	0,380	0,026
		TA sist	9,324	8,424	0,276	0,033		
		TA dijast	-14,670	10,652	0,177	0,050		
		TG	-196,061	135,122	0,155	0,055		
		HDL hol	117,084	358,814	0,746	0,003		
	model 3	MHO/MUO	38,541	269,588	0,887	0,001	0,480	0,099
		TA sist	11,393	8,170	0,172	0,053		
		TA dijast	-13,874	10,254	0,185	0,050		
		TG	-116,990	135,984	0,395	0,021		
		HDL hol	131,254	345,211	0,706	0,004		
		OS	-24,521	12,401	0,056	0,100		
	HF	model 1	MHO/MUO	-431,726	269,697	0,118	0,063	0,284
TA sist			3,067	9,144	0,739	0,003		
TA dijast			-3,685	11,539	0,751	0,003		
model 2		MHO/MUO	-424,075	312,178	0,183	0,049	0,285	-0,046
		TA sist	3,167	9,466	0,740	0,003		
		TA dijast	-3,719	11,970	0,758	0,003		
		TG	-1,262	151,843	0,993	0,000		
		HDL hol	37,973	403,216	0,925	0,000		
model 3		MHO/MUO	-411,171	318,997	0,206	0,045	0,289	-0,074
		TA sist	3,545	9,667	0,716	0,004		
		TA dijast	-3,573	12,133	0,770	0,002		
		TG	13,185	160,907	0,935	0,000		
		HDL hol	40,562	408,480	0,921	0,000		
		OS	-4,480	14,674	0,762	0,003		

Tabela 23d. Multipla linearna regresiona analiza efekata sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, HDL holesterola i obima struka na razlike u HRV merama (LF/HF i lnTP) između MHO i MUO premenopauzalnih žena (metabolički profil definisan prema IDF kriterijumima)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Variance	R	Korig. R ²
LF/HF	model 1	MHO/MUO	-0,132	,351	0,709	0,004	0,280	0,005
		TA sist	0,021	,012	0,088	0,075		
		TA dijast	-0,022	,015	0,153	0,053		
	model 2	MHO/MUO	0,189	,382	0,625	0,007	0,428	0,070
		TA sist	0,022	,012	0,063	0,093		
		TA dijast	-0,018	,015	0,237	0,039		
		TG	-0,399	,186	0,038	0,114		
		HDL hol	-0,140	,493	0,779	0,002		
	model 3	MHO/MUO	0,229	,387	0,558	0,010	0,445	0,060
		TA sist	0,023	,012	0,054	0,102		
		TA dijast	-0,017	,015	0,252	0,037		
		TG	-0,354	,195	0,079	0,086		
		HDL hol	-0,132	,496	0,792	0,002		
		OS	-0,014	,018	0,433	0,018		
	lnTP	model 1	MHO/MUO	-0,438	,295	0,146	0,055	0,428
TA sist			0,005	,010	0,617	0,007		
TA dijast			-0,020	,013	0,123	0,061		
model 2		MHO/MUO	-0,293	,336	0,388	0,021	0,458	0,100
		TA sist	0,006	,010	0,532	0,011		
		TA dijast	-0,019	,013	0,139	0,060		
		TG	-0,087	,163	0,597	0,008		
		HDL hol	0,401	,434	0,361	0,023		
model 3		MHO/MUO	-0,285	,343	0,413	0,019	0,459	0,075
		TA sist	0,007	,010	0,525	0,012		
		TA dijast	-0,019	,013	0,147	0,059		
		TG	-0,077	,173	0,658	0,006		
		HDL hol	0,403	,440	0,366	0,023		
		OS	-0,003	,016	0,847	0,001		

Tabela 23e. Multipla linearna regresiona analiza efekata sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, HDL holesterola i obima struka na razlike u HRV merama (LFnorm i HFnorm) između MHO i MUO premenopauzalnih žena (metabolički profil definisan prema IDF kriterijumima)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Variance	R	Korig. R ²
LFnorm	model 1	MHO/MUO	3,061	5,474	0,579	0,008	0,249	-0,012
		TA sist	0,204	,186	0,279	0,031		
		TA dijast	-0,211	,234	0,374	0,021		
	model 2	MHO/MUO	9,428	5,722	0,108	0,070	0,485	0,129
		TA sist	0,232	,174	0,190	0,047		
		TA dijast	-0,126	,219	0,570	0,009		
		TG	-7,932	2,783	0,007	0,184		
		HDL hol	-2,759	7,391	0,711	0,004		
	model 3	MHO/MUO	10,778	5,596	0,062	0,096	0,549	0,182
		TA sist	0,272	,170	0,118	0,068		
		TA dijast	-0,111	,213	0,606	0,008		
		TG	-6,420	2,823	0,029	0,129		
		HDL hol	-2,489	7,166	0,730	0,003		
		OS	-0,469	,257	0,077	0,087		
	HFnorm	model 1	MHO/MUO	-3,061	5,474	0,579	0,008	0,249
TA sist			-0,204	,186	0,279	0,031		
TA dijast			0,211	,234	0,374	0,021		
model 2		MHO/MUO	-9,428	5,722	0,108	0,070	0,485	0,129
		TA sist	-0,232	,174	0,190	0,047		
		TA dijast	0,126	,219	0,570	0,009		
		TG	7,932	2,783	0,007	0,184		
		HDL hol	2,759	7,391	0,711	0,004		
model 3		MHO/MUO	-10,778	5,596	0,062	0,096	0,549	0,182
		TA sist	-0,272	,170	0,118	0,068		
		TA dijast	0,111	,213	0,606	0,008		
		TG	6,420	2,823	0,029	0,129		
		HDL hol	2,489	7,166	0,730	0,003		
		OS	0,469	,257	0,077	0,087		

Tabela 24a. Multipla linearna regresiona analiza efekata nivoa insulina, triglicerida i telesne mase na razlike u HRV merama (RRNN, SDNN) između MHO i MUO premenopauzalnih žena (metabolički profil definisan prema HOMA kriterijumu)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Parc. deljena var.	R	Korig. R ²
RRNN	model 1	MHO/MUO	96,262	44,695	0,037	0,106	0,328	0,062
		Ins	-9,042	5,034	0,080	0,076		
	model 2	MHO/MUO	96,071	45,180	0,040	0,106	0,334	0,042
		Ins	-8,419	5,307	0,121	0,062		
		TG	-6,585	15,907	0,681	0,004		
	model 3	MHO/MUO	95,783	45,828	0,044	0,106	0,335	0,016
		Ins	-8,568	5,493	0,127	0,062		
		TG	-7,144	16,667	0,671	0,005		
		TM	0,140	1,063	0,896	0,000		
SDNN	model 1	MHO/MUO	-5,665	10,074	0,577	0,008	0,121	-0,036
		Ins	0,095	1,135	0,934	0,000		
	model 2	MHO/MUO	-5,828	9,869	0,558	0,009	0,281	0,006
		Ins	0,629	1,159	0,591	0,008		
		TG	-5,648	3,475	0,112	0,065		
	model 3	MHO/MUO	-5,787	10,012	0,567	0,009	0,281	-0,021
		Ins	0,650	1,200	0,591	0,008		
		TG	-5,567	3,641	0,135	0,059		
		TM	-0,020	0,232	0,931	0,000		

Tabela 24b. Multipla linearna regresiona analiza efekata nivoa insulina, triglicerida i telesne mase na razlike u HRV merama (RMSSD, pNN50) između MHO i MUO premenopauzalnih žena (metabolički profil definisan prema HOMA kriterijumu)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Parc. deljena var	R	Korig. R ²
RMSSD	model 1	MHO/MUO	-1,377	11,460	0,905	0,000	0,108	-0,039
		Ins	-0,453	1,291	0,727	0,003		
	model 2	MHO/MUO	-1,505	11,432	0,896	0,000	0,205	-0,034
		Ins	-0,036	1,343	0,979	0,000		
		TG	-4,407	4,025	0,280	0,031		
	model 3	MHO/MUO	-1,674	11,584	0,886	0,001	0,211	-0,059
		Ins	-0,123	1,388	0,930	0,000		
		TG	-4,735	4,213	0,268	0,033		
		TM	0,082	0,269	0,762	0,003		
pNN50	model 1	MHO/MUO	-6,237	8,804	0,483	0,013	0,165	-0,023
		Ins	0,025	0,992	0,980	0,000		
	model 2	MHO/MUO	-6,332	8,790	0,476	0,013	0,235	-0,019
		Ins	0,336	1,032	0,747	0,003		
		TG	-3,293	3,095	0,294	0,029		
	model 3	MHO/MUO	-6,447	8,909	0,474	0,014	0,239	-0,045
		Ins	0,277	1,068	0,797	0,002		
		TG	-3,516	3,240	0,285	0,031		
		TM	0,056	0,207	0,789	0,002		

Tabela 24c. Multipla linearna regresiona analiza efekata nivoa insulina, triglicerida i telesne mase na razlike u HRV merama (LF, HF) između MHO i MUO premenopauzalnih žena (metabolički profil definisan prema HOMA kriterijumu)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Parc. deljena var.	R	Korig. R ²
LF	model 1	MHO/MUO	-178,556	342,651	0,605	0,007	0,125	-0,035
		Ins	0,204	38,596	0,996	0,000		
	model 2	MHO/MUO	-185,167	330,812	0,579	0,008	0,326	0,035
		Ins	21,804	38,855	0,578	0,008		
		TG	-228,411	116,474	0,057	0,092		
	model 3	MHO/MUO	-176,266	334,240	0,601	0,007	0,337	0,018
		Ins	26,373	40,062	0,514	0,012		
		TG	-211,173	121,556	0,091	0,075		
		TM	-4,316	7,754	0,581	0,008		
HF	model 1	MHO/MUO	-66,153	370,471	0,859	0,001	0,145	-0,029
		Ins	-19,046	41,730	0,651	0,005		
	model 2	MHO/MUO	-68,856	372,859	0,854	0,001	0,184	-0,043
		Ins	-10,216	43,794	0,817	0,001		
		TG	-93,376	131,278	0,481	0,013		
	model 3	MHO/MUO	-83,175	375,084	0,826	0,001	0,224	-0,053
		Ins	-17,564	44,958	0,698	0,004		
		TG	-121,105	136,410	0,380	0,021		
		TM	6,943	8,701	0,430	0,017		

Tabela 24d. Multipla linearna regresiona analiza efekata insulina, triglicerida i telesne mase na razlike u HRV merama (LF/HF i lnTP) između MHO i MUO premenopauzalnih žena (metabolički profil definisan prema HOMA kriterijumu)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Parc. deljena var.	R	Korig.R ²
LF/HF	model 1	MHO/MUO	-0,487	0,477	0,314	0,026	0,193	-0,012
		Ins	0,017	0,054	0,753	0,003		
	model 2	MHO/MUO	-0,493	0,473	0,304	0,028	0,278	0,005
		Ins	0,037	0,056	0,506	0,012		
		TG	-0,214	0,166	0,206	0,042		
	model 3	MHO/MUO	-0,505	0,478	0,297	0,029	0,291	-0,014
		Ins	0,031	0,057	0,591	0,008		
		TG	-0,238	0,174	0,179	0,048		
		TM	0,006	0,011	0,597	0,008		
lnTP	model 1	MHO/MUO	-0,414	0,426	0,337	0,024	0,198	-0,010
		Ins	0,010	0,048	0,841	0,001		
	model 2	MHO/MUO	-0,422	0,413	0,313	0,027	0,346	0,051
		Ins	0,035	0,048	0,470	0,014		
		TG	-0,272	0,145	0,069	0,084		
	model 3	MHO/MUO	-,0426	0,418	0,315	0,027	0,348	0,026
		Ins	0,033	0,050	0,512	0,012		
		TG	-0,280	0,152	0,074	0,084		
		TM	0,002	0,010	0,832	0,001		

Tabela 24e. Multipla linearna regresiona analiza efekata insulina, triglicerida i telesne mase na razlike u HRV merama (LFnorm i HFnorm) između MHO i MUO premenopauzalnih žena (metabolički profil definisan prema HOMA kriterijumu)

	Kriterijum	Modeli	B	SE(B)	p	Parc. deljena var.	R	Korig. R2	
LFnorm	model 1	HOMA	-5,664	7,467	0,453	0,015	0,121	-0,036	
		Ins	0,490	0,841	0,564	0,009			
	model 2	HOMA	-5,782	7,329	0,435	0,016	0,274	0,002	
		Ins	0,875	0,861	0,316	0,026			
		TG	-4,071	2,580	0,123	0,061			
	model 3	HOMA	-5,637	7,419	0,452	0,015	0,282	-0,020	
		Ins	0,949	0,889	0,293	0,030			
		TG	-3,792	2,698	0,168	0,051			
		TM	-0,070	0,172	0,687	0,004			
	HFnorm	model 1	HOMA	5,664	7,467	0,453	0,015	0,121	-0,036
			Ins	-0,490	0,841	0,564	0,009		
		model 2	HOMA	5,782	7,329	0,435	0,016	0,274	0,002
Ins			-0,875	0,861	0,316	0,026			
TG			4,071	2,580	0,123	0,061			
model 3		HOMA	5,637	7,419	0,452	0,015	0,282	-0,020	
		Ins	-0,949	0,889	0,293	0,030			
		TG	3,792	2,698	0,168	0,051			
		TM	0,070	0,172	0,687	0,004			

4.5. Uticaj mase i distribucije masne mase na varijabilnost srčane frekvencije

U narednim odeljcima predstavljen je uticaj regionalne masne mase na varijabilnost srčane frekvencije kroz mogućnost predviđanja HRV mera merama distribucije masne mase regiona gornjeg i donjeg ekstremiteta, trupa i centralne masne mase, odvojeno.

4.5.1. Povezanost pokazatelja regionalne distribucije masne mase sa pokazateljima varijabilnosti srčane frekvencije kod muškaraca

Za naredne analize korišćene su normalizovane mere varijabli koje nisu imale normalnu distribuciju, označene sa *ln*. Te varijable na uzorku muškaraca koje su korišćene u ovim analizama su: trigliceridi, HOMA, pNN50 i TP. Minimalne, maksimalne, srednje vrednosti i standardne devijacije korišćenih varijabli predstavljene su u Tabelama 25. i 26.

U Tabeli 27. prikazani su rezultati korelacija antropometrijskih i kardiometaboličkih varijabli sa HRV merama. Kao kontrolna varijabla služio je uzrast. Uzrast je značajno negativno korelirao sa SDNN, RMSSD, ln pNN50, LF, HF i ln TP. Masna masa i dijastolni krvni pritisak bili su negativno povezani sa RRNN, dok su naredne varijable pozitivno korelirale sa merom HF: telesna masa, obim grudnog koša, obim struka, WSR i visceralna masna masa. Obim struka je statistički značajno pozitivno korelirao sa merom LF, dok je visceralna masna masa pozitivno korelirala i sa SDNN i TP. Ostale varijable nisu ostvarile značajne korelacije ni sa jednom od HRV mera.

Tabela 25. Deskriptivna statistika uzrasta i antropometrijskih parametara posmatranih u analizama na uzorku muškaraca

Varijabla	Min	Max	X	SD
Uzrast (godine)	23	64	40,08	11,835
TV (cm)	168,50	194,00	180,10	6,507
TM (kg)	90,40	144,40	112,04	15,583
Nss (mm)	10,00	61,27	35,68	10,790
Ntric (mm)	8,60	45,87	23,39	9,416
Nppodl (mm)	5,40	38,60	14,20	7,207
Nbic (mm)	5,47	43,67	17,28	9,378
Nlpodl (mm)	4,20	19,60	8,67	3,758
Nabd (mm)	28,60	74,80	42,23	10,341
Nabd/Nss	,68	4,06	1,29	,564
Nnatk(mm)	15,13	62,40	34,02	13,264
Npotk (mm)	8,00	60,73	30,70	12,254
Onadl (cm)	29,50	41,00	35,35	2,728
Opodl (cm)	26,00	34,00	30,79	2,092
OGK (cm)	99,50	136,00	114,21	8,961
OS (cm)	99,00	137,00	111,58	9,304
OK (cm)	105,50	139,00	118,06	7,989
WHR	0,82	1,07	0,94	0,052
WSR	0,56	0,73	0,62	0,041
Onatk (cm)	50,00	71,60	58,10	4,882
Opotk (cm)	36,00	50,50	41,88	3,172
SAD (cm)	15,00	24,00	19,11	1,989
BMI (kg/m ²)	30,00	44,50	34,75	3,801
FAT (%)	27,00	52,00	34,85	5,143
VMM	12,00	21,00	16,39	2,546

Tabela 26. Deskriptivna statistika kardiometaboličkih i HRV varijabli posmatranih u analizama na uzorku muškaraca

Varijabla	Min	Max	X	SD
TA sist (mmHg)	100,00	170,00	129,31	16,740
TA dijast (mmHg)	50,00	110,00	82,64	12,913
UK hol (mmol/l)	3,00	8,60	5,07	1,181
TG (mmol/l)	0,57	4,83	1,94	,927
HOMA	0,54	13,90	3,25	2,407
RRNN (ms)	581,00	1194,00	844,06	148,971
SDNN (ms)	15,00	83,00	40,31	16,463
RMSSD (ms)	6,00	77,00	29,36	18,007
pNN50 (%)	0,00	47,30	10,95	14,504
LF (ms ²)	45,90	3450,00	751,48	772,417
HF (ms ²)	29,80	2161,00	489,78	542,516
LF/HF	0,39	7,95	2,26	1,566
TP (ms ²)	344,00	7252,00	2472,28	2043,715
LFnorm (nu)	28,20	88,80	63,27	14,865
HFnorm (nu)	11,20	71,80	36,73	14,865

Tabela 27a. Parcijalne (kontrolisane za uzrast) korelacije uzrasta, telesne visine, telesne mase i antropometrijskih pokazatelja masne mase gornjeg i donjeg ekstremiteta sa HRV merama kod muškaraca

Varijabla		RRNN	SDNN	RMSSD	ln pNN50	LF	HF	LF/HF	ln TP	LFnorm	HFnorm
Uzrast	r	0,157	-0,415	-0,370	-0,469	-0,373	-0,420	0,236	-0,409	0,161	-0,161
	p	0,361	0,012	0,026	0,004	0,025	0,011	0,166	0,013	0,348	0,348
TV	r	-0,158	0,144	0,122	-0,014	0,330	0,200	0,137	0,179	0,219	-0,219
	p	0,379	0,426	0,498	0,940	0,061	0,266	0,448	0,318	0,221	0,221
TM	r	-0,180	0,209	0,123	0,004	0,336	0,364	-0,007	0,226	0,060	-0,060
	p	0,317	0,242	0,495	0,984	0,056	0,037	0,970	0,205	0,741	0,741
BMI	r	-0,272	0,026	-0,034	-0,093	0,115	0,226	-0,061	-0,012	0,001	-0,001
	p	0,125	0,885	0,853	0,608	0,524	0,207	0,736	0,949	0,996	0,996
FAT	r	-0,451	-0,134	-0,185	-0,215	-0,081	0,049	-0,026	-0,129	0,095	-0,095
	p	0,008	0,456	0,303	0,229	0,656	0,785	0,884	0,475	0,598	0,598
Onadl	r	0,108	0,090	0,101	0,042	0,178	0,212	-0,040	0,064	-0,059	0,059
	p	0,548	0,619	0,576	0,818	0,321	0,237	0,823	0,724	0,744	0,744
Ntric	r	-0,028	0,074	0,047	-0,013	0,155	0,137	-0,180	0,023	-0,031	0,031
	p	0,878	0,681	0,796	0,941	0,388	0,447	0,317	0,898	0,863	0,863
Nbic	r	0,029	0,064	0,041	-0,014	0,098	0,160	-0,053	0,056	-0,039	0,039
	p	0,874	0,722	0,823	0,936	0,586	0,375	0,770	0,756	0,829	0,829
Opodl	r	0,117	-0,138	-0,073	-0,089	-0,113	0,028	-0,067	-0,139	-0,119	0,119
	p	0,518	0,445	0,685	0,621	0,531	0,878	0,710	0,441	0,510	0,510
Nppodl	r	-0,188	-0,188	-0,174	-0,227	-0,063	-0,014	-0,030	-0,139	0,061	-0,061
	p	0,295	0,295	0,332	0,205	0,729	0,938	0,869	0,442	0,734	0,734
Nlpodl	r	-0,148	-0,029	-0,094	-0,127	0,058	-0,048	0,090	0,085	0,234	-0,234
	p	0,410	0,874	0,603	0,482	0,749	0,792	0,617	0,638	0,191	0,191
Onatk	r	0,099	-0,208	-0,154	-0,172	-0,097	-0,160	-0,051	-0,173	0,041	-0,041
	p	0,585	0,245	0,393	0,340	0,593	0,374	0,777	0,335	0,822	0,822
Nnatk	r	-0,094	0,070	-0,005	-0,143	0,168	0,064	-0,059	0,082	0,132	-0,132
	p	0,602	0,698	0,978	0,427	0,351	0,722	0,746	0,650	0,464	0,464
Opodk	r	-0,071	-0,130	-0,056	-0,142	0,063	0,101	-0,035	-0,241	-0,036	0,036
	p	0,696	0,470	0,756	0,430	0,728	0,576	0,848	0,176	0,842	0,842
Npotk	r	-0,381	-0,217	-0,250	-0,343	0,028	-0,119	0,119	-0,160	0,241	-0,241
	p	0,029	0,224	0,160	0,051	0,878	0,509	0,510	0,374	0,177	0,177

Tabela 27b. Parcijalne (kontrolisane za uzrast) korelacije antropometrijskih pokazatelja masne mase trupa sa HRV merama na uzorku muškaraca

Varijabla		RRNN	SDNN	RMSSD	ln pNN50	LF	HF	LF/HF	ln TP	LFnorm	HFnorm
OGK	r	-0,082	0,280	0,224	0,150	0,323	0,451	-0,108	0,292	-0,069	0,069
	p	0,648	0,114	0,211	0,404	0,067	0,008	0,551	0,099	0,702	0,702
OS	r	-0,131	0,278	0,216	0,083	0,389	0,443	-0,064	0,183	-0,019	0,019
	p	0,468	0,117	0,228	0,647	0,025	0,010	0,724	0,309	0,915	0,915
OK	r	-0,105	0,187	0,102	-0,012	0,267	0,319	-0,079	0,179	0,032	-0,032
	p	0,561	0,297	0,574	0,945	0,133	0,070	0,661	0,319	0,860	0,860
Nabd	r	-0,074	0,153	0,149	0,095	0,185	0,298	-0,092	0,091	-0,082	0,082
	p	0,681	0,395	0,407	0,600	0,304	0,092	0,611	0,615	0,652	0,652
Nss	r	-0,129	0,065	-0,011	-0,071	0,061	0,132	-0,116	0,095	-0,065	0,065
	p	0,473	0,718	0,950	0,696	0,736	0,465	0,522	0,600	0,717	0,717
Nabd/Nss	r	-0,006	0,025	0,055	0,081	0,032	0,059	0,062	-0,024	0,071	-0,071
	p	0,972	0,889	0,762	0,655	0,861	0,745	0,731	0,894	0,694	0,694
WHR	r	-0,069	0,201	0,195	0,134	0,269	0,280	0,006	0,082	-0,043	0,043
	p	0,702	0,262	0,276	0,459	0,130	0,115	0,974	0,650	0,811	0,811
WSR	r	-0,059	0,271	0,207	0,116	0,297	0,432	-0,147	0,137	-0,141	0,141
	p	0,746	0,127	0,248	0,521	0,093	0,012	0,416	0,447	0,433	0,433
SAD	r	-0,080	-0,040	0,037	-0,031	0,127	0,046	-0,108	-0,022	-0,010	0,010
	p	0,656	0,827	0,838	0,865	0,482	0,800	0,548	0,904	0,956	0,956
VMM	r	0,157	0,436	0,264	0,281	0,299	0,439	-0,084	0,538	-0,128	0,128
	p	0,382	0,011	0,138	0,114	0,091	0,011	0,644	0,001	0,477	0,477

Tabela 27c. Parcijalne (kontrolisane za uzrast) korelacije kardiometaboličkih parametara sa

HRV merama na uzorku muškaraca

Varijabla		RRNN	SDNN	RMSSD	ln pNN50	LF	HF	LF/HF	ln TP	LFnorm	HFnorm
TA sist	r	-0,280	-0,053	-0,177	-0,251	-0,004	-0,029	-0,068	-0,058	0,167	-0,167
	p	0,114	0,769	0,326	0,158	0,984	0,874	0,709	0,746	0,352	0,352
TA dijast	r	-0,427	-0,051	-0,215	-0,226	-0,031	-0,082	0,171	-0,013	0,270	-0,270
	p	0,013	0,778	0,230	0,206	0,865	0,650	0,342	0,942	0,128	0,128
UK hol	r	0,054	-0,043	-0,025	0,058	0,016	-0,043	0,237	-0,080	0,072	-0,072
	p	0,765	0,812	0,889	0,746	0,929	0,811	0,184	0,657	0,690	0,690
lnTG	r	-0,125	-0,216	-0,114	-0,113	-0,102	-0,077	0,166	-0,301	0,056	-0,056
	p	0,489	0,227	0,526	0,532	0,574	0,672	0,357	0,088	0,758	0,758
lnHOMA	r	-0,147	-0,012	-0,015	-0,139	0,063	0,136	-0,239	-0,125	-0,084	0,084
	p	0,415	0,946	0,935	0,440	0,727	0,452	0,181	0,487	0,644	0,644

4.5.2. Predviđanje pokazatelja varijabilnosti srčane frekvencije pomoću antropometrijskih prediktora kod muškaraca

U Tabelama 28-34. multiplom regresionom analizom proveravana je mogućnost predviđanja HRV mera pomoću pokazatelja: distribucije masnog tkiva gornjih ekstremiteta, distribucije masnog tkiva donjih ekstremiteta, distribucije masnog tkiva trupa, kao i veličine abdominalne masne mase. Uzrast je uzet u obzir, pa je stoga uvršćen u prediktore u svakom modelu.

U Tabeli 28. prikazani su regresioni modeli čiji je cilj bio da ispituju prediktivnu moć pokazatelja distribucije masne mase gornjih ekstremiteta. Uzrast se pokazao kao značajan prediktor većine HRV mera (SDNN, RMSSD, lnPNN50, LF, HF i lnTP). Pored toga, zadnji nabor nadlaktice i prednji nabor podlaktice takođe su se pokazali kao statistički značajni prediktori, a jačina efekta je redom, 13% i 21%. U tabeli su označene vrednosti parametara (prednji nabor podlaktice, nabor nad tricepsom, obim nadlaktice i obim podlaktice) čija je prediktivna moć iznad 5% deljene varijanse, jer se može očekivati da bi ovi efekti bili jači ukoliko bi uzorak muškaraca bio brojniji. Prednji nabor podlaktice i nabor nad tricepsom nisu se pokazali kao značajni prediktori kada se uzmu u obzir različite varijable u predviđanju mere SDNN (Tabela 29).

Tabela 28a. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja distribucije masne mase gornjih ekstremiteta kod muškaraca

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
RRNN	Uzrast	2,147	2,435	0,385	0,027	0,395	-0,055
	Nbic	2,906	4,754	0,546	0,013		
	Ntric	4,509	6,154	0,470	0,019		
	Nppodl	-15,120	8,525	0,087	0,101		
	Nlpodl	6,084	10,518	0,568	0,012		
	Onadl	1,956	19,547	0,921	0,000		
	Opodl	15,300	23,119	0,514	0,015		
SDNN	Uzrast	-0,677	0,222	0,005	0,249	0,652	0,282
	Nbic	0,393	0,433	0,372	0,029		
	Ntric	1,148	0,561	0,050	0,130		
	Nppodl	-2,149	0,777	0,010	0,214		
	Nlpodl	-0,084	0,959	0,930	0,000		
	Onadl	1,666	1,782	0,358	0,030		
	Opodl	-2,183	2,108	0,309	0,037		
RMSSD	Uzrast	-0,628	0,267	0,026	0,165	0,552	0,131
	Nbic	0,340	0,522	0,520	0,015		
	Ntric	0,867	0,675	0,210	0,056		
	Nppodl	-1,852	0,935	0,058	0,123		
	Nlpodl	-0,189	1,154	0,871	0,001		
	Onadl	1,949	2,145	0,371	0,029		
	Opodl	-2,009	2,537	0,435	0,022		
lnpNN50	Uzrast	-0,060	0,019	0,004	0,264	0,602	0,204
	Nbic	0,022	0,037	0,547	0,013		
	Ntric	0,056	0,048	0,251	0,047		
	Nppodl	-0,128	0,066	0,062	0,119		
	Nlpodl	-0,016	0,081	0,847	0,001		
	Onadl	0,108	0,151	0,481	0,018		
	Opodl	-0,129	0,179	0,475	0,018		
LF	Uzrast	-26,155	10,958	0,024	0,169	0,604	0,205
	Nbic	5,800	21,393	0,788	0,003		
	Ntric	47,682	27,695	0,096	0,095		
	Nppodl	-71,986	38,366	0,071	0,112		
	Nlpodl	-11,965	47,334	0,802	0,002		
	Onadl	131,275	87,972	0,147	0,073		
	Opodl	-147,982	104,043	0,166	0,068		

Tabela 28b. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja distribucije masne mase gornjih ekstremiteta kod muškaraca

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
HF	Uzrast	-19,038	8,046	0,025	0,166	0,552	0,132
	Nbic	11,577	15,708	0,467	0,019		
	Ntric	18,316	20,336	0,375	0,028		
	Nppodl	-31,418	28,171	0,274	0,042		
	Nlpodl	-25,605	34,756	0,467	0,019		
	Onadl	71,739	64,595	0,276	0,042		
	Opodl	-76,433	76,395	0,326	0,035		
LF/HF	Uzrast	0,039	0,026	0,138	0,077	0,383	-0,067
	Nbic	-0,006	0,050	0,910	0,000		
	Ntric	-0,103	0,065	0,123	0,083		
	Nppodl	0,091	0,090	0,323	0,035		
	Nlpodl	0,061	0,111	0,590	0,010		
	Onadl	0,110	0,207	0,597	0,010		
	Opodl	-0,079	0,244	0,748	0,004		
lnTP	Uzrast	-0,033	0,013	0,017	0,188	0,557	0,137
	Nbic	0,015	0,025	0,553	0,013		
	Ntric	0,031	0,033	0,344	0,032		
	Nppodl	-0,082	0,045	0,081	0,105		
	Nlpodl	0,030	0,056	0,590	0,010		
	Onadl	0,082	0,103	0,435	0,022		
	Opodl	-0,092	0,122	0,459	0,020		
LFnorm	Uzrast	0,242	0,252	0,345	0,032	0,309	-0,130
	Nbic	-0,282	0,491	0,571	0,012		
	Ntric	-0,347	0,636	0,590	0,011		
	Nppodl	0,488	0,881	0,584	0,011		
	Nlpodl	1,059	1,086	0,338	0,033		
	Onadl	0,173	2,019	0,932	0,000		
	Opodl	-0,020	2,388	0,993	0,000		
HFnorm	Uzrast	-0,242	0,252	0,345	0,032	0,309	-0,130
	Nbic	0,282	0,491	0,571	0,012		
	Ntric	0,347	0,636	0,590	0,011		
	Nppodl	-0,488	0,881	0,584	0,011		
	Nlpodl	-1,059	1,086	0,338	0,033		
	Onadl	-0,173	2,019	0,932	0,000		
	Opodl	0,020	2,388	0,993	0,000		

Tabela 29. Povezanost SDNN sa prednjim naborom podlaktice i naborom nad tricepsom u različitim regresionim modelima

Kriterijum	Modeli	Primarni prediktor							
		Nppodl			Ntric				
		B	SE(B)	p	Parc. deljena var.	B	SE(B)	p	Parc. deljena var.
SDNN	Uzrast, lnHOMA	-0,440	0,418	0,300	0,034	0,170	0,313	0,591	0,009
	Uzrast, lnHOMA, BMI, FAT	-0,480	0,459	0,304	0,035	0,210	0,353	0,557	0,012
	Uzrast, UK hol, lnTG	-0,385	0,410	0,356	0,029	0,127	0,310	0,686	0,005
	Uzrast, UK hol, lnTG, BMI, FAT	-0,409	0,469	0,390	0,027	0,172	0,362	0,638	0,008
	Uzrast, TA sist, TA dijast	-0,352	0,382	0,364	0,027	0,150	0,293	0,612	0,008
	Uzrast, TA sist, TA dijast, BMI, FAT	-0,401	0,439	0,368	0,028	0,207	0,341	0,549	0,012

U Tabeli 30. prikazani su regresioni modeli čiji je cilj bio da ispitaju prediktivnu moć pokazatelja distribucije masne mase u donjim ekstremitetima. Uzrast se pokazao kao dobar prediktor za nekoliko kriterijumskih varijabli (SDNN, lnPNN50, HF i lnTP). Pored njega kao statistički značajni prediktori pokazali su se i obim potkolenice za meru HF (12%), prednji nabor natkolenice (12%), kao i zadnji nabor potkolenice za meru RRNN (13%). Ostali prediktori nisu bili značajni na nivou 0,05, međutim osenčeni su prediktori koji bi verovatno imali tendenciju da postanu veći uz brojniji uzorak (s obzirom na njihovu parcijalnu deljenu varijansu).

Tabela 30a. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja distribucije masne mase donjih ekstremiteta kod muškaraca

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	P	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
RRNN	Uzrast	4,212	2,507	0,103	0,086	0,452	0,072
	Nnatk	0,815	2,700	0,765	0,003		
	Npotk	-6,283	2,994	0,044	0,128		
	Onatk	10,771	7,830	0,179	0,060		
	Opotk	1,281	11,240	0,910	0,000		
SDNN	Uzrast	-0,592	0,258	0,029	0,150	0,559	0,198
	Nnatk	0,565	0,277	0,050	0,122		
	Npotk	-0,581	0,308	0,069	0,106		
	Onatk	-1,058	0,804	0,198	0,055		
	Opotk	0,967	1,155	0,409	0,023		
RMSSD	Uzrast	-0,529	0,299	0,087	0,095	0,476	0,097
	Nnatk	0,393	0,322	0,232	0,047		
	Npotk	-0,583	0,357	0,113	0,082		
	Onatk	-0,790	0,933	0,404	0,023		
	Opotk	1,255	1,340	0,357	0,029		
lnpNN50	Uzrast	-0,054	0,021	0,016	0,179	0,546	0,181
	Nnatk	0,008	0,023	0,714	0,004		
	Npotk	-0,035	0,025	0,173	0,061		
	Onatk	-0,020	0,065	0,763	0,003		
	Opotk	0,027	0,094	0,779	0,003		
LF	Uzrast	-23,431	12,641	0,074	0,103	0,498	0,122
	Nnatk	25,198	13,611	0,074	0,102		
	Npotk	-14,737	15,094	0,337	0,031		
	Onatk	-58,163	39,477	0,151	0,068		
	Opotk	73,239	56,668	0,206	0,053		
HF	Uzrast	-17,811	8,386	0,042	0,131	0,574	0,217
	Nnatk	17,027	9,029	0,069	0,106		
	Npotk	-17,011	10,013	0,100	0,088		
	Onatk	-48,896	26,188	0,072	0,104		
	Opotk	77,867	37,593	0,047	0,125		
LF/HF	Uzrast	0,019	0,028	0,505	0,015	0,311	-0,054
	Nnatk	-0,023	0,030	0,450	0,019		
	Npotk	0,038	0,034	0,264	0,042		
	Onatk	-0,007	0,088	0,933	0,000		
	Opotk	-0,068	0,126	0,593	0,010		

Tabela 30b. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja distribucije masne mase donjih ekstremiteta kod muškaraca

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
lnTP	Uzrast	-0,035	0,014	0,020	0,167	0,516	0,145
	Nnatk	0,022	0,015	0,156	0,066		
	Npotk	-0,018	0,017	0,288	0,038		
	Onatk	-0,029	0,044	0,516	0,014		
	Opotk	-0,022	0,063	0,730	0,004		
LFnorm	Uzrast	0,131	0,268	0,627	0,008	0,301	-0,061
	Nnatk	0,005	0,288	0,987	0,000		
	Npotk	0,343	0,319	0,291	0,037		
	Onatk	0,035	0,835	0,966	0,000		
	Opotk	-0,877	1,199	0,470	0,017		
HFnorm	Uzrast	-0,131	0,268	0,627	0,008	0,301	-0,061
	Nnatk	-0,005	0,288	0,987	0,000		
	Npotk	-0,343	0,319	0,291	0,037		
	Onatk	-0,035	0,835	0,966	0,000		
	Opotk	0,877	1,199	0,470	0,017		

U Tabeli 31. prikazani su različiti modeli u kojima su zadnji nabor potkolenice i obim potkolenice prediktori RRNN, odnosno HF. U samo jednom slučaju, kada je zadnji nabor potkolenice posmatran uz uzrast, sistolni i dijastolni pritisak, ističe se kao statistički značajan prediktor mere RRNN.

Tabela 31. Povezanost RRNN sa zadnjim naborom potkolenice i HF sa obimom potkolenice u različitim regresionim modelima

Kriter.	Modeli	Primarni prediktor							
		Npotk				Opotk			
		B	SE(B)	p	Parc. delj. var.	B	SE(B)	P	Parc. delj var.
RRNN	Uzrast, lnHOMA	-3,623	2,032	0,084	0,091				
	Uzrast, lnHOMA, BMI, FAT	-2,896	2,104	0,179	0,059				
	Uzrast, UK hol, lnTG	-3,669	2,088	0,089	0,094				
	Uzrast, UK hol, lnTG, BMI, FAT	-2,982	2,171	0,181	0,063				
	Uzrast, TA sist, TA dijast	-4,325	1,891	0,029	0,144				
	Uzrast, TA sist, TA dij, BMI, FAT	-3,991	1,996	0,055	0,121				
HF	Uzrast, lnHOMA					11,196	31,449	0,724	0,004
	Uzrast, lnHOMA, BMI, FAT					-24,711	39,441	0,536	0,013
	Uzrast, UK hol, lnTG					22,616	31,982	0,485	0,016
	Uzrast, UK hol, lnTG, BMI, FAT					-13,985	40,171	0,730	0,004
	Uzrast, TA sist, TA dijast					15,496	31,409	0,625	0,008
	Uzrast, TA sist, TA dij, BMI, FAT					-28,069	40,720	0,496	0,016

Indikatori distribucije masne mase u trupu nisu pokazali prediktivnost u odnosu na HRV mere (Tabela 32). Osenčene su i vrednosti mera (uzrast, obim grudnog koša, obim struka) čija je jačina efekta bila iznad 5% deljene varijanse.

Tabela 32a. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja distribucije masne mase trupa kod muškaraca

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
RRNN	Uzrast	1,974	2,371	0,412	0,023	0,282	-0,111
	Nss	-2,777	5,324	0,606	0,009		
	OGK	6,749	6,544	0,311	0,035		
	OS	-6,691	5,853	0,262	0,043		
	Nabd	0,572	3,971	0,886	0,001		
	Nabd/ Nss	-33,448	88,414	0,708	0,005		
SDNN	Uzrast	-0,479	0,236	0,052	0,125	0,504	0,100
	Nss	-0,327	0,530	0,542	0,013		
	OGK	0,445	0,651	0,500	0,016		
	OS	0,181	0,582	0,758	0,003		
	Nabd	0,135	0,395	0,736	0,004		
	Nabd/ Nss	-3,888	8,796	0,662	0,007		
RMSSD	Uzrast	-0,470	0,265	0,087	0,097	0,459	0,048
	Nss	-0,544	0,596	0,369	0,028		
	OGK	0,784	0,732	0,293	0,038		
	OS	-0,190	0,655	0,774	0,003		
	Nabd	0,265	0,445	0,556	0,012		
	Nabd/ Nss	-5,878	9,897	0,557	0,012		
InpNN50	Uzrast	-0,049	0,018	0,012	0,197	0,543	0,149
	Nss	-0,038	0,041	0,372	0,028		
	OGK	0,081	0,051	0,122	0,081		
	OS	-0,052	0,046	0,262	0,043		
	Nabd	0,016	0,031	0,618	0,009		
	Nabd/ Nss	-0,276	0,689	0,691	0,005		
LF	Uzrast	-17,969	10,669	0,103	0,089	0,554	0,164
	Nss	-25,729	23,951	0,292	0,038		
	OGK	-0,702	29,440	0,981	0,000		
	OS	38,752	26,332	0,152	0,070		
	Nabd	11,701	17,866	0,518	0,015		
	Nabd/ Nss	-355,538	397,764	0,379	0,027		

Tabela 32b. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja distribucije masne mase trupa kod muškaraca

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
HF	Uzrast	-14,494	7,128	0,051	0,125	0,611	0,243
	Nss	-15,112	16,002	0,353	0,030		
	OGK	22,935	19,670	0,253	0,045		
	OS	6,399	17,593	0,719	0,004		
	Nabd	9,520	11,937	0,432	0,022		
	Nabd/ Nss	-164,286	265,757	0,541	0,013		
LF/HF	Uzrast	0,028	0,025	0,273	0,041	0,294	-0,103
	Nss	-0,006	0,056	0,915	0,000		
	OGK	-0,046	0,069	0,510	0,015		
	OS	0,038	0,061	0,536	0,013		
	Nabd	-0,006	0,042	0,878	0,001		
	Nabd/ Nss	0,072	0,926	0,938	0,000		
lnTP	Uzrast	-0,026	0,012	0,048	0,128	0,511	0,108
	Nss	-0,013	0,028	0,644	0,007		
	OGK	0,054	0,034	0,126	0,079		
	OS	-0,022	0,031	0,488	0,017		
	Nabd	0,000	0,021	0,987	0,000		
	Nabd/ Nss	-0,132	0,463	0,778	0,003		
LFnorm	Uzrast	0,164	0,238	0,497	0,016	0,268	-0,120
	Nss	0,161	0,534	0,765	0,003		
	OGK	-0,602	0,656	0,366	0,028		
	OS	0,549	0,587	0,357	0,029		
	Nabd	-0,176	0,398	0,662	0,007		
	Nabd/ Nss	3,788	8,861	0,672	0,006		
HFnorm	Uzrast	-0,164	0,238	0,497	0,016	0,268	-0,120
	Nss	-0,161	0,534	0,765	0,003		
	OGK	0,602	0,656	0,366	0,028		
	OS	-0,549	0,587	0,357	0,029		
	Nabd	0,176	0,398	0,662	0,007		
	Nabd/ Nss	-3,788	8,861	0,672	0,006		

U regresionom modelu gde su prediktori pokazatelji centralne distribucije masne mase, ponovo je posmatrana varijabla uzrast bila najznačajniji prediktor u najviše modela (sem u slučaju predikcije RRNN, LF/HF i LFnorm i HFnorm, Tabela 33). Visceralna masna masa je statistički značajan prediktor mere SDNN, sa kojom deli oko 18% varijanse. Međutim, najznačajniji je regresioni model sa kriterijumskom varijablom lnTP, gde je ukupan procenat deljene varijanse čak 71%. U ovom slučaju statistički najznačajni prediktori su visceralna masna masa (38%), WSR (17%), kao i varijabla uzrast uzeta u obzir (33%). Uz to, iako nema statističke značajne povezanosti, u ovom modelu obim struka i WHR ostvaruju jačinu efekta od, redom, 9% i 8%.

Tabela 33a. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja centralne distribucije masne mase kod muškaraca

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
RRNN	Uzrast	0,854	2,644	0,749	0,004	0,326	-0,085
	OS	-6,601	7,610	0,393	0,026		
	SAD	3,036	14,274	0,833	0,002		
	VMM	9,938	12,581	0,436	0,022		
	WSR	616,156	1803,387	0,735	0,004		
	WHR	197,024	731,290	0,790	0,003		
SDNN	Uzrast	-0,773	0,263	0,007	0,235	0,619	0,252
	OS	0,757	0,758	0,327	0,034		
	SAD	-0,728	1,422	0,613	0,009		
	VMM	3,127	1,253	0,019	0,181		
	WSR	-202,124	179,677	0,270	0,043		
	WHR	80,416	72,860	0,279	0,042		
RMSSD	Uzrast	-0,697	0,315	0,035	0,149	0,459	0,041
	OS	0,362	0,906	0,693	0,006		
	SAD	0,164	1,700	0,924	0,000		
	VMM	1,926	1,498	0,209	0,056		
	WSR	-121,245	214,730	0,577	0,011		
	WHR	75,884	87,075	0,391	0,027		
lnpNN50	Uzrast	-0,069	0,022	0,004	0,254	0,530	0,127
	OS	-0,012	0,064	0,849	0,001		
	SAD	0,018	0,120	0,883	0,001		
	VMM	0,154	0,106	0,158	0,070		
	WSR	-5,006	15,168	0,744	0,004		
	WHR	6,228	6,151	0,320	0,035		
LF	Uzrast	-29,676	12,400	0,024	0,170	0,622	0,255
	OS	65,987	35,688	0,075	0,109		
	SAD	-7,919	66,940	0,907	0,000		
	VMM	115,985	59,003	0,059	0,121		
	WSR	-14363,185	8457,489	0,101	0,094		
	WHR	3909,896	3429,588	0,264	0,045		

Tabela 33b. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja centralne distribucije masne mase kod muškaraca

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
HF	Uzrast	-21,927	8,512	0,016	0,192	0,639	0,282
	OS	26,350	24,499	0,291	0,040		
	SAD	-12,264	45,952	0,792	0,003		
	VMM	77,176	40,503	0,067	0,115		
	WSR	-3576,405	5805,766	0,543	0,013		
	WHR	1436,969	2354,290	0,547	0,013		
LF/HF	Uzrast	0,027	0,029	0,362	0,030	0,380	-0,039
	OS	0,108	0,084	0,210	0,056		
	SAD	-0,159	0,158	0,324	0,035		
	VMM	0,064	0,139	0,648	0,008		
	WSR	-31,819	19,972	0,122	0,083		
	WHR	5,744	8,099	0,484	0,018		
lnTP	Uzrast	-0,046	0,012	0,001	0,331	0,714	0,405
	OS	0,060	0,036	0,106	0,091		
	SAD	-0,029	0,067	0,668	0,007		
	VMM	0,245	0,059	0,000	0,377		
	WSR	-20,243	8,523	0,025	0,168		
	WHR	5,229	3,456	0,141	0,076		
LFnorm	Uzrast	0,254	0,277	0,367	0,029	0,344	-0,071
	OS	1,310	0,798	0,112	0,088		
	SAD	-1,155	1,497	0,447	0,021		
	VMM	0,232	1,319	0,862	0,001		
	WSR	-309,095	189,106	0,113	0,087		
	WHR	15,008	76,684	0,846	0,001		
HFnorm	Uzrast	-0,254	0,277	0,367	0,029	0,344	-0,071
	OS	-1,310	0,798	0,112	0,088		
	SAD	1,155	1,497	0,447	0,021		
	VMM	-0,232	1,319	0,862	0,001		
	WSR	309,095	189,106	0,113	0,087		
	WHR	-15,008	76,684	0,846	0,001		

U Tabeli 34. evidentno je da je visceralna masna masa statistički značajan prediktor u svim regresionim modelima u predviđanju mera lnTP i SDNN. Jačina ovih efekata kreće se od 13% do 34%. Sa druge strane, WSR se nije pokazao značajnim u predviđanju mere lnTP.

Tabela 34. Povezanost lnTP sa visceralnom masnom masom i WSR i povezanost SDNN sa WSR u različitim regresionim modelima

Kriterijum	Modeli	Primarni prediktor							
		VMM				WSR			
		B	SE(B)	p	Parc. delj. var.	B	SE(B)	P	Parc. delj. var.
lnTP	Uzrast, lnHOMA	0,170	0,048	0,001	0,280	3,861	3,514	0,280	0,036
	Uzrast, lnHOMA, BMI, FAT	0,226	0,058	0,001	0,334	5,802	5,414	0,292	0,037
	Uzrast, UK hol, lnTG	0,168	0,051	0,003	0,264	3,390	3,436	0,332	0,031
	Uzrast, UK hol, lnTG, BMI, FAT	0,207	0,064	0,003	0,270	4,793	5,206	0,365	0,029
	Uzrast, TA sist, TA dijast	0,178	0,050	0,001	0,294	3,776	3,783	0,326	0,031
	Uzrast, TA sist, TA dij, BMI, FAT	0,227	0,059	0,001	0,338	5,512	5,639	0,336	0,032
SDNN	Uzrast, lnHOMA	2,645	0,973	0,011	0,187				
	Uzrast, lnHOMA, BMI, FAT	3,201	1,203	0,012	0,191				
	Uzrast, UK hol, lnTG	2,625	1,050	0,018	0,172				
	Uzrast, UK hol, lnTG, BMI, FAT	2,772	1,341	0,048	0,132				
	Uzrast, TA sist, TA dijast	2,769	0,997	0,009	0,199				
	Uzrast, TA sist, TA dij, BMI, FAT	3,147	1,223	0,015	0,186				

4.5.3. Povezanost pokazatelja regionalne distribucije masne mase sa pokazateljima varijabilnosti srčane frekvencije kod žena

Za naredne analize korišćene su normalizovane mere varijabli koje nisu imale normalnu distribuciju, označene sa *ln*. Te varijable na uzorku žena su: obim kukova , dijastolni krvni pritisak, trigliceridi, pNN50, LF, HF, LF/HF, TP . Minimalne, maksimalne, srednje vrednosti i standardne devijacije korišćenih varijabli predstavljene su u Tabelama 35. i 36.

Tabela 37. prikazuje rezultate korelacione analize između antropometrijskih, kardiometaboličkih i HRV parametara. Sa obzirom da je uzrast visoko statistički značajno korelirao sa HRV merama, korelaciona analiza je urađena prilagođeno za uzrast. BMI je korelirao negativno sa $\ln pNN50$ i $\ln LF$. SAD je bila jedina mera centralne masne mase koja je značajno korelirala sa HRV parametrima $\ln LF/HF$, LF_{norm} i HF_{norm} , pored korelacije visceralne masne mase sa $\ln LF$. Među perifernim indikatorima gojaznosti, prednji nabor podlaktice je korelirao sa LF/HF i LF_{norm} a negativno sa HF_{norm} . HOMA je korelirao značajno negativno sa RRNN, $\ln pNN50$ i $\ln HF$; sistolni krvni pritisak negativno sa RRNN, $\ln pNN50$, $\ln LF$ i $\ln HF$; dijastolni krvni pritisak negativno sa RRNN, RMSSD, $\ln pNN50$, $\ln LF$, $\ln HF$ i $\ln TP$. Serumski lipidi nisu korelirali značajno sa HRV parametrima.

Tabela 35. Deskriptivna statistika uzrasta i antropometrijskih parametara na uzorku žena

	Min	Max	X	SD
Uzrast	19	61	41,97	12,04
TV (cm)	148,5	183	162,47	7,31
TM (kg)	69,1	132,7	94,03	13,9
Ntric (mm)	18,6	56,13	34,22	6,64
Nbic (mm)	11,53	50,07	27,04	7,99
Nppodl(mm)	6,2	38,27	19,73	6,9
Nlpodl (mm)	4,73	33,83	14,98	7,19
Onadl (mm)	27	41	33,86	2,85
Opodl (cm)	22,5	42	27,56	2,89
Nnatk (mm)	19,4	76,2	50,98	11,91
Npotk (mm)	17,07	77,83	41,17	12,8
Onatk (cm)	49	89	62,71	6,56
Opotk (cm)	33	52,5	41,3	3,94
Nss (mm)	14,87	63,07	35,35	10,04
Nabd (mm)	20	71,17	45,35	10,11
Nabd/Nss	0,37	4,02	1,38	0,59
OGK (cm)	89	128	110,73	7,91
OS (cm)	75,5	126	101,46	10,68
OK (cm)	104	145,5	120,62	0,32
WHR	0,65	1,01	0,84	0,08
WSR	0,48	0,79	0,63	0,08
BMI (kg/m ²)	30	44,8	35,54	4,13
SAD (cm)	14	29,5	17,94	2,48
FAT (%)	28	54,1	46,57	4,94
VMM	6,00	16,00	10,11	2,57

Tabela 36. Deskriptivna statistika kardiometaboličkih i HRV parametara uzorka žena

	Min	Max	X	SD
TA sist	70	180	127,13	19,851
TA dijast	50	120	80,48	14,05
HDL holesterol	0,84	2,94	1,492	0,339
LDL holesterol	1,12	5,97	3,28	0,941
Uk HOL	2,8	8,1	5,46	1,149
TG	0,58	4,87	1,61	0,89
HOMA	0,61	9,17	2,64	1,623
RRNN (ms)	639	1039	829,59	97,77
SDNN (ms)	10	95	42,54	18,09
RMSSD (ms)	7	90	33,83	19,97
pNN50 (%)	0	57,4	12,98	15,48
LF (ms ²)	33,2	2667	652,21	593,59
HF (ms ²)	24,2	2541	580,97	630,38
LF/HF	0,37	5,09	1,44	0,96
TP (ms ²)	131	7766	2287,94	1784,96
LFnorm (nu)	27	83,6	55,09	13,77
HFnorm (nu)	16,4	73	44,91	13,77

Tabela 37a. Parcijalne (kontrolisane za uzrast) korelacije uzrasta, telesne visine, telesne mase i antropometrijskih pokazatelja masne mase gornjeg i donjeg ekstremiteta sa HRV merama kod

žena

Varijable		RRNN	SDNN	RMSSD	lnpNN50	lnLF	lnHF	lnLF/HF	lnTP	LFnorm	HFnorm
Uzrast	r	0,098	-0,424	-0,449	-0,482	-0,499	-0,458	0,201	-0,455	0,183	-0,183
	p	0,446	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,115	0,000	0,151	0,151
TV	r	0,151	-0,064	-0,035	0,030	0,028	-0,100	0,209	0,001	0,116	-0,116
	p	0,243	0,620	0,787	0,819	0,827	0,440	0,104	0,991	0,370	0,370
TM	r	-0,075	-0,201	-0,169	-0,205	-0,248	-0,226	0,024	-0,195	0,014	-0,014
	p	0,564	0,117	0,190	0,109	0,052	0,078	0,854	0,129	0,913	0,913
BMI	r	-0,189	-0,215	-0,208	-0,293	-0,323	-0,233	-0,068	-0,244	-0,026	0,026
	p	0,141	0,093	0,104	0,021	0,011	0,069	0,598	0,056	0,839	0,839
FAT	r	-0,112	-0,147	-0,137	-0,156	-0,197	-0,157	-0,071	-0,172	-0,057	0,057
	p	0,388	0,256	0,287	0,225	0,126	0,224	0,582	0,181	0,657	0,657
Onadl	r	-0,124	-0,213	-0,188	-0,127	-0,210	-0,215	0,059	-0,200	0,060	-0,060
	p	0,337	0,097	0,143	0,324	0,102	0,093	0,648	0,120	0,643	0,643
Ntric	r	-0,210	-0,103	-0,107	-0,187	-0,094	-0,125	0,076	-0,115	0,078	-0,078
	p	0,101	0,427	0,406	0,146	0,465	0,334	0,559	0,374	0,547	0,547
Nbic	r	-0,067	-0,145	-0,173	-0,137	-0,140	-0,103	-0,007	-0,119	-0,020	0,020
	p	0,605	0,260	0,179	0,289	0,279	0,426	0,954	0,358	0,876	0,876
Opodl	r	-0,045	-0,210	-0,168	-0,042	-0,205	-0,179	0,023	-0,199	0,036	-0,036
	p	0,728	0,101	0,193	0,745	0,110	0,164	0,858	0,121	0,784	0,784
Nppodl	r	-0,128	-0,076	-0,145	-0,109	0,109	-0,124	0,371	0,020	0,313	-0,313
	p	0,322	0,556	0,260	0,401	0,399	0,336	0,003	0,875	0,013	0,013
Nlpodl	r	0,130	-0,080	-0,062	0,031	-0,006	-0,051	0,074	-0,051	0,099	-0,099
	p	0,314	0,535	0,630	0,813	0,960	0,695	0,570	0,696	0,443	0,443
Onatk	r	0,182	0,108	0,145	0,063	0,077	0,107	-0,021	0,116	-0,010	0,010
	p	0,157	0,404	0,261	0,629	0,553	0,406	0,874	0,368	0,939	0,939
Nnatk	r	-0,116	0,068	-0,017	-0,032	0,103	0,027	0,199	0,105	0,193	-0,193
	p	0,369	0,600	0,894	0,802	0,425	0,833	0,121	0,418	0,134	0,134
Opotk	r	0,163	0,030	0,007	0,053	0,059	0,105	0,007	0,090	-0,033	0,033
	p	0,207	0,815	0,957	0,684	0,651	0,418	0,954	0,488	0,797	0,797
Npotk	r	0,067	0,059	0,060	0,092	0,098	0,201	-0,034	0,084	-0,080	0,080
	p	0,606	0,648	0,642	0,477	0,447	0,118	0,791	0,517	0,538	0,538

Tabela 37b. Parcijalne (kontrolisane za uzrast) korelacije antropometrijskih pokazatelja masne mase trupa sa HRV merama kod žena

Varijable		RRNN	SDNN	RMSSD	lnpNN50	lnLF	lnHF	lnLF/HF	lnTP	LFnorm	HFnorm
OGK	r	-0,123	-0,280	-0,262	-0,254	-0,315	-0,252	-0,006	-0,280	-0,029	0,029
	p	0,343	0,028	0,039	0,046	0,013	0,048	0,960	0,027	0,824	0,824
OS	r	-0,139	-0,194	-0,155	-0,157	-0,246	-0,182	-0,046	-0,198	-0,095	0,095
	p	0,281	0,131	0,228	0,224	0,054	0,158	0,722	0,123	0,464	0,464
lnOK	r	0,024	-0,037	-0,017	-0,033	-0,141	-0,036	-0,038	-0,019	-0,132	0,132
	p	0,852	0,778	0,894	0,799	0,273	0,783	0,772	0,882	0,306	0,306
Nabd	r	-0,068	0,048	0,104	-0,035	0,016	0,123	0,011	0,016	-0,035	0,035
	p	0,597	0,711	0,423	0,786	0,903	0,342	0,933	0,903	0,788	0,788
Nss	r	0,008	0,117	0,073	0,032	0,084	0,042	0,173	0,110	0,102	-0,102
	p	0,951	0,365	0,572	0,807	0,517	0,744	0,179	0,396	0,432	0,432
Nabd/Nss	r	-0,071	-0,084	0,008	-0,067	-0,108	0,030	-0,174	-0,108	-0,154	0,154
	p	0,583	0,517	0,953	0,607	0,405	0,819	0,177	0,405	0,233	0,233
WHR	r	-0,187	-0,200	-0,180	-0,160	-0,163	-0,190	-0,041	-0,217	0,013	-0,013
	p	0,145	0,119	0,161	0,215	0,205	0,140	0,754	0,090	0,917	0,917
WSR	r	-0,192	-0,166	-0,142	-0,169	-0,249	-0,136	-0,136	-0,193	-0,138	0,138
	p	0,136	0,196	0,269	0,189	0,051	0,293	0,291	0,133	0,283	0,283
SAD	r	0,211	0,077	0,199	0,150	-0,096	0,114	-0,302	0,014	-0,310	0,310
	p	0,101	0,550	0,121	0,246	0,458	0,376	0,017	0,916	0,014	0,014
VMM	r	-0,222	-0,142	-0,062	-0,186	-0,267	-0,141	-0,167	-0,218	-0,131	0,131
	p	0,083	0,270	0,630	0,147	0,036	0,274	0,194	0,088	0,308	0,308

Tabela 37c. Parcijalne (kontrolisane za uzrast) korelacije kardiometaboličkih parametara sa

HRV merama kod žena

Varijable		RRNN	SDNN	RMSSD	lnpNN50	lnLF	lnHF	lnLF/HF	lnTP	LFnorm	HFnorm
TA sist	r	-0,304	-0,192	-0,213	-0,401	-0,303	-0,288	0,083	-0,241	0,096	-0,096
	p	0,016	0,136	0,097	0,001	0,017	0,023	0,523	0,059	0,459	0,459
lnTA dijast	r	-0,272	-0,228	-0,251	-0,354	-0,356	-0,236	-0,017	-0,273	0,035	-0,035
	p	0,033	0,074	0,049	0,005	0,005	0,065	0,898	0,032	0,784	0,784
UK hol	r	0,205	-0,077	-0,132	-0,024	-0,089	0,049	-0,112	0,026	-0,154	0,154
	p	0,110	0,554	0,306	0,855	0,493	0,707	0,385	0,840	0,232	0,232
lnTG	r	-0,083	-0,205	-0,173	-0,159	-0,231	-0,219	-0,116	-0,200	-0,123	0,123
	p	0,519	0,110	0,179	0,218	0,071	0,087	0,369	0,118	0,342	0,342
HOMA	r	-0,259	-0,127	-0,232	-0,289	-0,223	-0,272	0,030	-0,107	0,062	-0,062
	p	0,042	0,327	0,069	0,023	0,081	0,032	0,814	0,409	0,630	0,630

4.5.4. Predviđanje pokazatelja varijabilnosti srčane frekvencije pomoću antropometrijskih prediktora kod žena

Da bi smo ispitali povezanost antropometrijskih mera gornjeg ekstremiteta (obim nadlaktice i podlaktice, nabor nad bicepsom i tricepsom, prednji i spoljašnji nabor podlaktice) sa svakom pojedinačnom HRV merom, sprovedena je multipla linearna regresija (Tabela 38). Povezanost je prilagođena za uzrast, tako što je uzrast uključen kao jedan od prediktora u model. Uzrast se pokazao kao značajan prediktor, koji je ujedno služio kao kontrolna varijabla. Prednji nabor podlaktice je bio dobar prediktor lnLF/HF, sa kojom deli 18% varijanse. U slučaju mera LFnorm i HFnorm, prednji nabor podlaktice je bio značajan prediktor, deleći oko 11% varijanse. Spoljašnji nabor podlaktice objašnjava oko 9% varijanse mere RRNN. Varijable koje su se pokazale kao statistički značajni prediktori proverene su ponovo u okviru različitih regresionih modela, sa kardiometaboličkim komponentama na mestu kontrolnih varijabli. Spoljašnji nabor podlaktice nije se pokazao dobrim prediktorom RRNN. Prednji nabor podlaktice je dobar

prediktor mera $\ln LF/HF$, LF_{norm} i HF_{norm} u svim modelima. Kada se uz kardiometaboličke faktore, uzmu u obzir i BMI i FAT veličina efekta/jačina povezanosti prednjeg nabora podlaktice sa pomenutim HRV merama u svim proveravanim modelima raste (Tabela 39).

Kod povezanosti HRV (kada je uzrast uzet u obzir) sa antropometrijskim merama donjeg ekstremiteta (prednji nabor natkolenice, zadnji nabor potkolenice, obim natkolenice i potkolenice, Tabela 40), uzrast je ponovo jedini značajan prediktor, izuzev u slučaju prednjeg nabora natkolenice. Naime, ova mera ističe se kao jedini statistički značajan prediktor (ne uzimajući u obzir varijablu - uzrast) mera $\ln LF/HF$, LF_{norm} i HF_{norm} sa kojima deli između 7% i 9% varijanse. Sa merom RRNN, prednji nabor natkolenice deli oko 6% varijanse. Sa obzirom na veličinu varijanse, može se očekivati da će ova povezanost biti statistički značajna ukoliko bi uzorak bio veći, te su i za odnos mere RRNN i prednjeg nabora natkolenice vršene dalje kontrole (Tabela 41).

Tabela 38a. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja distribucije masne mase gornjih ekstremiteta kod žena

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
RRNN	Uzrast	1,022	1,105	0,359	0,015	0,377	0,033
	Nbic	-0,371	1,830	0,840	0,001		
	Ntric	-2,939	2,565	0,257	0,023		
	Nppodl	-3,598	2,389	0,138	0,040		
	Nlpodl	5,289	2,296	0,025	0,088		
	Onadl	-1,693	5,429	0,756	0,002		
	Opodl	-0,429	5,067	0,933	0,000		
SDNN	Uzrast	-0,530	0,191	0,008	0,122	0,498	0,152
	Nbic	-0,346	0,317	0,280	0,021		
	Ntric	0,319	0,444	0,475	0,009		
	Nppodl	-0,073	0,414	0,861	0,001		
	Nlpodl	0,125	0,398	0,755	0,002		
	Onadl	-1,103	0,940	0,246	0,024		
	Opodl	-0,897	0,878	0,311	0,019		
RMSSD	Uzrast	-0,604	0,208	0,005	0,133	0,521	0,179
	Nbic	-0,437	0,344	0,210	0,029		
	Ntric	0,373	0,483	0,443	0,011		
	Nppodl	-0,414	0,450	0,361	0,015		
	Nlpodl	0,364	0,432	0,403	0,013		
	Onadl	-1,077	1,022	0,297	0,020		
	Opodl	-0,816	0,954	0,396	0,013		
lnpNN50	Uzrast	-0,051	0,014	0,001	0,196	0,535	0,195
	Nbic	-0,017	0,023	0,470	0,010		
	Ntric	-0,023	0,033	0,482	0,009		
	Nppodl	-0,022	0,030	0,477	0,009		
	Nlpodl	0,036	0,029	0,226	0,030		
	Onadl	-0,035	0,069	0,609	0,005		
	Opodl	0,009	0,064	0,885	0,000		
lnLF	Uzrast	-0,036	0,010	0,000	0,204	0,583	0,256
	Nbic	-0,022	0,016	0,168	0,034		
	Ntric	0,008	0,022	0,732	0,002		
	Nppodl	0,028	0,021	0,179	0,032		
	Nlpodl	0,001	0,020	0,963	0,000		
	Onadl	-0,064	0,047	0,179	0,033		
	Opodl	-0,038	0,044	0,384	0,014		

Tabela 38b. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja distribucije masne mase u gornjim ekstremitetima kod žena

Kriterijum	Prediktor		SE(B)	p		R	Korig. R ²
lnHF	Uzrast	-0,036	0,012	0,003	0,152	0,517	0,174
	Nbic	-0,012	0,019	0,526	0,007		
	Ntric	0,011	0,027	0,676	0,003		
	Nppodl	-0,019	0,025	0,451	0,010		
	Nlpodl	0,018	0,024	0,468	0,010		
	Onadl	-0,063	0,057	0,272	0,022		
	Opodl	-0,043	0,053	0,421	0,012		
lnLF/HF	Uzrast	0,004	0,004	0,228	0,026	0,474	0,126
	Nbic	-0,004	0,006	0,459	0,010		
	Ntric	-0,003	0,008	0,734	0,002		
	Nppodl	0,027	0,008	0,001	0,181		
	Nlpodl	-0,010	0,008	0,171	0,034		
	Onadl	-0,001	0,018	0,936	0,000		
	Opodl	0,006	0,017	0,741	0,002		
lnTP	Uzrast	-0,028	0,009	0,002	0,164	0,516	0,173
	Nbic	-0,013	0,014	0,367	0,015		
	Ntric	0,004	0,020	0,841	0,001		
	Nppodl	0,013	0,019	0,495	0,008		
	Nlpodl	0,000	0,018	0,993	0,000		
	Onadl	-0,045	0,042	0,295	0,020		
	Opodl	-0,033	0,039	0,410	0,012		
LFnorm	Uzrast	0,187	0,154	0,230	0,026	0,396	0,049
	Nbic	-0,219	0,256	0,396	0,013		
	Ntric	-0,045	0,358	0,900	0,000		
	Nppodl	0,871	0,334	0,012	0,110		
	Nlpodl	-0,234	0,321	0,469	0,010		
	Onadl	-0,082	0,758	0,914	0,000		
	Opodl	0,190	0,708	0,790	0,001		
HFnorm	Uzrast	-0,187	0,154	0,230	0,026	0,396	0,049
	Nbic	0,219	0,256	0,396	0,013		
	Ntric	0,045	0,358	0,900	0,000		
	Nppodl	-0,871	0,334	0,012	0,110		
	Nlpodl	0,234	0,321	0,469	0,010		
	Onadl	0,082	0,758	0,914	0,000		
	Opodl	-0,190	0,708	0,790	0,001		

Tabela 39. Povezanost HRV mera sa prednjim i spoljašnjim naborom podlaktice u različitim regresionim modelima kod žena

Kriterijum	Modeli	Primarni prediktor								
		Nppodl				Kriterijum	Nlpodl			
		B	SE(B)	P	Parc. deljena var.		B	SE(B)	p	Parc. deljena var.
lnLF/HF	Uzrast, HOMA, menopauza	0,018	0,006	0,004	0,136	RRNN	1,257	1,719	0,468	0,009
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	0,022	0,006	0,001	0,187		1,744	1,803	0,338	0,016
	Uzrast, UK hol, TG	0,019	0,006	0,002	0,158		1,089	1,786	0,545	0,006
	Uzrast, UK hol, TG, BMI, FAT	0,022	0,006	0,001	0,196		1,528	1,819	0,405	0,012
	Uzrast, TA sist, TA dijast	0,017	0,006	0,004	0,131		2,345	1,686	0,170	0,032
	Uzrast, TA sist, TA dijast, BMI, FAT	0,023	0,006	0,001	0,194		2,515	1,732	0,152	0,036
LFnorm	Uzrast, HOMA, menopauza	0,601	0,245	0,017	0,094					
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	0,741	0,259	0,006	0,127					
	Uzrast, UK hol, TG	0,663	0,242	0,008	0,114					
	Uzrast, UK hol, TG, BMI, FAT	0,769	0,258	0,004	0,138					
	Uzrast, TA sist, TA dijast	0,600	0,245	0,018	0,094					
	Uzrast, TA sist, TA dijast, BMI, FAT	0,786	0,265	0,004	0,136					
HFnorm	Uzrast, HOMA, menopauza	-0,601	0,245	0,017	0,094					
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	-0,741	0,259	0,006	0,127					
	Uzrast, UK hol, TG	-0,663	0,242	0,008	0,114					
	Uzrast, UK hol, TG, BMI, FAT	-0,769	0,258	0,004	0,138					
	Uzrast, TA sist, TA dijast	-0,600	0,245	0,018	0,094					
	Uzrast, TA sist, TA dijast, BMI, FAT	-0,786	0,265	0,004	0,136					

Tabela 40a. Predviđanje HRV mera pomoći pokazatelja distribucije masne mase donjih ekstremiteta kod žena

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
RRNN	Uzrast	1,067	1,063	0,320	0,017	0,340	0,038
	Nnatk	-2,540	1,285	0,053	0,064		
	Npotk	0,916	1,178	0,440	0,010		
	Onatk	2,820	2,109	0,186	0,030		
	Opotk	4,518	3,467	0,198	0,029		
SDNN	Uzrast	-0,608	0,188	0,002	0,155	0,437	0,120
	Nnatk	0,050	0,228	0,828	0,001		
	Npotk	0,012	0,208	0,954	0,000		
	Onatk	0,250	0,373	0,506	0,010		
	Opotk	-0,069	0,614	0,910	0,000		
RMSSD	Uzrast	-0,720	0,203	0,001	0,181	0,474	0,157
	Nnatk	-0,147	0,246	0,552	0,006		
	Npotk	0,091	0,225	0,687	0,003		
	Onatk	0,456	0,403	0,263	0,022		
	Opotk	-0,132	0,663	0,842	0,001		
lnpNN50	Uzrast	-0,055	0,014	0,000	0,223	0,500	0,185
	Nnatk	-0,014	0,016	0,384	0,013		
	Npotk	0,013	0,015	0,385	0,013		
	Onatk	0,008	0,027	0,758	0,002		
	Opotk	0,015	0,044	0,739	0,002		
lnLF	Uzrast	-0,039	0,010	0,000	0,226	0,510	0,195
	Nnatk	0,004	0,012	0,717	0,002		
	Npotk	0,003	0,011	0,764	0,002		
	Onatk	0,005	0,019	0,806	0,001		
	Opotk	0,002	0,031	0,939	0,000		

Tabela 40b. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja distribucije masne mase u donjim ekstremitetima kod žena

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
lnHF	Uzrast	-0,043	0,011	0,000	0,209	0,506	0,191
	Nnatk	-0,013	0,013	0,350	0,015		
	Npotk	0,019	0,012	0,125	0,041		
	Onatk	0,007	0,022	0,738	0,002		
	Opotk	0,018	0,036	0,617	0,004		
lnLF/HF	Uzrast	0,006	0,004	0,088	0,050	0,334	0,034
	Nnatk	0,009	0,004	0,039	0,073		
	Npotk	-0,005	0,004	0,230	0,025		
	Onatk	-0,003	0,007	0,712	0,002		
	Opotk	-0,004	0,012	0,771	0,001		
lnTP	Uzrast	-0,029	0,008	0,001	0,176	0,472	0,154
	Nnatk	0,003	0,010	0,731	0,002		
	Npotk	0,001	0,009	0,941	0,000		
	Onatk	0,009	0,017	0,582	0,005		
	Opotk	0,008	0,027	0,782	0,001		
LFnorm	Uzrast	0,249	0,149	0,099	0,047	0,354	0,048
	Nnatk	0,423	0,180	0,022	0,088		
	Npotk	-0,269	0,165	0,108	0,044		
	Onatk	-0,034	0,295	0,909	0,000		
	Opotk	-0,303	0,486	0,535	0,007		
HFnorm	Uzrast	-0,249	0,149	0,099	0,047	0,354	0,048
	Nnatk	-0,423	0,180	0,022	0,088		
	Npotk	0,269	0,165	0,108	0,044		
	Onatk	0,034	0,295	0,909	0,000		
	Opotk	0,303	0,486	0,535	0,007		

Prednji nabor natkolenice (Tabela 41) je značajan prediktor mera lnLF/HF, LFnorm i HFnorm, u modelu gde su kontrolne varijable uzrast, HOMA, menopauzalni status, BMI i FAT. U slučaju RRNN, dodatno uzimanje u obzir BMI i FAT, smanjuje veličinu efekta.

Tabela 41. Povezanost HRV mera sa prednjim naborom natkolenice u različitim regresionim modelima kod žena

Kriterijum	Modeli	Prediktor			
		Nnatk			
		B	SE(B)	p	Parc. deljena var.
RRNN	Uzrast, HOMA, menopauza	-1,260	1,027	0,225	0,025
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	-1,166	1,220	0,344	0,016
	Uzrast, UK hol, TG	-0,979	1,041	0,351	0,015
	Uzrast, UK hol, TG, BMI,FAT	-0,608	1,168	0,604	0,005
	Uzrast, TA sist, TA dijast	-0,772	1,059	0,469	0,009
	Uzrast,TA sist, TA dijast, TA,BMI, FAT	-0,929	1,252	0,461	0,010
lnLF/HF	Uzrast, HOMA, menopauza	0,006	0,004	0,113	0,043
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	0,009	0,004	0,028	0,083
	Uzrast, UK hol, TG	0,006	0,004	0,086	0,050
	Uzrast, UK hol, TG, BMI,FAT	0,008	0,004	0,053	0,065
	Uzrast, TA sist, TA dijast	0,005	0,004	0,190	0,030
	Uzrast,TA sist, TA dijast, ,BMI, FAT	0,008	0,004	0,056	0,063
LFnorm	Uzrast, HOMA, menopauza	0,235	0,146	0,114	0,042
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	0,357	0,171	0,041	0,072
	Uzrast, UK hol, TG	0,250	0,146	0,092	0,048
	Uzrast, UK hol, TG, BMI,FAT	0,293	0,164	0,080	0,054
	Uzrast, TA sist, TA dijast	0,205	0,153	0,184	0,030
	Uzrast,TA sist, TA dijast, BMI, FAT	0,324	0,178	0,074	0,056
HFnorm	Uzrast, HOMA, menopauza	-0,235	0,146	0,114	0,042
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	-0,357	0,171	0,041	0,072
	Uzrast, UK hol, TG	-0,250	0,146	0,092	0,048
	Uzrast, UK hol, TG, BMI,FAT	-0,293	0,164	0,080	0,054
	Uzrast, TA sist, TA dijast	-0,205	0,153	0,184	0,030
	Uzrast, TA sist, TA dijast, BMI, FAT	-0,324	0,178	0,074	0,056

Tabela 42a. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja distribucije masne mase trupa kod

žena

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
RRNN	Uzrast	1,818	1,364	0,188	0,031	0,220	-0,054
	Nss	-1,076	3,261	0,743	0,002		
	OGK	-0,648	2,837	0,820	0,001		
	OS	-1,444	2,316	0,535	0,007		
	Nabd	1,261	2,759	0,649	0,004		
	Nabd/Nss	-45,748	60,774	0,455	0,010		
SDNN	Uzrast	-0,446	0,215	0,042	0,071	0,558	0,238
	Nss	0,338	0,513	0,513	0,008		
	OGK	-0,892	0,446	0,051	0,067		
	OS	-0,054	0,364	0,884	0,000		
	Nabd	0,272	0,434	0,534	0,007		
	Nabd/Nss	-2,797	9,565	0,771	0,002		
RMSSD	Uzrast	-0,656	0,237	0,008	0,120	0,560	0,240
	Nss	0,221	0,566	0,697	0,003		
	OGK	-1,056	0,492	0,036	0,076		
	OS	0,117	0,402	0,773	0,002		
	Nabd	0,409	0,479	0,396	0,013		
	Nabd/Nss	-2,545	10,547	0,810	0,001		
lnpNN50	Uzrast	-0,045	0,016	0,008	0,120	0,557	0,237
	Nss	-0,005	0,039	0,893	0,000		
	OGK	-0,062	0,034	0,069	0,058		
	OS	0,009	0,027	0,731	0,002		
	Nabd	0,022	0,033	0,508	0,008		
	Nabd/Nss	-0,530	0,719	0,464	0,010		
LF	Uzrast	-0,028	0,011	0,012	0,106	0,624	0,324
	Nss	-0,002	0,026	0,943	0,000		
	OGK	-0,044	0,022	0,054	0,065		
	OS	-0,008	0,018	0,681	0,003		
	Nabd	0,027	0,022	0,219	0,027		
	Nabd/Nss	-0,529	0,479	0,274	0,021		

Tabela 42b. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja distribucije masne mase trupa kod žena

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
HF	Uzrast	-0,037	0,013	0,007	0,124	0,559	0,239
	Nss	0,000	0,031	0,994	0,000		
	OGK	-0,047	0,027	0,089	0,051		
	OS	-0,003	0,022	0,906	0,000		
	Nabd	0,033	0,027	0,221	0,027		
	Nabd/Nss	-0,325	0,585	0,581	0,005		
	LF/HF	Uzrast	0,019	0,008	0,024		
Nss		0,007	0,019	0,707	0,003		
OGK		0,011	0,017	0,504	0,008		
OS		-0,019	0,014	0,172	0,033		
Nabd		0,003	0,016	0,869	0,000		
Nabd/Nss		-0,127	0,363	0,727	0,002		
lnTP		Uzrast	-0,022	0,010	0,028	0,083	0,572
	Nss	0,015	0,023	0,529	0,007		
	OGK	-0,039	0,020	0,060	0,062		
	OS	-0,003	0,016	0,869	0,000		
	Nabd	0,010	0,019	0,617	0,004		
	Nabd/Nss	-0,136	0,429	0,753	0,002		
	LFnorm	Uzrast	0,386	0,189	0,046	0,069	
Nss		0,033	0,451	0,942	0,000		
OGK		0,179	0,393	0,650	0,004		
OS		-0,366	0,321	0,259	0,023		
Nabd		0,113	0,382	0,769	0,002		
Nabd/Nss		-4,933	8,413	0,560	0,006		
HFnorm		Uzrast	-0,386	0,189	0,046	0,069	0,284
	Nss	-0,033	0,451	0,942	0,000		
	OGK	-0,179	0,393	0,650	0,004		
	OS	0,366	0,321	0,259	0,023		
	Nabd	-0,113	0,382	0,769	0,002		
	Nabd/Nss	4,933	8,413	0,560	0,006		

Kada je reč o regresionom modelu gde su prediktori bili pokazatelji distribucije masne mase u trupu, u svim slučajevima, osim u predviđanju RRNN, kontrolna varijabla uzrast je statistički značajno predviđala HRV mere (Tabela 42). Pored toga, obim grudnog koša se

pokazao kao statistički značajan prediktor mere RMSSD, pa je stoga ova povezanost ispitana podrobnije uz uzimanje u obzir različitih parametara (Tabela 43). U Tabeli 42. osenčene su i vrednosti za obim grudnog koša je jačina efekta bila iznad 5% deljene varijanse.

Obim grudnog koša ne predviđa samostalno varijablu RMSSD kada se razmotre dodatni kardiometabolički faktori uzeti u obzir kroz odvojene regresione modele (Tabela 43).

Tabela 43. Povezanost RMSSD mere sa obimom grudnog koša u različitim regresionim modelima kod žena

Kriterijum	Modeli	Prediktor			
		OGK			
		B	SE(B)	p	Parc. deljena var.
RMSSD	Uzrast, HOMA, menopauza	-0,483	0,306	0,119	0,041
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	-0,476	0,446	0,291	0,020
	Uzrast, UK hol, lnTG	-0,582	0,324	0,078	0,053
	Uzrast, UK hol, lnTG, BMI, FAT	-0,545	0,462	0,242	0,024
	Uzrast, TA sist, TA dijast	-0,494	0,305	0,110	0,043
	Uzrast, TA sist, TA dijast, BMI, FAT	-0,690	0,452	0,133	0,040

Među merama centralne distribucije masne mase (obim struka, SAD, visceralna masna masa, WSR i WHR), statistički značajan prediktivni potencijal za meru lnLF/HF, pokazali su obim struka (9%), SAD (12%) i WSR (8,5%). SAD predviđa na statistički značajnom nivou LFnorm i HFnorm i sa njima deli po oko 9% varijanse (Tabela 44). SAD u predviđanju mera RRNN (6%) i RMSSD (6%) ne ostvaruje statističku značajnost, ali je jačina efekta 6% te je proveravana u dodatnim modelima (Tabela 45). Sa obzirom da se mera SAD pokazala značajnim prediktorom mera RRNN, RMSSD, lnLF/HF, LFnorm i HFnorm (Tabela 44), vršene su dodatne

analize uzimajući u obzir lipide, vrednosti krvnog pritiska, indeks insulinske rezistencije i menopauzu (Tabela 45). U slučaju RRNN i RMSSD veličina efekta raste kada se dodatno uzmu u obzir BMI i FAT (pre toga povezanost ne prelazi prag značajnosti). U slučaju ostalih HRV mera povezanost je uvek statistički značajna bez obzira na izbor kontrolnih kardiometaboličkih faktora i u najvećem broju slučajeva blago raste kada se dodatno uzmu u obzir BMI i FAT (Tabela 45).

Mere obim struka i WSR ne predviđaju samostalno na statistički značajnom nivou varijablu lnLF/HF kada se razmotre dodatni kontrolni kardiometabolički faktori kroz odvojene regresione modele (Tabela 46). Veličine efekta su izuzetno male u svim proveranim modelima.

Tabela 44a. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja centralne distribucije masnog tkiva kod

žena

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
RRNN	Uzrast	2,476	1,257	0,054	0,063	0,336	0,035
	OS	0,299	3,286	0,928	0,000		
	SAD	10,270	5,419	0,063	0,059		
	WSR	-390,648	530,435	0,464	0,009		
	WHR	-35,365	271,543	0,897	0,000		
SDNN	Uzrast	-0,435	0,215	0,048	0,067	0,490	0,173
	OS	-0,667	0,563	0,241	0,024		
	SAD	0,962	0,928	0,305	0,018		
	WSR	67,865	90,850	0,458	0,010		
	WHR	-38,404	46,508	0,412	0,012		
RMSSD	Uzrast	-0,497	0,231	0,036	0,075	0,531	0,219
	OS	-0,680	0,604	0,265	0,022		
	SAD	1,966	0,996	0,053	0,064		
	WSR	57,499	97,503	0,558	0,006		
	WHR	-29,686	49,914	0,554	0,006		
lnpNN50	Uzrast	-0,038	0,016	0,019	0,093	0,535	0,224
	OS	-0,021	0,041	0,611	0,005		
	SAD	0,103	0,068	0,132	0,039		
	WSR	-0,791	6,611	0,905	0,000		
	WHR	-0,530	3,384	0,876	0,000		
lnLF	Uzrast	-0,030	0,011	0,009	0,115	0,546	0,236
	OS	-0,008	0,029	0,783	0,001		
	SAD	-0,010	0,047	0,832	0,001		
	WSR	-2,232	4,644	0,633	0,004		
	WHR	0,217	2,378	0,927	0,000		
lnHF	Uzrast	-0,031	0,013	0,019	0,092	0,531	0,219
	OS	-0,053	0,033	0,117	0,042		
	SAD	0,076	0,055	0,176	0,032		
	WSR	6,403	5,403	0,241	0,024		
	WHR	-2,615	2,766	0,348	0,015		

Tabela 44b. Predviđanje HRV mera pomoću pokazatelja centralne distribucije masnog tkiva kod

žena

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
lnLF/HF	Uzrast	0,006	0,004	0,148	0,036	0,460	0,143
	OS	0,025	0,011	0,020	0,091		
	SAD	-0,049	0,018	0,007	0,120		
	WSR	-3,974	1,721	0,025	0,085		
	WHR	0,358	0,881	0,686	0,003		
lnTP	Uzrast	-0,022	0,010	0,029	0,081	0,503	0,187
	OS	-0,016	0,025	0,527	0,007		
	SAD	0,018	0,042	0,666	0,003		
	WSR	1,146	4,088	0,780	0,001		
	WHR	-1,778	2,093	0,399	0,012		
LFnorm	Uzrast	0,202	0,171	0,242	0,024	0,414	0,172
	OS	0,639	0,447	0,158	0,035		
	SAD	-1,777	0,738	0,019	0,092		
	WSR	-127,234	72,189	0,083	0,051		
	WHR	36,164	36,955	0,332	0,017		
HFnorm	Uzrast	-0,202	0,171	0,242	0,024	0,414	0,172
	OS	-0,639	0,447	0,158	0,035		
	SAD	1,777	0,738	0,019	0,092		
	WSR	127,234	72,189	0,083	0,051		
	WHR	-36,164	36,955	0,332	0,017		

Tabela 45. Povezanost HRV mera sa merom SAD u različitim regresionim modelima kod žena

Kriterijum	Modeli	Prediktor			
		SAD			
		B	SE(B)	p	Parc. deljena var.
RRNN	Uzrast, HOMA, menopauza	8,739	4,897	0,080	0,052
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	13,122	5,448	0,019	0,094
	Uzrast, UK hol, TG	8,893	4,998	0,080	0,051
	Uzrast, UK hol, TG, BMI,FAT	13,475	5,384	0,015	0,100
	Uzrast, TA sist, TA dijast	10,512	4,821	0,033	0,076
	Uzrast, TA sist, TA dijast, BMI, FAT	13,360	5,385	0,016	0,099
RMSSD	Uzrast, HOMA, menopauza	1,457	0,899	0,110	0,043
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	2,290	0,995	0,025	0,086
	Uzrast, UK hol, TG	1,757	0,938	0,066	0,057
	Uzrast, UK hol, TG, BMI,FAT	2,668	1,000	0,010	0,113
	Uzrast, TA sist, TA dijast	1,740	0,903	0,059	0,060
	Uzrast,TA sist, TA dijast, BMI, FAT	2,383	1,001	0,021	0,092
lnLF/HF	Uzrast, HOMA, menopauza	-0,040	0,017	0,021	0,089
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	-0,046	0,019	0,021	0,092
	Uzrast, UK hol, TG	-0,038	0,017	0,029	0,079
	Uzrast, UK hol, TG, BMI,FAT	-0,046	0,019	0,019	0,094
	Uzrast, TA sist, TA dijast	-0,043	0,017	0,012	0,103
	Uzrast,TA sist, TA dijast, BMI, FAT	-0,048	0,019	0,014	0,102
LFnorm	Uzrast, HOMA, menopauza	-1,691	0,689	0,017	0,094
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	-2,028	0,779	0,012	0,108
	Uzrast, UK hol, TG	-1,619	0,700	0,024	0,084
	Uzrast, UK hol, TG, BMI,FAT	-2,040	0,772	0,011	0,111
	Uzrast, TA sist, TA dijast	-1,837	0,689	0,010	0,109
	Uzrast,TA sist, TA dijast, BMI, FAT	-2,128	0,775	0,008	0,119
HFnorm	Uzrast, HOMA, menopauza	1,691	0,689	0,017	0,094
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT	2,028	0,779	0,012	0,108
	Uzrast, UK hol, TG	1,619	0,700	0,024	0,084
	Uzrast, UK hol TG, BMI,FAT	2,040	0,772	0,011	0,111
	Uzrast, TA sist, TA dijast	1,837	0,689	0,010	0,109
	Uzrast,TA sist, TA dijast, BMI, FAT	2,128	0,775	0,008	0,119

Tabela 46. Povezanost lnLF/HF mere sa obimom struka i WSR u različitim regresionim modelima kod žena

Kriterijum	Modeli	Primarni prediktor							
		OS				WSR			
		B	SE(B)	P	Parc. deljena var.	B	SE(B)	p	Parc. deljena var.
lnLF/HF	Uzrast, HOMA, menopauza;	-0,002	0,005	0,678	0,003	-0,793	0,701	0,263	0,022
	Uzrast, HOMA, menopauza, BMI, FAT;	0,002	0,007	0,822	0,001	-0,786	0,992	0,432	0,011
	Uzrast, UK hol, TG;	0,000	0,005	0,954	0,000	-0,605	0,711	0,398	0,012
	Uzrast, UK hol TG, BMI, FAT;	0,002	0,007	0,762	0,001	-0,794	0,997	0,430	0,011
	Uzrast, TA sist, TA dijast;	-0,002	0,005	0,605	0,005	-0,923	0,703	0,195	0,029
	Uzrast, TA sist, TA dijast, BMI, FAT;	0,001	0,007	0,905	0,000	-	10,03	0,991	0,301
						5			

4.6. Povezanost parametara varijabilnosti srčane frekvencije sa faktorima kardiometaboličkog rizika

U Tabeli 47. predstavljene su kardiometaboličke varijable koje su ostvarivale značajne korelacije sa HRV merama, kada se pol uzme u obzir. Varijable koje nisu imale normalnu distribuciju logaritamski su transformisane. Kod MHO muškaraca HDL holesterol korelira značajno negativno sa RMSS, pNN50 i HF, a indeks ateroskleroze pozitivno sa pNN50. HDL holesterol kod MHO žena korelira pozitivno sa RMSSD a negativno sa LF/HF, dok kod MUO žena ukupni holesterol korelira pozitivno sa HF, HDL holesterol pozitivno sa LF/HF, LDL holesterol pozitivno sa HF, a indeks ateroskleroze negativno sa LFnorm a pozitivno sa HFnorm.

CRP kod MUO muškaraca korelira pozitivno sa LF a kod MUO žena negativno sa LF/HF. Glikemija korelira negativno sa LF/HF i LFnorm, a pozitivno sa HFnorm kod MHO žena. Kod MUO žena glikemija korelira negativno sa LF/HF.

Većina HRV parametara kod premenopauzalnih žena negativno korelira sa uzrastom (SDNN: $r=-0,406$, $p=0,008$; RMSSD: $r=-0,498$, $p=0,001$; pNN50: $r=-0,464$, $p=0,002$; LF: $r=-0,385$, $p=0,012$; HF: $r=-0,408$, $p=0,007$; TP: $r=-0,441$, $p=0,003$; Tabela 48). Nakon prilagođavanja podataka za uzrast, parcijalna korelaciona analiza je pokazala da RRNN korelira značajno pozitivno sa HDL holesterolom ($r=0,505$, $p=0,006$), a negativno sa sistolnim krvnim pritiskom ($r=-0,446$, $p=0,017$) i dijastolnim krvnim pritiskom ($r=-0,414$, $p=0,029$), SDNN pozitivno sa HDL holesterolom ($r=0,376$, $p=0,049$), LF negativno sa procentom masne mase ($r=-0,456$, $p=0,015$), LF/HF negativno sa procentom masne mase ($r=-0,439$, $p=0,019$), obimom struka ($r=-0,443$, $p=0,018$) i glikemijom ($r=-0,476$, $p=0,011$), TP značajno pozitivno sa HDL holesterolom ($r=-0,461$, $p=0,013$) (Tabela 48), LFnorm korelira značajno negativno sa obimom struka i SAD, dok HFnorm korelira sa obimom struka i SAD pozitivno.

Tabela 47. Korelacija kardiometaboličkih faktora sa HRV kod MHO i MUO ispitanika oba pola

Pol			RRNN	SDNN	RMSSD	pNN50	LF	HF	LF/HF	TP	LF norm	HF norm	
Muškarci	MHO	HDL hol	r	-0,21	-0,6	-0,721	-0,686	-0,19	-0,72	0,318	0,077	0,504	-0,5
			p	0,598	0,088	0,028	0,041	0,622	0,028	0,405	0,844	0,166	0,166
		IA	r	0,452	0,306	0,556	0,766	0,071	0,461	-0,1	-0,14	-0,31	0,313
			p	0,222	0,424	0,12	0,016	0,857	0,211	0,808	0,716	0,413	0,413
	MUO	CRP	r	0,122	0,457	0,322	0,117	0,521	0,278	0,201	0,412	0,232	-0,23
			p	0,641	0,065	0,207	0,656	0,032	0,279	0,44	0,101	0,37	0,37
		HDL hol	r	0,755	0,434	0,407	0,332	0,267	0,368	-0,57	0,355	-0,41	0,414
			p	0,00	0,082	0,105	0,193	0,299	0,146	0,018	0,162	0,098	0,098
Žene	MHO	Glik	r	0,274	-0,03	0,064	0,043	-0,11	0,123	-0,64	-0,07	-0,62	0,62
			p	0,288	0,919	0,806	0,87	0,676	0,637	0,006	0,778	0,008	0,008
		UK hol	r	0,202	0,233	0,267	0,28	0,044	0,535	-0,18	0,209	-0,5	0,504
			p	0,47	0,403	0,336	0,313	0,875	0,04	0,53	0,455	0,056	0,056
	MUO	HDL hol	r	0,012	0,304	0,171	0,369	0,322	0,399	0,541	0,253	0,253	-0,25
			p	0,965	0,271	0,543	0,176	0,242	0,14	0,037	0,363	0,363	0,363
		LDL hol	r	0,207	0,302	0,275	0,273	0,148	0,603	-0,26	0,301	-0,4	0,402
			p	0,458	0,274	0,321	0,325	0,599	0,017	0,358	0,276	0,138	0,138
MUO	IA	r	0,19	0,081	0,177	0,052	-0,08	0,303	-0,49	0,1	-0,52	0,523	
		p	0,497	0,775	0,529	0,853	0,788	0,273	0,064	0,723	0,045	0,045	
	Glik	r	-0,14	0,046	0,047	0,01	0,084	0,107	-0,51	0,099	-0,4	0,396	
		p	0,63	0,872	0,867	0,971	0,766	0,704	0,05	0,724	0,144	0,144	
MUO	CRP	r	-0,36	-0,35	-0,087	-0,246	-0,26	-0,16	-0,6	-0,29	-0,42	0,419	
		p	0,194	0,196	0,759	0,376	0,343	0,581	0,017	0,295	0,12	0,12	

Podaci su kontrolisani za uzrast kod muškraca, a za uzrast i menopauzu kod žena. Logaritmovane su sledeće mere: MHO muškarci: TP; MUO muškarci: glikemija, fibrinogen; MUO žene: glikemija, pNN50, HF

Tabela 48. Parcijalne korelacije (prilagođene za uzrast) HRV mera sa antropometrijskim i kardiometaboličkim varijablama kod premenopauzalnih žena

		RRNN	SDNN	RMSSD	pNN50	LF	HF	LF/HF	lnTP	LFnorm	HFnorm
Uzrast	r	0,060	-0,406	-0,489	-0,464	0,385	0,408	0,105	-0,441	0,141	-0,141
	p	0,704	0,008	0,001	0,002	0,012	0,007	0,507	0,003	0,372	0,372
BMI	r	-0,087	-0,141	-0,106	-0,149	-0,273	0,060	-0,465	-0,199	-0,336	0,336
	p	0,658	0,474	0,591	0,448	0,160	0,761	0,013	0,309	0,081	0,081
SAD	r	0,057	0,002	0,165	0,126	-0,068	0,263	-0,301	-0,071	-0,398	0,398
	p	0,774	0,993	0,402	0,523	0,730	0,176	0,120	0,719	0,036	0,036
FAT	r	-0,200	-0,310	-0,284	-0,270	-0,456	-0,116	-0,439	-0,325	-0,321	0,321
	p	0,308	0,108	0,143	0,165	0,015	0,558	0,019	0,091	0,096	0,096
OS	r	-0,183	-0,174	-0,144	-0,224	-0,336	0,000	-0,443	-0,190	-0,443	0,443
	p	0,351	0,376	0,466	0,252	0,080	0,999	0,018	0,332	0,018	0,018
UK hol	r	0,092	0,112	0,075	-0,074	-0,007	0,107	-0,137	0,177	-0,240	0,240
	p	0,641	0,571	0,704	0,710	0,971	0,589	0,489	0,368	0,219	0,219
TG	r	-0,216	-0,273	-0,232	-0,291	-0,307	-0,175	-0,209	-0,310	-0,255	0,255
	p	0,270	0,159	0,234	0,133	0,112	0,372	0,286	0,109	0,190	0,190
HDL hol	r	0,505	0,376	0,296	0,225	0,232	0,231	-0,205	0,461	-0,247	0,247
	p	0,006	0,049	0,126	0,250	0,235	0,236	0,296	0,013	0,206	0,206
LDL hol	r	0,090	0,145	0,122	-0,002	0,038	0,167	-0,019	0,215	-0,130	0,130
	p	0,650	0,461	0,536	0,991	0,848	0,394	0,925	0,272	0,509	0,509
Glikemija	r	-0,031	-0,034	-0,001	0,012	-0,005	0,017	-0,476	-0,051	-0,368	0,368
	p	0,875	0,863	0,997	0,952	0,978	0,933	0,011	0,797	0,054	0,054
Insulinemia	r	0,033	-0,061	-0,079	-0,118	-0,047	-0,179	-0,257	-0,073	-0,030	0,030
	p	0,869	0,758	0,691	0,548	0,813	0,362	0,187	0,712	0,881	0,881
CRP	r	-0,136	-0,166	-0,071	0,023	-0,269	0,071	-0,218	-0,216	-0,251	0,251
	p	0,489	0,399	0,719	0,909	0,166	0,721	0,265	0,270	0,197	0,197
HOMA	r	-0,012	-0,077	-0,076	-0,099	-0,049	-0,151	-0,354	-0,098	-0,134	0,134
	p	0,951	0,697	0,700	0,615	0,803	0,442	0,065	0,621	0,497	0,497
TA sist	r	-0,446	-0,187	-0,126	-0,151	-0,122	-0,018	-0,194	-0,291	-0,107	0,107
	p	0,017	0,341	0,522	0,442	0,535	0,929	0,321	0,133	0,587	0,587
TA dijast	r	-0,414	-0,195	-0,122	-0,152	-0,157	0,041	-0,336	-0,323	-0,156	0,156
	p	0,029	0,320	0,536	0,439	0,424	0,836	0,081	0,093	0,427	0,427

4.6.1. Predviđanje HRV mera preko kardiometaboličkih faktora na uzorku metabolički zdravih i na uzorku osoba sa metaboličkim rizikom

U narednim tabelama posmatrana je prediktivna moć HRV mera, metaboličkim merama. Pol je služio kao kontrolna varijabla. Logaritamski su transformisane sve varijable koje nisu imale normalnu raspodelu. Na uzorku MHO osoba to su dijastolni krvni pritisak, pNN50 i TP.

U Tabeli 49. se može videti da se nijedan prediktor nije pokazao kao značajan u predikciji HRV mera u uzorku metabolički zdravih osoba. Međutim, može se pretpostaviti da bi udeo pojedinim mera u predikciji bio značajniji da je uzorak bio veći. Naime, glikemija objašnjava oko 5% varijanse u predikciji mere RRNN, dok HOMA i CRP dele oko 7%, odnosno oko 8% varijanse sa merom LF/HF. Takođe, CRP deli oko 6% varijanse u predviđanju LF. Polja za ovakve vrednosti su osenčena u tabelama.

U predviđanju HRV mera kod MUO ispitanika, logaritamski su transformisane sledeće mere: glikemija, CRP, pNN50, LF, HF, LF/HF (Tabela 50). U slučaju MUO nije bilo statistički značajnih prediktora HRV mera, osim varijable pola kod $\ln LF/HF$. Kao potencijalno dobri prediktori mere RRNN pokazali su se dijastolni krvni pritisak (6%), HDL holesterol (8%) i HOMA (10%). HOMA ostvaruje efekat između 5 i 6% u predviđanju RMSSD, $\ln pNN50$ i $\ln HF$. Sistolni pritisak učestvuje u deljenoj varijansi sa merom $\ln LF$ sa 7%. U predviđanju LF_{norm} i HF_{norm} , dijastolni pritisak objašnjava oko 8% varijanse.

Tabela 49a. Predviđanje HRV mera pomoću kardiometaboličkih faktora kod MHO ispitanika

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
RRNN	Pol	-21,493	46,872	0,651	0,010	0,505	-0,028
	TA sist	-0,336	1,799	0,854	0,002		
	lnTA dijast	-186,127	191,764	0,343	0,043		
	TG	-22,142	46,666	0,640	0,011		
	HDL hol	46,680	47,172	0,334	0,045		
	Glikemija	54,867	51,445	0,298	0,051		
	HOMA	9,025	28,336	0,753	0,005		
	CRP	-2,279	8,362	0,788	0,004		
SDNN	Pol	8,684	8,836	0,337	0,044	0,332	-0,228
	TA sist	0,232	0,339	0,502	0,022		
	lnTA dijast	-11,632	36,150	0,751	0,005		
	TG	-6,770	8,797	0,450	0,028		
	HDL hol	-1,162	8,893	0,897	0,001		
	Glikemija	-1,019	9,698	0,917	0,001		
	HOMA	0,670	5,342	0,901	0,001		
	CRP	0,059	1,576	0,971	0,000		
RMSSD	Pol	15,202	10,364	0,157	0,093	0,397	-0,163
	TA sist	0,335	0,398	0,409	0,033		
	lnTA dijast	-27,476	42,401	0,524	0,020		
	TG	-5,792	10,318	0,581	0,015		
	HDL hol	-4,171	10,430	0,693	0,008		
	Glikemija	3,355	11,375	0,771	0,004		
	HOMA	-1,840	6,265	0,772	0,004		
	CRP	-0,281	1,849	0,881	0,001		
lnpNN50	Pol	0,475	0,677	0,491	0,023	0,283	-0,270
	TA sist	0,004	0,026	0,868	0,001		
	lnTA dijast	-0,592	2,768	0,833	0,002		
	TG	-0,187	0,674	0,784	0,004		
	HDL hol	-0,271	0,681	0,694	0,008		
	Glikemija	0,327	0,743	0,664	0,009		
	HOMA	-0,090	0,409	0,828	0,002		
	CRP	0,046	0,121	0,707	0,007		
LF	Pol	322,478	288,960	0,277	0,056	0,440	-0,113
	TA sist	10,131	11,093	0,371	0,038		
	lnTA dijast	-299,585	1182,199	0,802	0,003		
	TG	-267,668	287,690	0,363	0,040		
	HDL hol	-41,270	290,807	0,889	0,001		
	Glikemija	43,712	317,149	0,892	0,001		
	HOMA	-127,907	174,686	0,472	0,025		
	CRP	-62,199	51,553	0,241	0,065		

Tabela 49b. Predviđanje HRV mera pomoću metaboličkih faktora kod MHO ispitanika

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
HF	Pol	561,011	341,295	0,115	0,114	0,413	-0,146
	TA sist	8,084	13,103	0,544	0,018		
	lnTA dijast	-268,689	1396,314	0,849	0,002		
	TG	-28,592	339,795	0,934	0,000		
	HDL hol	-153,358	343,476	0,660	0,009		
	Glik	116,617	374,590	0,759	0,005		
	HOMA	-83,364	206,324	0,690	0,008		
	CRP	8,709	60,891	0,888	0,001		
LF/HF	Pol	-0,419	0,528	0,436	0,029	0,551	0,039
	TA sist	-0,011	0,020	0,606	0,013		
	lnTA dijast	2,130	2,158	0,335	0,045		
	TG	-0,186	0,525	0,726	0,006		
	HDL hol	-0,181	0,531	0,736	0,005		
	Glik	-0,036	0,579	0,951	0,000		
	HOMA	-0,391	0,319	0,234	0,067		
	CRP	-0,125	0,094	0,197	0,078		
lnTP	Pol	0,040	0,362	0,914	0,001	0,279	-0,273
	TA sist	0,009	0,014	0,536	0,018		
	lnTA dijast	-0,234	1,481	0,876	0,001		
	TG	-0,326	0,360	0,376	0,038		
	HDL hol	0,009	0,364	0,981	0,000		
	Glik	0,094	0,397	0,815	0,003		
	HOMA	0,103	0,219	0,643	0,010		
	CRP	0,007	0,065	0,910	0,001		
LFnorm	Pol	-6,990	6,891	0,322	0,047	0,587	0,095
	TA sist	0,017	0,265	0,950	0,000		
	lnTA dijast	8,935	28,193	0,754	0,005		
	TG	-6,596	6,861	0,347	0,042		
	HDL hol	-0,676	6,935	0,923	0,000		
	Glikemija	-3,175	7,563	0,679	0,008		
	HOMA	-3,415	4,166	0,422	0,031		
	CRP	-1,975	1,229	0,123	0,110		
HFnorm	Pol	6,990	6,891	0,322	0,047	0,587	0,095
	TA sist	-0,017	0,265	0,950	0,000		
	lnTA dijast	-8,935	28,193	0,754	0,005		
	TG	6,596	6,861	0,347	0,042		
	HDL hol	0,676	6,935	0,923	0,000		
	Glikemija	3,175	7,563	0,679	0,008		
	HOMA	3,415	4,166	0,422	0,031		
	CRP	1,975	1,229	0,123	0,110		

Tabela 50a. Predviđanje HRV mera pomoću kardiometaboličkih faktora kod MUO ispitanika

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
RRNN	Pol	-1,553	52,615	0,977	0,000	0,480	-0,006
	TA sist	0,515	1,809	0,778	0,003		
	TA dijast	-3,196	2,408	0,196	0,064		
	TG	-15,478	23,508	0,516	0,016		
	HDL hol	-160,864	108,513	0,150	0,078		
	lnGlikemija	35,489	131,559	0,789	0,003		
	HOMA	-20,840	12,109	0,097	0,102		
	lnCRP	0,497	24,589	0,984	0,000		
SDNN	Pol	-1,438	7,496	0,849	0,001	0,418	-0,079
	TA sist	-0,192	0,258	0,463	0,021		
	TA dijast	0,067	0,343	0,848	0,001		
	TG	-3,150	3,349	0,356	0,033		
	HDL hol	-3,058	15,460	0,845	0,002		
	lnGlikemija	-19,276	18,743	0,313	0,039		
	HOMA	-0,973	1,725	0,578	0,012		
	lnCRP	-0,176	3,503	0,960	0,000		
RMSSD	Pol	3,654	7,689	0,639	0,009	0,447	-0,047
	TA sist	-0,152	0,264	0,570	0,013		
	TA dijast	-0,113	0,352	0,751	0,004		
	TG	-2,628	3,436	0,451	0,022		
	HDL hol	-14,386	15,858	0,373	0,031		
	lnGlikemija	-13,901	19,227	0,476	0,020		
	HOMA	-2,157	1,770	0,234	0,054		
	lnCRP	0,675	3,594	0,852	0,001		
lnpNN50	Pol	0,108	0,556	0,848	0,001	0,500	0,019
	TA sist	-0,020	0,019	0,315	0,039		
	TA dijast	-0,002	0,025	0,923	0,000		
	TG	-0,148	0,248	0,557	0,013		
	HDL hol	-0,837	1,146	0,472	0,020		
	lnGlikemija	-0,886	1,390	0,529	0,015		
	HOMA	-0,164	0,128	0,210	0,060		
	lnCRP	-0,069	0,260	0,793	0,003		
lnLF	Pol	-0,140	0,465	0,765	0,003	0,507	0,028
	TA sist	-0,022	0,016	0,178	0,069		
	TA dijast	0,010	0,021	0,644	0,008		
	TG	-0,064	0,208	0,759	0,004		
	HDL hol	0,089	0,958	0,926	0,000		
	lnGlikemija	-0,699	1,162	0,552	0,014		
	HOMA	-0,100	0,107	0,358	0,032		
	lnCRP	-0,106	0,217	0,629	0,009		

Tabela 50b. Predviđanje HRV mera pomoću kardiometaboličkih faktora kod MUO ispitanika

Kriterijum	Prediktor	B	SE(B)	p	parc. deljena varijansa	R	Korig. R ²
lnHF	Pol	0,043	0,540	0,937	0,000	0,415	-0,083
	TA sist	-0,008	0,019	0,657	0,008		
	TA dijast	0,008	0,025	0,761	0,004		
	TG	-0,201	0,241	0,413	0,026		
	HDL hol	-0,300	1,113	0,790	0,003		
	lnGlikemija	-0,528	1,350	0,699	0,006		
	HOMA	-0,156	0,124	0,221	0,057		
	lnCRP	0,041	0,252	0,871	0,001		
lnLF/HF	Pol	-0,699	0,273	0,016	0,202	0,500	0,019
	TA sist	-0,003	0,009	0,738	0,004		
	TA dijast	0,011	0,012	0,399	0,028		
	TG	0,099	0,122	0,424	0,025		
	HDL hol	0,803	0,562	0,165	0,073		
	lnGlikemija	0,178	0,682	0,796	0,003		
	HOMA	0,046	0,063	0,469	0,020		
	lnCRP	-0,093	0,127	0,474	0,020		
TP	Pol	-312,104	758,943	0,684	0,006	0,378	-0,120
	TA sist	-19,087	26,096	0,471	0,020		
	TA dijast	16,762	34,732	0,633	0,009		
	TG	-336,993	339,092	0,329	0,036		
	HDL hol	45,956	1565,224	0,977	0,000		
	lnGlikemija	-2110,158	1897,648	0,276	0,045		
	HOMA	-12,791	174,665	0,942	0,000		
	lnCRP	31,238	354,687	0,930	0,000		
LFnorm	Pol	-9,971	6,072	0,113	0,094	0,417	-0,080
	TA sist	-0,213	0,209	0,318	0,038		
	TA dijast	0,421	0,278	0,142	0,081		
	TG	-0,468	2,713	0,864	0,001		
	HDL hol	6,732	12,522	0,595	0,011		
	lnGlikemija	4,220	15,182	0,783	0,003		
	HOMA	0,833	1,397	0,556	0,013		
	lnCRP	-1,232	2,838	0,668	0,007		
HFnorm	Pol	9,971	6,072	0,113	0,094	0,417	-0,080
	TA sist	0,213	0,209	0,318	0,038		
	TA dijast	-0,421	0,278	0,142	0,081		
	TG	0,468	2,713	0,864	0,001		
	HDL hol	-6,732	12,522	0,595	0,011		
	lnGlikemija	-4,220	15,182	0,783	0,003		
	HOMA	-0,833	1,397	0,556	0,013		
	lnCRP	1,232	2,838	0,668	0,007		

U Tabeli 51. predstavljene su razlike metaboličkih parametara u grupama MHO i MUO u okviru svake HRV mere podeljene na gornji i donji tercil (u tabelama su navedene vrednosti gornje i donje granice). Nivo statistički značajne razlike je $p < 0,05$. Podaci su posmatrani uzimajući pol u obzir. Varijable glikemija, CRP i fibrinogen su logaritmovane, s obzirom da nisu imale normalnu raspodelu u uzorku MUO.

Tabela 51a. Razlike između kardiometaboličkih parametara kod MHO i MUO osoba u okviru

HRV mera podeljenih na tercile

		MHO				MUO				
		$M_{dt} - M_{gt}$	T	p	η^2	$M_{dt} - M_{gt}$	t	p	η^2	
UK hol		-0,537	1,102	0,280	0,043	-0,756	1,994	0,054	0,108	
TG		0,155	-0,465	0,645	0,008	-0,316	0,771	0,446	0,018	
HDL hol		-0,309	1,958	0,060	0,120	0,004	0,396	0,694	0,005	
LDL hol	RRNN	-0,364	0,888	0,382	0,027	RRNN	-0,618	2,049	0,049	0,113
IA	DT ≤ 790,00	-0,080	0,351	0,728	0,004	DT ≤ 743,00	-0,392	1,097	0,280	0,035
Glikemija	GT ≥ 899,33	-0,278	1,866	0,073	0,111	GT ≥ 846,00	0,029	-0,439	0,663	0,006
Insulin		2,039	-1,374	0,180	0,063		0,796	-0,333	0,741	0,003
CRP		-1,234	0,406	0,690	0,010		-0,044	0,315	0,756	0,004
Fibrinogen		0,051	-0,364	0,719	0,005		0,248	-2,335	0,026	0,142
HOMA		0,302	-0,874	0,389	0,027		0,463	-0,568	0,574	0,010
UK hol		0,614	-1,852	0,074	0,100		0,208	-0,563	0,577	0,009
TG		0,362	-1,433	0,162	0,062		0,131	-0,493	0,625	0,007
HDL hol		-0,047	-0,088	0,931	0,000		0,036	-0,269	0,789	0,002
LDL hol	SDNN	0,450	-1,609	0,118	0,077	SDNN	0,110	-0,332	0,742	0,003
IA	DT ≤ 38,00	0,452	-1,301	0,203	0,052	DT ≤ 26,00	0,056	-0,318	0,752	0,003
Glikemija	GT ≥ 48,00	0,066	-0,413	0,682	0,005	GT ≥ 43,00	0,114	-1,626	0,113	0,070
Insulin		1,814	-1,009	0,321	0,032		2,793	-1,169	0,250	0,038
CRP		-1,147	0,425	0,676	0,010		0,088	-0,214	0,833	0,002
Fibrinogen		0,042	-0,630	0,533	0,012		0,058	-0,635	0,530	0,011
HOMA		0,407	-1,054	0,300	0,035		1,204	-1,659	0,106	0,073
UK hol		0,531	-1,211	0,237	0,053		-0,108	0,286	0,777	0,002
TG		0,313	-1,015	0,319	0,037		0,047	-0,136	0,892	0,000
HDL hol		-0,113	0,362	0,720	0,005		-0,002	-0,083	0,934	0,000
LDL hol	RMSSD	0,400	-0,987	0,332	0,035	RMSSD	-0,130	0,445	0,659	0,006
IA	DT ≤ 25,33	0,350	-0,495	0,625	0,009	DT ≤ 16,00	-0,063	0,326	0,747	0,003
Glikemija	GT ≥ 43,66	-0,133	1,038	0,308	0,038	GT ≥ 30,00	0,108	-1,469	0,151	0,059
Insulin		2,983	-2,206	0,036	0,153		4,563	-1,694	0,099	0,078
CRP		-1,451	0,757	0,459	0,033		0,182	-0,471	0,642	0,010
Fibrinogen		0,075	-0,884	0,384	0,028		0,125	-1,585	0,122	0,069
HOMA		0,599	-1,889	0,070	0,117		1,748	-2,198	0,035	0,125
UK hol		0,699	-1,591	0,124	0,089		-0,102	0,335	0,740	0,003
TG		0,302	-1,074	0,292	0,041		0,061	-0,215	0,831	0,001
HDL hol		0,016	-0,512	0,613	0,010		-0,037	0,596	0,555	0,011
LDL hol	pNN50	0,437	-1,100	0,281	0,043	pNN50	-0,095	0,342	0,734	0,003
IA	DT ≤ 5,213	0,237	-0,362	0,720	0,005	DT ≤ 5,567	0,024	-0,294	0,771	0,003
Glikemija	GT ≥ 22,40	-0,195	1,332	0,194	0,061	GT ≥ 7,23	0,093	-2,245	0,032	0,132
Insulin		2,694	-1,838	0,077	0,112		4,857	-1,880	0,069	0,097
CRP		-1,488	0,793	0,440	0,040		0,292	-0,792	0,437	0,027
Fibrinogen		0,189	-1,136	0,266	0,046		0,086	-0,747	0,460	0,017
HOMA		0,517	-1,506	0,144	0,077		1,640	-2,102	0,043	0,118
UK hol		0,789	-1,497	0,146	0,077		0,116	-0,243	0,810	0,002
TG		0,443	-2,507	0,018	0,189		0,026	-0,120	0,905	0,000
HDL hol		-0,068	0,638	0,529	0,015		0,026	-0,132	0,896	0,000
LDL hol	LF	0,657	-1,361	0,185	0,064	LF	0,074	-0,184	0,855	0,001
IA	DT ≤ 490,00	0,661	-1,560	0,130	0,083	DT ≤ 206,00	0,001	-0,100	0,921	0,000
Glikemija	GT ≥ 842,66	0,129	-0,637	0,529	0,015	GT ≥ 583,00	0,125	-1,688	0,101	0,079
Insulin		1,145	-0,768	0,449	0,021		3,898	-1,700	0,099	0,081
CRP		0,969	-0,619	0,545	0,025		0,351	-1,005	0,327	0,048
Fibrinogen		-0,053	0,289	0,775	0,003		0,093	-1,151	0,258	0,038
HOMA		0,310	-0,936	0,358	0,031		1,572	-2,286	0,029	0,137

M_{dt} - srednja vrednost donjeg tercila; M_{gt} - srednja vrednost gornjeg tercila; DT- donji tercil; GT- gornji tercil;

Tabela 51b. Razlike između kardiometaboličkih parametara kod MHO i MUO osoba u okviru

HRV mera podeljenih na tercile

		MHO				MUO			
		$M_{dt} - M_{gt}$	t	p	η^2	$M_{dt} - M_{gt}$	t	p	η^2
UK hol		0,698	-1,863	0,074	0,118	-0,310	0,836	0,409	0,021
TG		0,307	-1,167	0,253	0,048	0,114	-0,317	0,754	0,003
HDL hol		-0,001	-0,420	0,677	0,007	-0,047	0,356	0,724	0,004
LDL hol	HF	0,452	-1,250	0,222	0,055	HF	-0,319	1,096	0,281
IA	DT ≤ 285,33	0,307	-0,612	0,546	0,014	DT ≤ 102,00	-0,132	0,607	0,548
Glikemija	GT ≥ 754,66	-0,220	1,269	0,215	0,056	GT ≥ 360,00	0,061	-0,775	0,444
Insulin		2,202	-1,385	0,177	0,067		4,756	-1,726	0,094
CRP		-1,607	0,986	0,339	0,057		0,061	-0,023	0,982
Fibrinogen		0,020	-0,559	0,581	0,011		-0,039	0,344	0,733
HOMA		0,405	-1,118	0,273	0,044		1,597	-2,000	0,054
UK hol		-0,055	0,386	0,702	0,006		0,281	-0,754	0,456
TG		-0,159	0,108	0,915	0,000		-0,064	-0,133	0,895
HDL hol		0,229	-0,849	0,403	0,026		0,091	-0,283	0,779
LDL hol	LF/HF	-0,060	0,214	0,832	0,002	LF/HF	0,219	-0,766	0,449
IA	DT ≤ 0,9667	-0,250	-0,068	0,946	0,000	DT ≤ 1,07	-0,123	-0,213	0,833
Glikemija	GT ≥ 1,84	0,218	-1,632	0,114	0,090	GT ≥ 1,88	-0,036	0,532	0,598
Insulin	kontr. za pol	-1,291	1,306	0,203	0,059	kontr. za pol	-1,125	0,271	0,788
CRP		2,993	-1,493	0,154	0,116		0,257	-0,650	0,522
Fibrinogen		0,054	0,584	0,564	0,012		0,010	0,082	0,935
HOMA		-0,201	0,905	0,373	0,030		-0,666	0,644	0,524
UK hol		0,730	-1,616	0,118	0,088		0,407	-1,200	0,239
TG		0,311	-1,815	0,081	0,109		0,152	-0,613	0,544
HDL hol		0,135	-0,992	0,330	0,035		0,049	-0,210	0,835
LDL hol	TP	0,406	-0,913	0,369	0,030	TP	0,286	-1,018	0,316
IA	DT ≤ 1771,33	0,052	-0,182	0,857	0,001	DT ≤ 842,00	0,163	-0,998	0,326
Glikemija	GT ≥ 2539,00	-0,031	0,175	0,862	0,001	GT ≥ 2118,00	0,053	-0,893	0,378
Insulin		-0,165	0,044	0,965	0,000		2,782	-1,257	0,218
CRP		-0,508	0,633	0,537	0,028		0,188	-0,421	0,679
Fibrinogen		0,353	-1,199	0,241	0,051		0,097	-1,032	0,310
HOMA		-0,082	0,202	0,842	0,001		0,970	-1,394	0,172
UK hol		-0,055	0,386	0,702	0,006		0,391	-1,019	0,316
TG		-0,159	0,108	0,915	0,000		0,063	-0,364	0,718
HDL hol		0,229	-0,849	0,403	0,026		0,067	-0,218	0,829
LDL hol	LFnorm	-0,060	0,214	0,832	0,002	LFnorm	0,295	-0,992	0,328
IA	DT ≤ 49,06	-0,250	-0,068	0,946	0,000	DT ≤ 51,70	0,046	-0,614	0,544
Glikemija	GT ≥ 64,76	0,218	-1,632	0,114	0,090	GT ≥ 66,20	-0,023	0,356	0,724
Insulin		-1,291	1,306	0,203	0,059		0,284	-0,045	0,965
CRP		2,993	-1,493	0,154	0,116		0,143	-0,322	0,750
Fibrinogen		0,054	0,584	0,564	0,012		0,027	0,384	0,704
HOMA		-0,201	0,905	0,373	0,030		-0,181	0,329	0,744
UK hol		0,055	-0,386	0,702	0,006		-0,391	1,019	0,316
TG		0,159	-0,108	0,915	0,000		-0,063	0,364	0,718
HDL hol		-0,229	0,849	0,403	0,026		-0,067	0,218	0,829
LDL hol	HFnorm	0,060	-0,214	0,832	0,002	HFnorm	-0,295	0,992	0,328
IA	DT ≤ 35,23	0,250	0,068	0,946	0,000	DT ≤ 33,80	-0,046	0,614	0,544
Glikemija	GT ≥ 50,93	-0,218	1,632	0,114	0,090	GT ≥ 48,30	0,023	-0,356	0,724
Insulin		1,291	-1,306	0,203	0,059		-0,284	0,045	0,965
CRP		-2,993	1,493	0,154	0,116		-0,143	0,322	0,750
Fibrinogen		-0,054	-0,584	0,564	0,012		-0,027	-0,384	0,704
HOMA		0,201	-0,905	0,373	0,030		0,181	-0,329	0,744

M_{dt} - srednja vrednost donjeg tercila; M_{gt} - srednja vrednost gornjeg tercila; DT- donji tercil; GT- gornji tercil;

Primetno je da se u podgrupama MUO više metaboličkih parametara značajno razlikuje (u okviru donjeg i gornjeg tercila pojedinačnih HRV mera). Kod MHO ispitanika postoji statistički značajna razlika u nivou insulina kada se ispitanici podele po RMSSD meri, kao i u nivou triglicerida, kada se podele po LF meri. Kada je reč o MUO ispitanicima, grupe se razlikuju po varijabli HOMA u tri slučaja – kada se grupe podele po merama LF, pNN50 i RMSSD na donji i gornji tercil. Pored toga, kod MUO ispitanika se javlja statistički značajna razlika u varijablama LDL i fibrinogenu kada se ispitanici podele po RRNN meri u dve grupe (gornji i donji tercil).

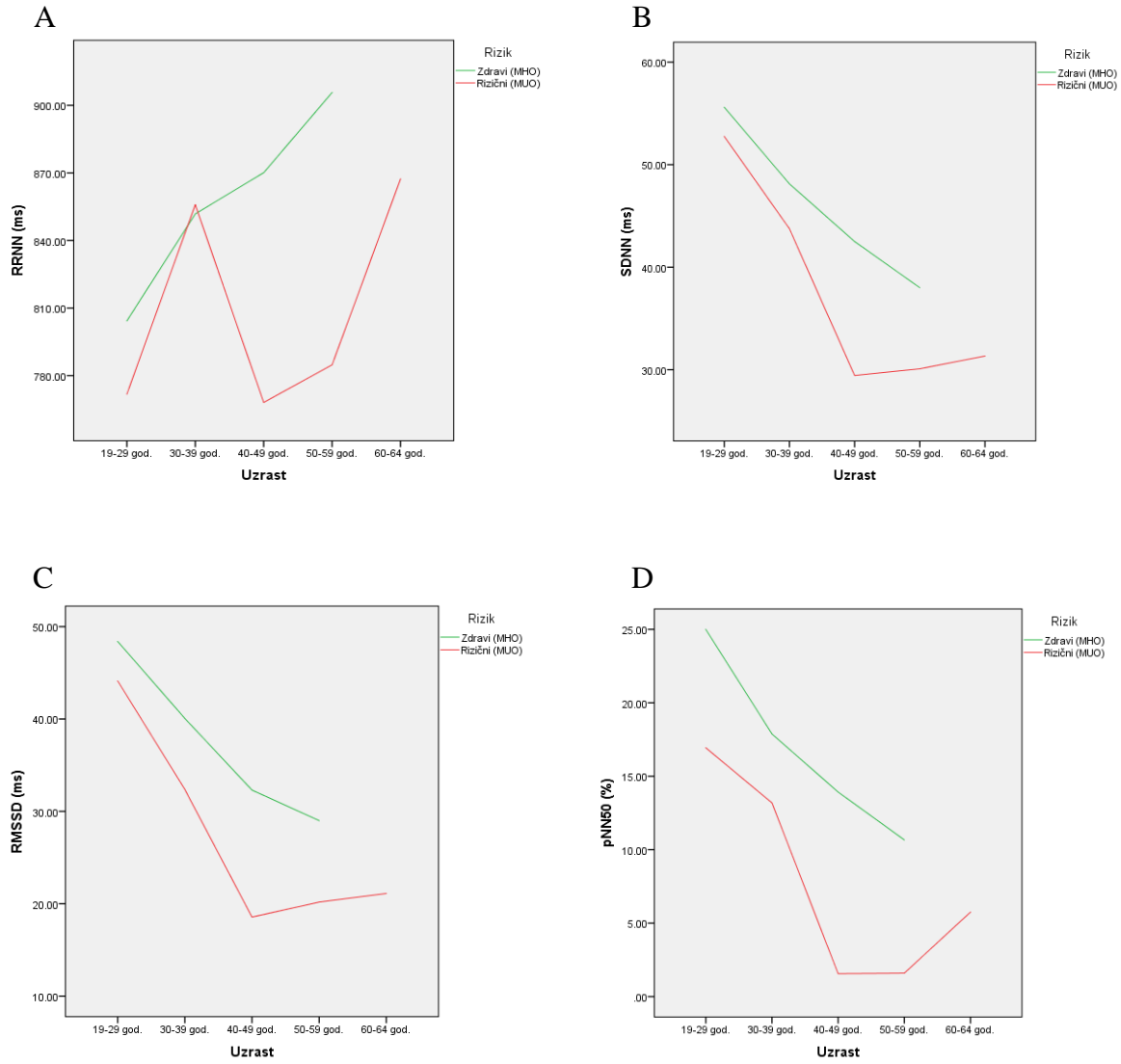
4.7. Uzrasna dinamika kretanja varijabilnosti srčane frekvencije kod metabolički zdravih i gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom

Na Grafikonima 3., 4. i 5. predstavljena je dinamika kretanja HRV mera po decenijama života kod metabolički zdravih i gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom kod oba pola. Očigledne su promene HRV mera kod zdravih i rizičnih ispitanika tokom povećanja životne dobi. U obe grupe vidljiv je pad HRV mera sa povećanjem decenija života mada metabolički zdrave gojazne osobe odlikuju više vrednosti HRV mera. Grafikon 4c pokazuje balans simpatikusa i parasimpatikusa procenjen kroz meru LF/HF gde se vidi da je ova mera viša kod MHO osoba u odnosu na MUO osobe, sa trendom pada kod MHO u periodu od 40-49. godine života, dok se kod MUO osoba sa uzrastom vidi konstantan rast ove mere. Ovakve razlike baziraju se na padu LF a ne tako dramatičnom padu HF kod MHO u ovom uzrasnom periodu dok se kod MUO zapaža aplatiranost simpatikusa a pad parasimpatikusa sa uzrastom. Kada su grafikonima predstavljene HRV mere MHO i MUO muškaraca i žena odvojeno, HRV je naprosto jako promenljiva sa uzrastom. Kriva za sve četiri podgrupe ima tendenciju pada gde

najviše vrednosti pripadaju MHO muškarcima u većini slučajeva. Krive grafikona za sve podgrupe u periodu uzrasta 40-49 godina menjaju svoj dotadašnji pravac kretanja sa uzrastom.

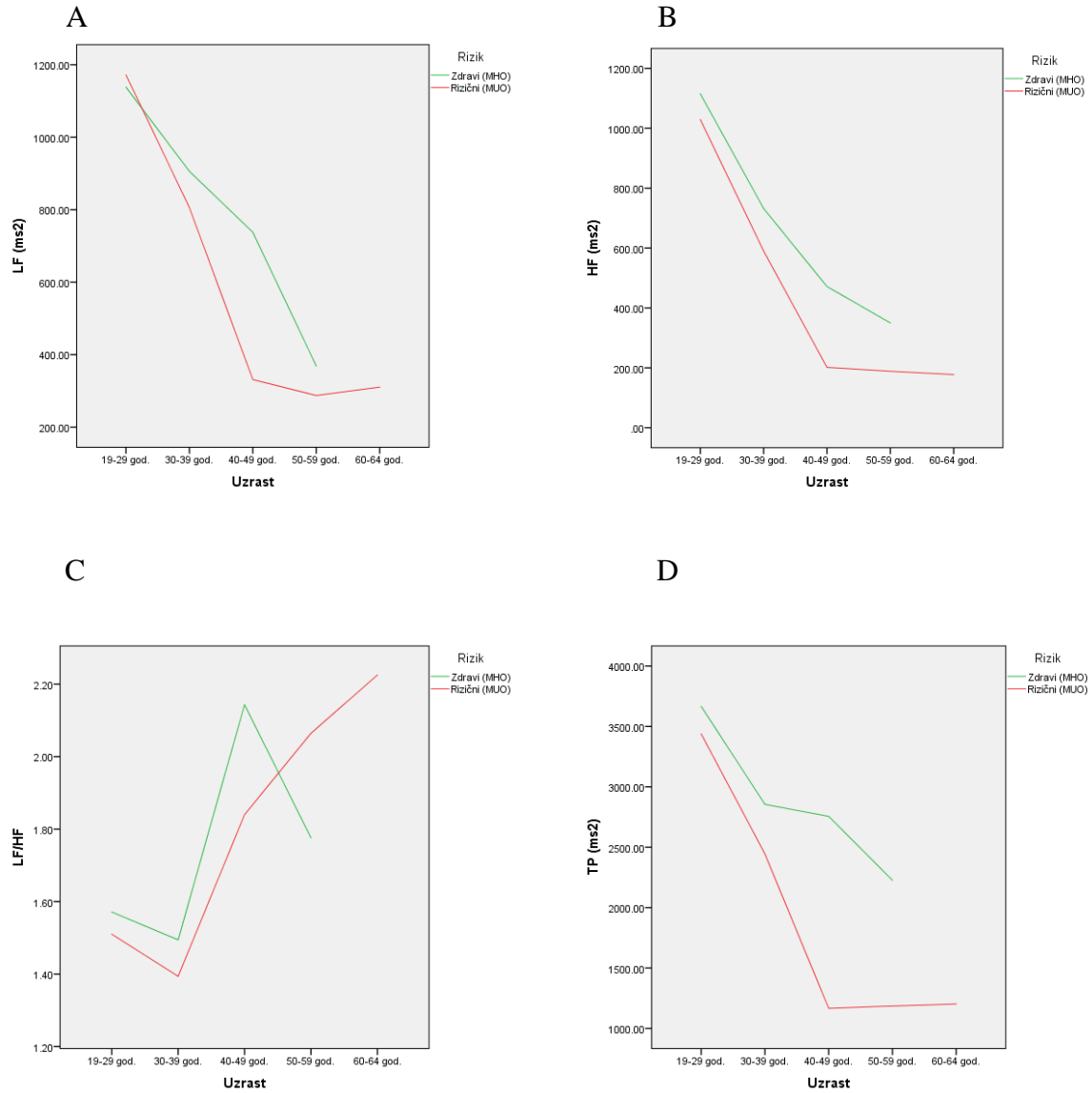
Grafikon 3. Markeri HRV kod MHO i MUO osoba po uzrasnim grupama

(A – RRNN; B – SDNN; C – RMSSD; D – pNN50)



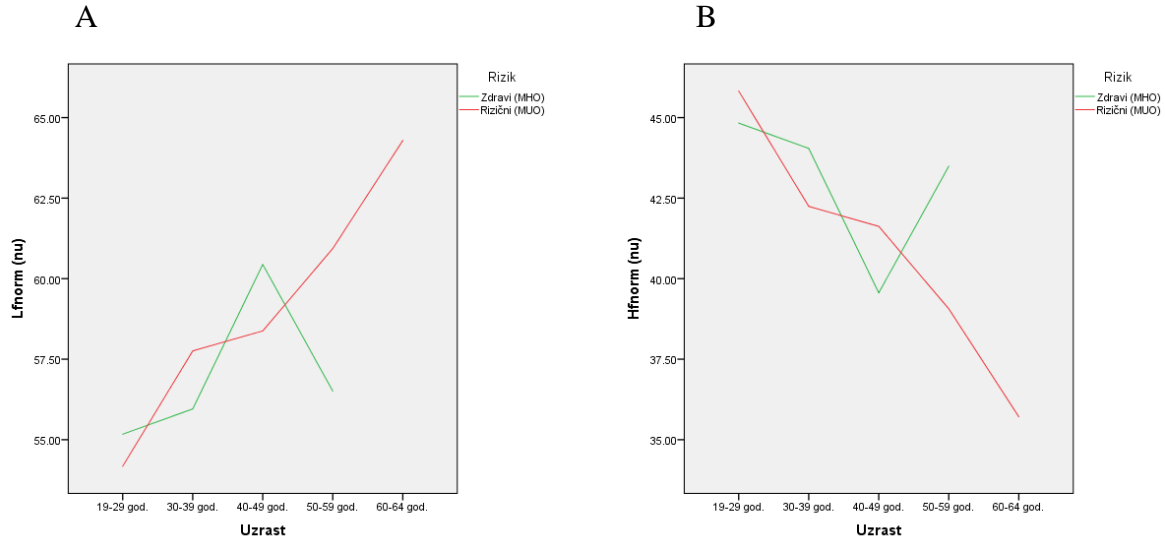
Grafikon 4. Markeri HRV kod MHO i MUO osoba po uzrasnim grupama

(A – LF; B – HF; C – LF/HF; D – TP)

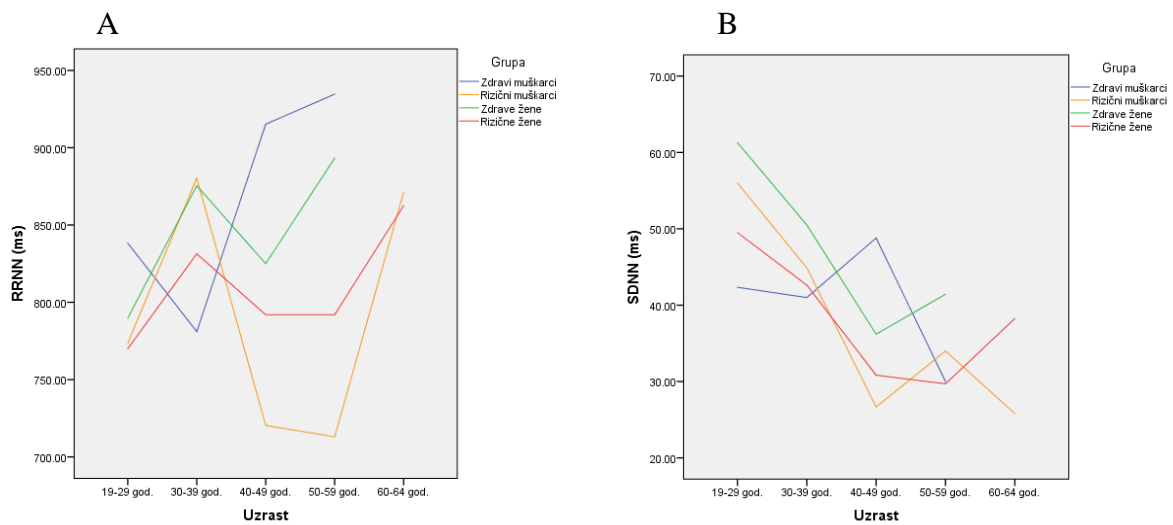


Grafikon 5. Markeri HRV kod MHO i MUO osoba po uzrasnim grupama

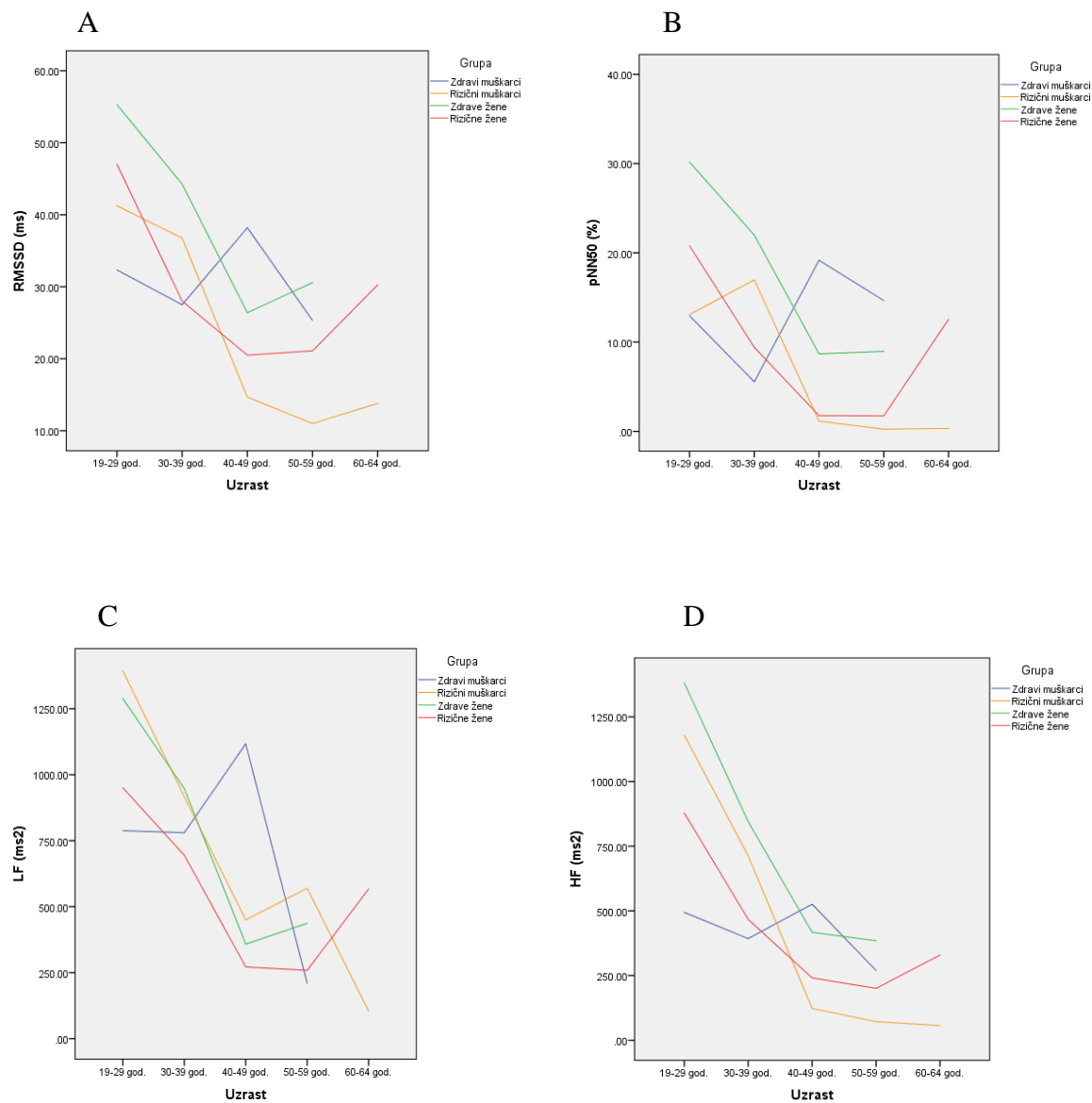
(A – LF norm; B – HF norm)



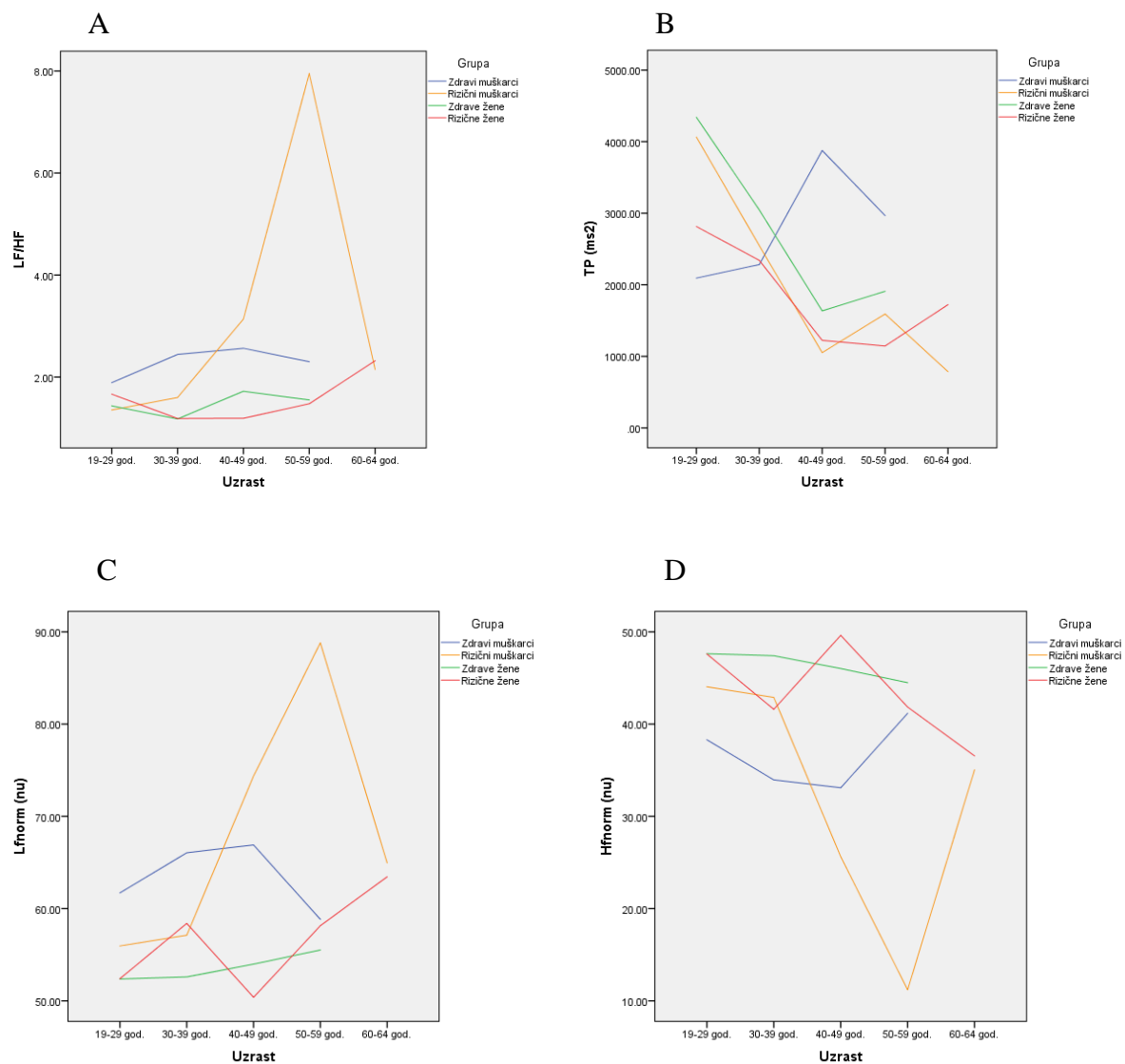
Grafikon 6. Uzrasna dinamika kretanja vrednosti RRNN i SDNN kod grupa podjeljenih po polu i kardiometaboličkom riziku (A – RRNN; B – SDNN)



Grafikon 7. Uzasna dinamika kretanja vrednosti RMSSD, pNN50, LF i HF kod grupa podeljenih po polu i kardiometaboličkom riziku (A – RMSSD; B – pNN50; C – LF; D - HF)



Grafikon 8. Uzasna dinamika kretanja vrednosti TP, LFnorm, HFnorm i LFnorm kod grupa podeljenih po polu i kardiometaboličkom riziku (A - TP; B – LFnorm; C – LFnorm; D - HFnorm)



4.8. Testiranje razlika HRV mera po uzrasnim kategorijama kod metabolički zdravih i gojaznih ispitanika sa metaboličkim rizikom

Jednofaktorskom analizom varijanse ispitano je da li postoji razlika u HRV merama između različitih uzrasnih kategorija kod metabolički zdravih i kod gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom, odvojeno (Tabele 52 i 53). U slučaju kada varijanse između grupa nisu bile homogene, korišćen je Velšov statistik.

U grupi metabolički zdravih gojaznih osoba nije bilo ispitanika životne dobi od 60-64 godine, te je ta kategorija isključena iz analiza. Samo u slučaju HF postoji razlika osoba različitog uzrasta (Tabela 52), gde najmlađe osobe imaju najviše rezultate na HF a najstarije imaju najniže. Iako analize nisu pokazale da se sve uzrasne grupe razlikuju međusobno, deluje smisljeno zaključiti, s obzirom na prosečne vrednosti grupa i veličinu efekta (parc. η^2), da vrednost HF opada sa uzrastom. Čini se da do najveće promene, odnosno pada vrednosti HF mere, dolazi između perioda 19-29 i 30-39 godina (tačnije, odmah nakon perioda 19-29 godina).

Kada su u pitanju osobe sa metaboličkim rizikom, razlike uzrasnih kategorija nađene su u pogledu rezultata na SDNN, RMSSD, lnPNN50, lnLF, lnHF i TP (Tabela 53). Veličine efekta se u svim slučajevima kreću između 28% i 36% (drugim rečima, oko 30% varijanse razlikovanja osoba po rezultatu može se pripisati razlikama u uzrastu). U praktično svim navedenim slučajevima najmlađa kategorija ima najviše rezultate, rezultati onda padaju kako se povećava uzrast, sve do kategorije 40-49 godina, nakon koje dolazi do stagnacije rezultata. Najveći pad HRV mera događa se između kategorija 19-29 i 40-49 godina (pad u tom delu deluje prilično ravnomerno). Samo u jednom slučaju, pri razlikovanju varijable RMSSD trend je drugačiji. Naime, uzrasna kategorija od 30 do 39 godina ne razlikuje se na statistički značajnom nivou od grupe od 60-64 godina.

Interesantno je da kod gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom razlikovanje uzrasnih kategorija po rezultatu na HRV merama ima relativno veliki efekat. U svim slučajevima, osim u slučaju $\ln LF/HF$, LF_{norm} i HF_{norm} , veličina efekta je minimum oko 13%. Rezultati svakako ukazuju da su razlike osoba različitih uzrasnih kategorija u pogledu rezultata na HRV merama izraženije i jače kod rizičnih nego kod zdravih osoba.

Tabela 52. HRV pokazatelji kod metabolički zdravih ispitanika po uzrasnim kategorijama

Zavisna varijabla	F	df1	df2	p	parc. η^2	Razlikovanje grupa ¹		
						Uzrast	M	Pripadnost ²
RRNN	1,394	3		0,258	0,091	19-29 god.	804,30	A
						30-39 god.	851,81	A
						40-49 god.	870,10	A
						50-59 god.	905,70	A
SDNN	2,009	3		0,127	0,126	19-29 god.	55,60	A
						30-39 god.	48,13	A
						40-49 god.	42,50	A
						50-59 god.	38,00	A
RMSSD	1,892	3		0,146	0,119	19-29 god.	48,40	A
						30-39 god.	40,06	A
						40-49 god.	32,30	A
						50-59 god.	29,00	A
lnpNN50	1,816	3	42	0,159	0,115	19-29 god.	2,75	A
						30-39 god.	2,56	A
						40-49 god.	1,90	A
						50-59 god.	1,68	A
LF	2,361	3		0,085	0,144	19-29 god.	1138,20	A
						30-39 god.	905,81	A
						40-49 god.	737,70	A
						50-59 god.	368,60	A
HF	3,270*	3	20,217	0,005	0,197	19-29 god.	1115,10	A
						30-39 god.	731,88	A, B
						40-49 god.	471,28	B
						50-59 god.	350,08	B
LF/HF	0,615	3		0,587	0,044	19-29 god.	1,57	A
						30-39 god.	1,49	A
						40-49 god.	2,14	A
						50-59 god.	1,78	A
lnTP	1,241	3		0,307	0,081	19-29 god.	8,05	A
						30-39 god.	7,75	A
						40-49 god.	7,64	A
						50-59 god.	7,47	A
LFnorm	0,158*	3	19,159	0,924	0,015	19-29 god.	55,17	A
						30-39 god.	55,96	A
						40-49 god.	60,44	A
						50-59 god.	56,51	A
HFnorm	0,158*	3	19,159	0,924	0,015	19-29 god.	44,83	A
						30-39 god.	44,04	A
						40-49 god.	39,56	A
						50-59 god.	43,49	A

*korišćen je Welch-ov test, ¹na osnovu LSDtesta, ²grupe koje ne dele isto slovo se razlikuju

Tabela 53. HRV pokazatelji kod metabolički rizičnih ispitanika po uzrasnim kategorijama

Zavisna varijabla	F	df1	df2	P	parc. η^2	Razlikovanje grupa ¹		
						Uzrast	M	Pripadnost ²
RRNN	1,794	4		0,145	0,130	19-29 god,	771,75	A
						30-39 god,	855,88	A
						40-49 god,	768,11	A
						50-59 god,	784,82	A
						60-64 god,	867,33	A
SDNN	4,765	4		0,003	0,284	19-29 god.	52,75	A
						30-39 god.	43,75	A
						40-49 god.	29,44	B
						50-59 god.	30,09	B
						60-64 god.	31,33	B
RMSSD	4,912	4		0,002	0,290	19-29 god.	44,13	A
						30-39 god.	32,38	A, C
						40-49 god.	18,56	B
						50-59 god.	20,18	B
						60-64 god.	21,11	B, C
lnpNN50	6,841	4		0,000	0,363	19-29 god.	2,61	A
						30-39 god.	2,03	A
						40-49 god.	0,77	B
						50-59 god.	0,61	B
						60-64 god.	0,91	B
LnLF	6,482	4		0,000	0,351	19-29 god.	6,94	A
						30-39 god.	6,31	A
						40-49 god.	5,48	B
						50-59 god.	5,23	B
						60-64 god.	5,16	B
LnHF	5,926	4		0,001	0,331	19-29 god.	6,41	A
						30-39 god.	5,97	A
						40-49 god.	5,10	B
						50-59 god.	4,74	B
						60-64 god.	4,63	B
lnLF/HF	0,972	4		0,432	0,075	19-29 god.	0,19	A
						30-39 god.	0,19	A
						40-49 god.	0,37	A
						50-59 god.	0,49	A
						60-64 god.	0,64	A
TP	5,133	4		0,002	0,300	19-29 god.	3438,88	A
						30-39 god.	2444,38	A
						40-49 god.	1166,44	B
						50-59 god.	1185,27	B
						60-64 god.	1202,11	B
LFnorm	0,656	4		0,626	0,052	19-29 god.	54,18	A
						30-39 god.	57,76	A
						40-49 god.	58,38	A
						50-59 god.	60,94	A
						60-64 god.	64,29	A
HFnorm	0,656	4		0,626	0,052	19-29 god.	45,83	A
						30-39 god.	42,24	A
						40-49 god.	41,62	A
						50-59 god.	39,06	A
						60-64 god.	35,71	A

¹na osnovu LSD testa

5. DISKUSIJA

Ciljevi ove studije bili su analiza razlika u varijabilnosti srčane frekvencije (HRV) između metabolički zdravih gojaznih osoba (MHO) i gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom (MUO), analiza povezanosti kardiometaboličkih faktora i pokazatelja mase i distribucije masnog tkiva sa pokazateljima HRV kod gojaznih muškaraca i žena, i analiza dinamike kretanja mera varijabilnosti srčane frekvencije tokom povećanja životne dobi kod MHO i MUO osoba. Rezultati su pokazali da su razlike u HRV merama uslovljene distribucijom masnog tkiva i metaboličkim profilom. Pokazatelji centralne distribucije masne mase (obim struka kod muškaraca, a WHR, WSR kod žena) značajno utiču na razlike u HRV između MHO i MUO. MHO žene u odnosu na MUO, imaju više vrednosti RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF i TP. Od 6-11% razlika u navedenim HRV merama se može pripisati kardiometaboličkom statusu). MHO premenopauzalne žene imaju više vrednosti RRNN, pNN50 i TP u odnosu na MUO. Uzimajući u obzir i metaboličke faktore (posebno nivo insulina) ostaje samo razlika u RRNN između MHO i MUO premenopauzalnih žena. Antropometrijski prediktori masne mase ekstremiteta ne predviđaju značajno HRV kod muškaraca, dok visceralna masna masa značajno predviđa TP i SDNN. Kod žena, SAD je povezan negativno sa LF/HF i LFnorm a pozitivno sa HFnorm, dok prednji nabor podlaktice ima pozitivan predznak u povezanosti sa LF/HF i LFnorm a negativan sa HFnorm. Kod zdravih gojaznih muškaraca, HDL-holesterol značajno negativno korelira sa RMSSD, pNN50 i HF a pozitivno sa RRNN, dok kod zdravih žena korelira negativno sa LF/HF. Kod MUO osoba, CRP korelira pozitivno sa LF kod muškaraca, a negativno sa LF/HF kod žena. HOMA indeks je značajno niži kod gornjeg tercila mera RMSSD, pNN50 i LF MUO osoba. U MHO osoba insulinemija je viša kod donjeg tercila mere RMSSD. Kod MUO osoba dinamika smanjenja SDNN, RMSSD, lpNN50, lnLF, lnHF i TP mera je najznačajnija od 19-29

do 40-49 godina. Kod MHO osoba uzrasno zavisan pad je primetan kod HF sa značajnim promenama u četvrtoj deceniji života.

5.1. Metaboličke karakteristike ispitivanih grupa

Zastupljenost MHO fenotipa u populaciji zavisi od korišćenih kriterijuma metaboličkog zdravlja, pa se tako učestalost ovog fenotipa kreće u širokom opsegu od 3,3 do 43% (2, 7, 38, 91, 92). Tako, na primer, prevalencija MHO u španskoj populaciji iznosi 39,94%, ako se koriste IDF kriterijumi, 16,29% ako se koriste modifikovani Wildmanovi kriterijumi, a 9,65% ako se koriste originalni Wildmanovi kriterijumi (91). Najčešći kriteriju za procenu kardiometaboličkog profila su centralna gojaznost, hipertenzija, stanje glikoregulacije, parametri lipidskog i lipoproteinskog statusa i markeri sistemske inflamacije (91).

U našem uzorku od 36 ispitanika muškog pola, 41,67% su bili MHO, a među 63 žene, 49,2% su MHO. U uzorku je bilo 65,3% premenopauzalnih žena, sa značajno većom zastupljenošću u MHO grupi, te je na uzorku žena uzet u obzir menopauzalni status. Prevalencija MHO profila kod premenopauzalnih žena iznosila je 59,5% prema Wildmanovim kriterijumima, odnosno 64,29% prema IDF kriterijumima, a najniži procenat dobijen je kada se kao kriterijim metaboličkog zdravlja koristio HOMA indeks (28,57%), što je slično rezultatima objavljenim od strane Robilarda i saradnika (2) i Phillipsa i saradnika (93) koji su koristili iste dijagnostičke kriterijume (2).

Zavisno od kriterijuma metaboličkog statusa, 10-40% gojaznih su metabolički zdravi sa poželjnim metaboličkim profilom okarakterisanim visokom insulinskom senzitivnošću, niskom prevalencom hipertenzije, normalnim vrednostima glikemije našte, lipidnim statusom i markerima inflamacije (41). Prema rezultatima Hinouhoa i saradnika MUO osobe imaju viši nivo triglicerida, LDL-holesterola, glikemije našte i vrednosti krvnog pritiska (41). Koristeći

ATP kriterijume metaboličkog sindroma, u njihovom uzorku ispitanika svih stepena uhranjenosti, 9,2% je bilo metabolički zdravo, a od 42,5% gojaznih, 3,9% je bilo metabolički zdravo (41). U našem istraživanju MHO osobe su se odlikovale nižim vrednostima HOMA indeksa, niskom učestalošću povišenog CRP i triglicerida, dok je najčešći dismetabolički signal MHO osoba bio povišen sistolni krvni pritisak (prisutan u 17,4% MHO ispitanika). Ukupno 65,2% MHO osoba je imalo jedan metabolički faktor rizika. Među MUO, 37,7% ispitanika je imao istovremeno prisutna tri faktora rizika i to povišen sistolni i dijastolni krvni pritisak i hiperglikemiju, ili povišen sistolni i dijastolni krvni pritisak i povišene serumske trigliceride. Najučestalija kombinacija dva proaterogena faktora rizika, prisutna kod 32,1% ispitanika, bili su povišen dijastolni krvni pritisak i hiperglikemija ili povišen sistolni krvni pritisak i povišen nivo triglicerida. Najčešći dismetabolički signal kod MUO je povišen sistolni krvni pritisak, prisutan kod čak 66% ispitanika.

Kod Hinouho i saradnika, u grupi MHO više su bile zastupljene žene i imale su bolje životne navike u pogledu konzumacije alkohola, cigareta, voća i povrća (41). Da bi smo izbegli kumulativni uticaj konzumacije cigareta i alkohola na kardiometaboličko zdravlje, iz naše studije su isključivane osobe koje su konzumirale cigarete i alkohol. U toku desetogodišnjeg praćenja, kod Hinnouho i saradnika, kardiovaskularne bolesti su se razvile kod 4,5% MHO i 8% MUO osoba, dok je dijabetes melitus dobilo 6% MHO i 16% MUO osoba (41). Durvard i saradnici su, koristeći više kriterijuma metaboličkog zdravlja, ustanovili da se MHO i MUO osobe ne razlikuju u stopi mortaliteta (42).

U poređenju sa MUO ispitanicima istog pola MHO muškarci su imali statistički značajno niže vrednosti glikemije našte, insulinemije našte i HOMA indeksa, dok su MHO žene imale više vrednosti HDL-holesterola, a niže vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida,

glikemije i HOMA. Poređenjem premenopauzalnih MHO i MUO žena konstatovane su više vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i triglicerida kod MUO ispitanica (kada su korišćeni Wildmanovi i IDF kriterijumi), niže vrednosti HDL-holesterola (kada su korišćeni IDF kriterijumi), odnosno više vrednosti triglicerida, insulina i HOMA indeksa (kada je HOMA korišćen kao kriterijum). Za razliku od pomenutih rezultata Hinnouhoa i saradnika u našoj studiji nisu nađene razlike u vrednostima CRP između MHO i MUO ispitanika (41). Iz naše studije su isključene osobe sa akutnim i hroničnim inflamatornim bolestima te to može jednim delom objasniti odsustvo statistički evidentnih razlika u vrednostima inflamatornih markera.

5.2. Antropometrijske karakteristike ispitivanih grupa

Dosadašnja istraživanja su utvrdila da MHO osobe poseduju određene specifične fenotipske razlike u poređenju sa MUO, kao što su manja ukupna i abdominalna masna masa, uz tendenciju ka perifernoj akumulaciji masne mase (38, 40).

Smatra se da distribucija masne mase, metabolička aktivnost i histološke karakteristike masne mase, više nego količina masnog tkiva definišu metabolički zdrav profil (41). U našem istraživanju poredili smo grupe MHO i MUO po stepenu gojaznosti računajući pokazatelje opšte gojaznosti i antropometrijske mere regionalne distribucije masne mase. U poređenju sa MUO ispitanicima istog pola MHO muškarci imali su manji obim podlaktice, obim struka, WHR, WSR, obim potkolenice i BMI, a veću mišićnu masu, dok su MHO žene imale manju telesnu visinu, debljinu abdominalnog kožnog nabora, obim nadlaktice, obim grudnog koša, obim struka, WHR, WSR, BMI i visceralnu masnu masu. Premenopauzalne MHO žene imaju manji BMI (kada se koriste kriterijumi po Wildmanu), manji obim struka (kada se koriste Wildmanovi i IDF kriterijumi), odnosno manju telesnu masu (kada se HOMA koristi kao kriterijum metaboličkog zdravlja). Dakle, MHO fenotip oba pola karakterišu manje vrednosti indikatora opšte gojaznosti i

centralne distribucije masne mase. Zna se da su arterijska hipertenzija, insulinska senzitivnost i metabolizam masti usko povezani sa centralnom gojaznošću i sledstveno tome, kardiovaskularnim morbiditetom (94). S obzirom na ulogu autonomnog nervnog sistema u regulaciji funkcije masnog tkiva postavlja se pitanje da li, i u kojoj meri on posreduje u vezi centralne gojaznosti i metaboličkih poremećaja kod MUO osoba.

5.3. Varijabilnost srčane frekvencije kod metabolički zdravih i gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom

Varijabilnost srčane frekvencije (HRV) definisana je kao oscilacije intervala između konsektivnih srčanih otkucaja. Niska HRV je zabeležena kao nezavisan prediktor smrtnosti kod starijih osoba (95). HRV je povezana sa kardiovaskularnim bolestima, gojaznošću i metaboličkim sindromom (95). Udeo genetske predispozicije u HRV kreće se u dijapazonu od 13 do 65% (95). Pored genetske predispozicije, faktori okoline i ponašanja, kao što su dinamika sna, rada, težina fizičkog posla, fizička aktivnost, redovnost ishrane, konzumacija specifičnih namirnica odražavaju se na HRV. Njihov učinak na HRV kod zdravih u odnosu na bolesne osobe još uvek je nepoznanica (95). Mi smo težili da utvrdimo da li se u kontinuumu kardiovaskularnih promena kod gojaznih osoba, srčana autonomna nervna aktivnost menja i koliko je ona povezana sa formiranjem metaboličkog profila gojaznih osoba. Pošli smo od pretpostavke da neke endokrinološke i kardiovaskularne bolesti menjaju autonomne funkcije. Najproučavanije oboljenje koje je u sprezi sa autonomnom disfunkcijom je dijabetes melitus (95). Glikokortikoidi i kateholamini su hormoni koji se suprotstavljaju efektima insulina. Povišena aktivnost SNS može da rezultuje insulinskom rezistencijom (88). Lindmark i saradnici su utvrdili povezanost uvećane masne mase sa povišenom simpatičkom aktivnošću. Moguće je i da je autonomni nervni sistem

uključen u kaskadu dismetaboličkih dešavanja koje povezuju centralnu gojaznost i insulinsku rezistenciju (88).

S obzirom na prethodne nalaze koji pokazuju da su najčešće propisivani lekovi koji utiču na HRV beta blokatori, da konzumiranja duvana, bilo aktivno ili putem pasivnog udisanja duvanskog dima, smanjuje HRV i perzistentno povisuje simpatičku aktivnost, kao i da fizička aktivnost povisuje HRV (95), iz naše studije su isključene osobe koje koriste beta blokatore i aktivni pušači takođe, nijedan ispitanik se nije aktivno bavio sportom, niti je konzumirao alkohol. (95). Rezultati koji se odnose na razlike u HRV između gojaznih i normalno uhranjenih osoba su kontradiktorni. Naime, Piccirilo i saradnici (1996), i Peterson i saradnici (1988) detektovali smanjenu simpatičku aktivnost kod gojaznih (94), Rossi i saradnici (1989) su utvrdili smanjenu parasimpatičku funkciju ali bez promene u simpatičkoj funkciji kod gojaznih (94), Arrone i saradnici (1995) su kod gojaznih našli povišenu simpatičku aktivnost (94), dok su Gao i saradnici (1996) pronašli povišenu aktivnost obe komponente ANS kod gojaznih žena, naročito ako je u pitanju gojaznost gornjih partija tela i visceralna gojaznost (94).

Baum i saradnici su procenjivali aktivnost ANS kod gojaznih kroz sposobnost pupilarne dilatacije i HRV (75). Gojaznost kod dece je bila povezana sa smanjenom parasimpatičkom aktivnošću procenjenom pomoću HRV, a smanjenom simpatičkom aktivnošću procenjenom pomoću pupilarnog refleksa. Znajući da srce inerviše dugačko parasimpatičko, a kratka simpatička vlakna, dok je kod oka suprotno, pretpostavljeno je da autonomni poremećaji zavise od dužine vlakana (75). Sa druge strane, moguće je da važnu ulogu ima i dominacija simpatičke/parasimpatičke inervacije u različitim tkivima.

U osnovnom testu statističke značajnosti razlika u HRV merama, kod muškaraca različitih metaboličkih profila nisu bile evidentne razlike, mada su srednje vrednosti RRNN,

SDNN, pNN50, LF i TP bile više kod MHO muškaraca. Kod MHO žena statistički su značajno više vrednosti SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF i TP mera HRV, a nakon uzimanja menopauze u obzir, održala se razlika u pNN50 i HF. Kod premenopausalnih žena statistički značajne razlike između MHO i MUO ispitanica postojale su samo u vrednostima RRNN (po Wildmanu), pNN50 i lnTP (po IDF), dok po HOMA podeli nije bilo razlika u HRV.

Smanjena varijabilnost srčane frekvencije, naročito smanjena vagusna aktivnost je nađena u različitim patološkim stanjima, uključujući gojaznost, koronarnu bolest srca, hipertenziju, dijabetes melitus i hiperlipidemiju (96). Međutim, ima i rezultata koji navode povišenu simpatičku aktivnost kod hipertenzije povezane sa gojaznošću (71). Uzimajući u obzir oprečne stavove povodom aktivnosti SNS-a u gojaznosti i kardiometaboličkim poremećajima (niska SNS aktivnost kao faktor rizika za dobitak na telesnoj masi i razvitak gojaznosti a sa druge strane, povišena SNS aktivnost kao karakteristika mnogih metaboličkih i kardiovaskularnih poremećaja), bilo je potrebno isključiti uticaj pretećih faktora razvoja kardiometaboličkih oboljenja na razlike u HRV i potom posmatrati šta se dešava sa HRV kod MHO i MUO osoba.

Kada su na uzorku muškaraca linearnim regresionim modelom uzeti u obzir obim podlaktice, obim struka, WHR, WSR i BMI , nije bilo statistički značajnih razlika u HRV merama, gde se za obim struka, sudeći po parcijalnoj deljenoj varijansi, može reći da ima najbitniji uticaj među nabrojanim merama. Pojedini autonomni neuroni su zaduženi za kontrolu funkcije pojedinih masnih kompartmana. Potrebno je utvrditi da li ANS formira fizičku-anatomsku blokadu za disocijaciju supkutanog od intraabdominalnog masnog tkiva (68). Odgovor bi doprineo istraživanjima široke plejade endokrinoloških oboljenja uključujući i Kušingovog sindrom, metabolički sindrom, lipodistrofiju (68).

Kada se kod muškaraca uzmu u obzir glikemija i insulinemija, čak i nagoveštaji mogućih razlika u HRV merama drastično isčezavaju gde nije moguće izdiferencirati koji od ova dva faktora je zaslužniji za izostanak ovih razlika.

Na uzorku žena kada se uzme u obzir faktor prisustva ili odsustva menstrualnog ciklusa i uzrast, MHO žene imaju veći RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, HF, LF I TP. Uzrast koji se pokazao značajnijim u odnosu na menopauzu, ostaje značajan prediktor HRV mera ali ne remeti statistički značajnu razliku pobrojanih mera. Nakon uzimanja u obzir i antropometrijskih faktora (obim struka, WHR, WSR i BMI), statistička značajnost se gubi za sve HRV mere, izuzev za HF gde se nakon uključivanja antropometrijskih mera parcijalna deljena varijansa smanjuje sa 11,2% na 7,0%. WSR, WHR i BMI imaju značajan uticaj na razlike u varijabilnosti srčane frekvencije.

Kada se kod žena uzmu u obzir metabolički faktori sistolni i dijastolni krvni pritisak, trigliceridi, HDL holesterol i HOMA, razlike u HRV isčezavaju, gde krvni pritisak pokazuje minimalan, ali među pobrojanim faktorima najveći uticaj na gubitak ovih razlika.

Premenopauzalne MHO i MUO žene su se takođe razlikovale u antropometrijskim i metaboličkim faktorima te je urađena multipla linearna regresija da bi se isključio njihov uticaj. U okviru podele po Wildmanu nakon uzimanja vrednosti krvnog pritiska u obzir, razlika u RRNN se izgubila, a tako i nakon daljeg prilagođavanja za serumske trigliceride i BMI, gde sistolni krvni pritisak svojom parcijalnom deljenom varijansom imponuje kao najznačajniji uzročnik gubitka ovih razlika. Po IDF, kada se isključi parametar krvni pritisak, nestaje razlika u pNN50 i lnTP. Ista situacija ostaje nakon daljih prilagođavanja za serumske trigliceride i HDL holesterol, obim struka i BMI. Po ovoj podeli najpotentniji uzročnik je diastolni krvni pritisak. Po HOMA podeli pri isključenju vrednosti insulina pojavljuje razlika u RRNN, koja se ne smanjuje nakon

daljih posmatranja za serumske trigliceride i telesnu masu. Poslednji rezultat upućuje na značajnost prevashodno vrednosti insulinemije našte u pojavi razlika u HRV.

Ovi rezultati, na početku nisu potvrdili postojanje razlike u aktivnosti autonomnog nervnog sistema između MHO i MUO gojaznih muškaraca a otkrili su razliku u RRNN, pNN50 i lnTP kod premenopauzalnih žena, i razliku u pNN50 i HF nakon uzimanja menopauze u obzir kod žena. Trend smanjenja HRV parametara kod žena je povezan i sa smanjenjem nivoa estrogena posle menopauze (97). Yang i saradnici (98) su otkrili da HRV profil postmenopauzalnih žena postaje sličan onom kod muškaraca, dok se kod premenopauzalnih žena značajno razlikuje u odnosu i na postmenopauzalne žene i na muškarce. Prema našem saznanju, samo jedna studija je poredila HRV između MHO i MUO žena koje su bile postmenopauzalne, saopštavajući poželjan HRV profil (značajno više RR intervale, SDNN i LF) kod MHO ispitanica (2).

Rezultat da uzrast značajno predviđa HRV mere kod žena i da postoje značajne korelacije između HRV parametara i uzrasta, a da su pojave i gubici razlika u HRV merama, uzimajući u obzir i kardiometaboličke faktore rizika takođe značajno bile pod uticajem uzrasta, dovode do zaključka da je smanjena HRV bliže povezana sa metaboličkim rizikom sa povećanjem godina života.

Redukovana ukupna HRV je povezana sa većim stepenom gojaznosti (94) i većom količinom ukupne masne mase (99). U ovom istraživanju, BMI je bio statistički značajno niži u MHO grupi, kod muškaraca, žena, i premenopauzalnih po kriterijumima Wildmana. BMI je kao i ostali faktori koji su se razlikovali uvršten u posmatrane faktore pri evaluaciji razlika u HRV.

Snižena HRV je kroz dosadašnja istraživanja povezana sa hipertenzijom (100). Postoji mogućnost da kompenzatorni mehanizmi kod gojaznih osoba sa normalnim krvnim pritiskom još

uvek mogu da održavaju poželjan profil HRV ali drugi metabolički faktori uzrokuju gubitak razlika u HRV između MHO i MUO. Pored toga, metabolički signali koji uzrokuju da prehipertenzivne osobe razviju hipertenziju u budućnosti, mogli bi smanjiti HRV pre nego što se hipertenzija manifestuje. Po pitanju rasta masnog tkiva, faktori koji podstiču diferencijaciju preadipocita su testosteron, glukokortikoidi, insulin i transkripcioni regulatori adipogeneze, kao što je PPAR γ (101). Da li se u ovoj kaskadi dešava alteracija autonomnog nervnog sistema na samom početku, uzrokovana neuroendokrinim impulsima, ili kao posledica metaboličkih zbivanja, nije poznato. Kod hipertenzivnih osoba simpatički uticaji imaju dominaciju u odnosu na parasimpatikus. Ovo se može pripisati efektima gojaznosti na autonomni nervni sistem (102). U našem istraživanju, sistolni krvni pritisak je kod premenopauzalnih žena korelirao značajno negativno sa RRNN, koji u najvećoj meri predstavlja parasimpatičku aktivnost na nivou srca dok Landsberg nalazi simpatičku aktivaciju kod hipertenzivnih u gojaznosti (71). Ovakvo ispoljavanje autonomne regulacije može objasniti gubitak razlike u RRNN, pNN50 i lnTP između MHO i MUO premenopauzalnih žena nakon isključenja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska iz kalkulacija. Moguće je da hipertenzija udružena sa metaboličkim disbalansom vodi smanjenoj HRV. Svakako je moguće da hipertenzija i poremećena HRV imaju isto polazište te da su poremećaj aktivnosti ANS i pojava hipertenzije isprovocirani istim faktorom. Moglo bi se reći da se za jednake vrednosti markera autonomne srčane aktivnosti različito ispoljavaju vrednosti krvnog pritiska, što je značajna činjenica u proceni dalekosežnih efekata hipertenzije kod različitih kardiometaboličkih profila gojaznih osoba.

Upliv antropometrijskih mera, naročito obima struka u dalji izostanak parasimpatičkih i simpatičkih razlika MHO i MUO muškaraca, i upliv WSR i WHR indeksa u pojavu gubitka HRV razlika (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, HF) žena, postavlja obim struka i centralnu

masnu masu na taj način, kao jedan od esencijalnih faktora za pojavu razlika u simpatičkoj i parasimpatičkoj regulaciji rada srca između MHO i MUO. Međutim, kod premenopauzalnih žena, obim struka, kao ni BMI, nema esencijalnu ulogu u razlikama HRV mera, u poređenju sa vrednostima krvnog pritiska i insulina. Obim struka je statistički značajno manji kod MHO, ali i dalje veći u odnosu na normalno uhranjene osobe. Moguće je da obim struka, kod muškaraca ima naj snažniji uticaj na simpatičke impulse i da povećanje u centralnoj masnoj masi kod MHO vodi oštećenju HRV profila i u periodu dok obim struka MHO osoba još uvek nije dostigao visoke vrednosti kao u MUO grupi. Sa druge strane, Lindmark upućuje da visceralna masna masa i drugi masno tkivni kompartmani nisu inervisani istim autonomnim vlaknima, te da je povećana visceralna masna masa u sprezi sa simpatičkom hiperaktivnošću (88). BMI, FAT i obim struka korelirali su negativno sa LF/HF, dok su SAD i obim struka korelirali negativno sa LFnorm, a pozitivno sa HFnorm kod premenopauzalnih žena, dok kod ukupnog uzorka žena SAD negativno korelira sa $\ln(LF/HF)$ i LFnorm, a pozitivno sa HFnorm. U našem istraživanju, kada smo uzeli u obzir obim struka, WSR, HHR i BMI, kao reprezentante visceralne gojaznosti i BMI kao reprezentanta opšte gojaznosti, razlike u srčanoj autonomnoj aktivnosti muškaraca nisu se pojavile a kod žena su se izgubile, izuzev u slučaju HF, gde zbirno sve mere uzete u obzir smanjuju ali ne poništavaju statistički značajnu razliku HF kod MHO i MUO žena. Poslednji rezultat ukazuje na veliku parasimpatičku razliku, predstavljenu kroz HF, koja opstaje nezavisno do centralne masne mase i BMI, ali nestaje kada se metabolički faktori posmatraju. Predominantno centralna distribucija masne mase kod MUO ispitanika je u skladu sa dosadašnjim stavovima o protektivnoj ulozi periferne akumulacije masnog tkiva (103). Nekoliko studija upućuje na podatak o povezanosti između specifične distribucije masne mase i modulacija autonomnog nervnog sistema (85). Pojavljuju se pitanja o dodatnim funkcionalnim

razlikama koje bi mogle da objasne protektivne mehanizme kod MHO, uključujući u to i autonomni nervni sistem. Sa obzirom da naši podaci jasno potvrđuju opadanje HRV parametara sa uzrastom, što je u skladu sa dosadašnjim otkrićima (99,104), može se jednim delom objasniti inverzna povezanost između HRV razlika i obima struka, jer se sa jedne strane HRV smanjuje sa povećanjem uzrasta a uporedo sa starenjem se uvećava masna masa - naročito centralna.

Smanjena HRV kod gojaznih osoba može biti rezultat hronične hiperinsulinemije koja izaziva desenzitizaciju sinusnog čvora na autonomne stimulse (105). U našem istraživanju, uzimajući u obzir metaboličke faktore glikemiju i insulinemiju, ne pojavljuju se razlike u HRV merama muškaraca. Moguće je da i testosteron ima ulogu u ovakvoj pojavi, budući da muškarci tokom života ne dožive nagli pad nivoa polnih hormona, kao što je slučaj kod žena (74). Sa druge strane, insulin i tireoidni hormoni utiču na nivo testosterona (74). HRV je redukovana kod žena u odnosu na jednako uhranjene muškarce (73). Takođe, i akutni infarkt miokarda izaziva značajno, mada prolazno smanjenje nivoa testosterona. Miller i saradnici su dokazali smanjen nivo testosterona kod gojaznih muškaraca (74). HOMA je, iza krvnog pritiska, lipida i lipoproteina, jedan od faktora gubitka razlika HRV mera između MHO i MUO žena. Kod premenopauzalnih žena podeljenih po HOMA-i, statistički značajna razlika pojavila se u RRNN između grupa, nakon prilagođavanja za insulin, gde je RRNN bio značajno veći u MUO grupi. Promene u aktivnosti autonomnog nervnog sistema u stanju hiperglikemije i hiperinsulinemije dešavaju se nakon duge ekspozicije hiperinsulinemiji. Insulinska rezistencija je etiološki faktor za metaboličke bolesti. Cirkadijalni ritam autonomnog nervnog sistema se rapidno može promeniti ukoliko se metaboličke promene dese kod zdravih osoba (106). Glikoregulacijske metaboličke razlike su dominantan faktor u izostanku razlika HRV mera MHO i MUO muškaraca. Insulin je od esencijalne važnosti za pojavu parasimpatičkih razlika

premenopauzalnih žena, govoreći da se u stanju insulinske rezistencije možda prva dogodi parasimpatička disfunkcija, u skladu sa Kreieri i saradnicima (68). U okviru ovih rezultata, premenopauzalne žene podeljene po HOMA kriterijumu razlikovale su se samo po nivou triglicerida, telesnoj masi i insulinu. Ovo može biti razlog za odsustvo razlika u HRV, sa prve tačke gledišta. U našim rezultatima, HOMA je korelirao negativno sa RRNN, pNN50 i HF žena. Ako je hiperinsulinemija povezana sa simpatičkom hiperaktivnošću na nivou masnog tkiva (88), a kod nas je HOMA povezana sa manjim HRV merama celog uzorka, ovakva regionalna diskrepanca aktivnosti ANS može maskirati poželjnu srčanu autonomnu aktivnost MHO. Kada smo isključili efekat insulina pojavile su se razlike između MHO i MUO premenopauzalnih žena u RRNN, a kada smo uzeli u obzir parametar stanja glikoregulacije kod muškaraca nisu postojale ni parasimpatičke ni simpatičke razlike, dok se na celom uzorku žena HOMA ne pokazuje kao najznačajniji faktor gubitka HRV razlika. Činjenica da su se razlike RRNN premenopauzalnih žena pojavile nakon uzimanja insulina u obzir, ukazuje da bi se serumska inslinemija našte trebala uključiti u procenu kada se računaju razlike u HRV merama u kontekstu gojaznih premenopauzalnih žena različitih kardiometaboličkih profila. Poznato je da je insulinska rezistencija povezana sa vazokonstrikcijom na nivou mikrocirkulacije masnog tkiva, koja bi mogla imati autonomnu osnovu (107).

Ostaje nejasno šta su prvi dismetabolički signali i signali za distribuciju masne mase koji vode oštećenju MHO profila kod gojaznih osoba. Ovo istraživanje u perspektivi može biti upotpunjeno uzorkom pre i post menopauzalnih žena normalne uhranjenosti a metabolički zdravih i rizičnih. Ako bi se pojavile razlike u HRV između zdravih vitkih žena i MUO, ali ne i između zdravih vitkih žena i zdravih gojaznih žena, značilo bi da je MHO HRV profil još uvek očuvan u odnosu na MUO. Ako bi bilo razlike i između zdravih normalno uhranjenih žena i

MHO, pretpostavili bi smo da je HRV profil već oštećen iako je metabolizam navodno zadovoljavajući. Ovo je jedan od mogućih načina na koji bi smo mogli da uvidimo šta predhodi: metaboličke promene ili promene HRV.

U zaključku, pojava razlika u HRV merama u velikoj meri zavisi od kriterijuma podele metaboličkog zdravlja.

5.4. Uticaj mase i distribucije masnog tkiva na varijabilnost srčane frekvencije

Pored dobro poznatog uticaja autonomnog nervnog sistema na modulacije kardiovaskularnih aktivnosti, postoje dokazi o njegovoj ulozi u regulaciji mase masnog tkiva (94,96,108). Zna se da simpatički signali promovišu lipolizu i inhibiraju proliferaciju adipocita, dok je uloga parasimpatičke komponente ANS još uvek podložna raspravama, ali je generalno prihvaćeno stanovište o njegovoj anaboličkoj funkciji (57,109). Priroda odnosa promena autonomne regulacije i gojaznosti još uvek je nepoznanica, a literaturni podaci o povezanosti autonomne aktivnosti i gojaznosti još uvek nisu konzistentni, te se tako spominje smanjena parasimpatička aktivnost (110,111), smanjena simpatička aktivnost (112,113), smanjene i parasimpatička i simpatička aktivnost (99), ili povišena simpatička i parasimpatička aktivnost (114). Kroz studiju Canoy i saradnika, kao i kroz mnoge druge, potvrđeno je da su WHR, obim struka i BMI su bili direktno povezani sa razvitkom koronarne bolesti srca, kod muškaraca i žena, od čega je najznačajnija korelacija bila sa WHR (115). Obim struka pokazuje prediktivnost budućih kardiometaboličkih incidenata ali ne kao kada se kao mera distribucije masti uz obim struka računaju i BMI i obim kukova. Među gojaznim osobama veće vrednosti obima kukova, u odnosu na centralnu masnu masu bile su povezane sa manjim kardiovaskularnim rizikom, ali se ne mogu uzeti u obzir bez merenja ukupne telesne mase. Svaki porast od 12,08 cm u obimu struka bio je povezan sa 25% povišenim kardiovaskularnim rizikom, a svaki porast za 10,96 cm

u obimu kukova sa za 13% smanjenim kardiovaskularnim rizikom (115), u odnosu na odrasle osobe sa centralnim tipom gojaznosti. Svako povećanje od $4,5 \text{ kg/m}^2$ u indeksu telesne mase, povećavalo je kardiovaskularni rizik za 9 % (115). Po pitanju povezanosti masne mase sa autonomnim nervnim sistemom, većina istraživača slaže se da je centralna gojaznost, značajnije u odnosu na ukupnu masnu masu, povezana sa izmenjenom funkcijom autonomnog nervnog sistema (96, 108, 116, 117).

Stepen promene HRV, naročito vagusna supresija i simpatička aktivacija najčešće koreliraju sa prognozom težine bolesti. Međutim, LF i LF/HF odnos, imaju konfliktne rezultate kod gojaznih osoba (96). Očekivano je da opseg poremećaja autonomne nervne modulacije može biti povezan sa stepenom gojaznosti. U studiji Chen i saradnika, gojazni u odnosu na normalno uhranjene ispitanike imaju nižu LF i uravoteženu HF, dok se druge mere HRV nisu razlikovale među ovim grupama. HF je statistički značajno negativno korelirala sa telesnom visinom, telesnom masom, WHR, obimom struka, dok su LF i LF/HF odnos statistički značajno pozitivno korelirali sa ovim antropometrijskim merama (96). Dakle, što su veći telesna visina, telesna masa, obim struka i WHR niža je vagusna modulacija i veća je razlika komponentama simpatovagalnog balansa. U kontrolnoj grupi normalno uhranjenih, sve korelacije bile su statistički neznačajne. Kao što je bilo i očekivano, u poređenju sa grupom normalno uhranjenih, grupa gojaznih ispitanika imala je manju vagusnu komponentu HRV, ali odnos LF/HF među te dve grupe nije ukazivao na statistički značajnu razliku (96). Ovome mogu doprineti različiti kriterijumi gojaznosti. Chen i saradnici predlažu da bi se neslaganje rezultata po pitanju simpatičkog odgovora kod gojaznih mogao bolje objasniti kada bi se više koristile mere abdominalne gojaznosti u odnosu na mere celokupne gojaznosti. U njihovom istraživanju, pokazatelji funkcije autonomnog nervnog sistema statistički značajno koreliraju sa pokazateljima

abdominalne gojznosti (96). U našem istraživanju, kod muškaraca telesna masa, obim struka, WSR i obim grudnog koša pozitivno koreliraju sa HF, a FAT negativno sa RRNN, kod žena BMI je korelirao negativno sa $\ln pNN50$ i $\ln LF$. SAD je bila jedina mera centralne masne mase žena koja je značajno korelirala sa HRV parametrima: $\ln LF/HF$, LF_{norm} i HF_{norm} . Među perifernim indikatorima gojznosti, na uzorku žena prednji nabor podlaktice je korelirao pozitivno sa LF/HF i LF_{norm} a negativno sa HF_{norm} . Kod premenopauzalnih žena SAD je korelirao negativno sa LF_{norm} a pozitivno sa HF_{norm} , FAT negativno sa LF i LF/HF , a obim struka negativno sa LF/HF i LF_{norm} a pozitivno sa HF_{norm} . Svi rezultati su u saglasnosti sa istraživanjima koja potvrđuju smanjenu simpatičku aktivnost povezanu sa centralnom masnom masom i ukupnom masnom masom (25, 26, 112, 113). Treba imati na umu da je uzorak muškaraca manji od uzorka žena, što delom može da objasni izostanak značajne prediktivnosti posmatranih parametara.

5.4.1. HRV i indikatori globalne i centralne gojznosti

Literaturni podaci ukazuju na predpostavku da veza između gojznosti i ANS zavisi od korišćenih indikatora gojznosti (102). Farah i saradnici navode da su kod zdravih odraslih gojznih osoba indikatori centralne gojznosti (obim struka i WHR indeks) bili povezani sa promenama u autonomnim modulacijama, dok BMI kao indikator celokupne gojznosti nije pokazivao statističku značajnu povezanost (102). Utvrdili su i da obim struka negativno korelira sa $RMSSD$ i $pNN50$, te da normotenzivni gojzni adolescenti sa većim obimom struka imaju manju parasimpatičku modulaciju (102). Indikator opšte gojznosti, BMI, u njihovom istraživanju nije imao statistički značajnu korelaciju sa HRV. Gojzni adolescenti, na primer, ispoljavaju prevagu simpatičke modulacije rada srca (102). Potrebna su dalja ispitivanja uticaja

distribucije masne mase na srčani autonomni sistem. Još uvek se ne poznaju mehanizmi kojim masna masa utiče na autonomne funkcije, ali se zna da su masne ćelije odgovorne za sekreciju različitih adipokina među kojima je i leptin. Zna se da je leptin odgovoran za aktivaciju nervnih puteva koji vode pobuđivanju aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema. Činjenica da obim struka, ali ne i BMI, koreliraju sa stepenom promena ANS kod gojaznih, još više upućuje na zaključak da u proceni promena ANS nije bitna samo količina masne mase već i njena metabolička aktivnosti. Podatak da je centralna gojaznost adolescenata korelirala sa promenom autonomne kontrole srca upućuje na to da oštećenja kardiovaskularnog sistema započinju još u detinjstvu (102). Funkcije nervnog sistema se razvijaju sa rastom i sazrevanjem organizma. Ako je došlo do promene u autonomnoj nervnoj regulaciji u ranom uzrastu, kao što je u slučaju gojaznosti (75), moguće da je ANS naučio pogrešno da usmerava informacije te nije upravljao reparacijom već akomodacijom na (metaboličke) uslove kojima je organizam izložen. Po Gutinu i saradnicima, redovna fizička aktivnosti ima povoljan učinak na parasimpatičku aktivnosti (118). Po njima, veća ukupna masna masa, kao i supkutana masna masa bili su povezani sa smanjenom RMSSD, dok visceralna masna masa nije bila značajno povezana sa ovim parametrom. Sudeći po ovim podacima visceralna masna masa nije nužno povezana sa parasimpatičkom aktivnošću već odgovara nekim drugim aspektima kardiovaskularnog zdravlja (118), dok se u našem istraživanju pokazatelji parasimpatičke aktivnosti značajno povezuju sa antropometrijskim merama. Istraživanja na odraslim ispitanicima nalaze veću parasimpatičku aktivnost kod osoba normalnog stepena uhranjenosti (118). Tačan mehanizam kojim povišena aktivnost parasimpatikusa doprinosi očuvanju kardiovaskularnog zdravlja nije razjašnjen. Vagusna aktivnost antagonizuje simpatičke afekte na nivou ventrikula, poboljšavajući srčanu električnu aktivnosti i štiteći od eksperimentalno indukovanoog infarkta miokarda (118). Rizik od smrtnog

ishoda povezan sa smanjenom HRV je naročito primetan u kasnijem uzrastu (118). Tokom detinjstva, smanjena aktivnost parasimpatikusa povezana je sa srčanom autonomnom neuropatijom u dijabetesu i slabijom metaboličkom kontrolom i povišenim krvnim pritiskom. Gutin i saradnici su prepostavili da sa obzirom da HRV opada od 10-te do 99-te godine života, životne navike koje pomažu detetu da razvije više nivoe HRV u ranijem uzrastu, omogućiće im veću HRV u odraslom dobu i time usporiti neke od aspekata procesa starenja (118). U odnosu na ove rezultate, kod naših ispitanika parasimpatikus se pozitivno povezuje sa centralnom i opštom gojaznošću. Ipak, oko 50% uzorka je bilo MHO, koje odlikuje očuvanija HRV. Takođe, kardijalna parasimpatička aktivnost ne mora nužno odražavati ukupnu parasimpatičku aktivnost nervnog sistema.

Jedan od ciljeva ove studije bio je da se analizira povezanost markera aktivnosti autonomnog nervnog sistema sa jednostavnim antropometrijskim indikatorima mase i distribucije masnog tkiva kod gojaznih muškaraca i žena. Rezultati su pokazali značajnu korelaciju indikatora globalne gojaznosti i HRV žena, negativne korelacije BMI sa simpatičkom LF i parasimpatičkom pNN50 komponentom kod žena, a negativne korelacije SAD sa simpatičkim indikatorima LFnorm i LF/HF kod žena. Na uzorku premenopauzalnih žena FAT negativno korelira sa LF i LF/HF. Sličan nalazu kod premenopauzalnih žena, negativna korelacija LF i FAT kod gojaznih osoba, objavljeni su od strane Kima i saradnika (119) i Sztajzela i saradnika (99), prepostavljajući da je u pitanju snažan uticaj ukupne masne mase na simpatičku komponentu ANS (99).

Menopauzalna tranzicija kod žena doprinosi autonomnoj disfunkciji povezanoj sa abdominalnom gojaznošću. Kimura i saradnici (83) su otkrili redukovanu simpatovagalnu aktivnosti kod postmenopauzalnih žena povezanu sa većom masnom masom, arterijskim krvnim

pritisikom i lipidemijom. Slične rezultate su objavili Chaudhuri i saradnici (120). Žene obično povećaju masnu masu uglavnom tokom menopauzalne tranzicije (87) a s obzirom da je dokazano da je ANS aktivnost redukovana u stanju insulinske rezistencije (67), pri ispitivanju povezanosti svih grupa regionalne distribucije masne mase sa HRV, uzeli smo u obzir uzrast, indeks insulinske rezistenice i menopauzu.

U ovom delu istraživanja u svim analizama uzrast je uzet u obzir budući da je poznato da se antropometrijski parametri zbog uvećanja masne mase i pojave sarkopenične gojaznosti sa starenjem menjaju, i da je HRV značajno negativno povezana sa starijom životnom dobi. Povećanje ukupne masne mase i centralna distribucija objašnjavaju uzrasno-zavisne promene autonomnih funkcija (121). U našoj studiji, kada se uzrast uzme u obzir, BMI kod muškaraca ne korelira značajno sa HRV, dok FAT korelira negativno sa RRNN. Kod muškaraca supkutana distribucija nije bila povezana sa HRV, dok je kod žena periferna supkutana distribucija masne mase odgovarala nižoj parasimpatičkoj i većoj simpatičkoj aktivnosti. Povezanost između periferne distribucije masne mase i HRV je potvrđeno značajno zavisna od procesa starenja, kod muškaraca.

Rezultati o povezanosti BMI i HRV su kontradiktorni u dosadašnjim istraživanjima. Većina studija objavljuju nedostatak značajne povezanosti BMI i HRV (96, 108, 112, 116, 119, 122, 123, 124), ili jaču povezanost samo među mlađim ispitanicima (122). Sudeći po ovim rezultatima, povezanost BMI i HRV mera je takođe bila zavisna od strane uzrasta. U studiji Laederach-Hofman na zdravim gojaznim ispitanicima, parasimpatička komponenta ANS je negativno korelirala sa različitim indikatorima gojaznosti (94). Naročito je bio evidentan pad HF sa povećanjem stepena gojaznosti po kriterijumima BMI. Utvrdili su smanjenje u aktivnosti obe komponente ANS sa povećanjem na telesnoj masi, naročito kada su pacijenti bili izloženi stresu.

Peterson i saradnici, kako navode Laederach-Hofman i saradnici, su saopštili inverznu korelaciji simpatičke i parasimpatičke aktivnosti sa povećanjem procenta masne mase u telu (94). U studiji Esco i saradnika, nije bilo povezanosti između BMI i HRV mera, dok se procentualni udeo masne mase u telesnoj kompoziciji plasirao kao bolji prediktor hroničnih oboljenja. Uzrok ovakvim rezultatima je u nemogućnosti BMI da razdvoji bezmasnu od masne mase (123). Za procenu zdravlja, procenat telesne masne mase je korisniji od BMI s obzirom da direktno procenjuje telesnu kompoziciju. U istraživanju Fagard i saradnika, BMI je slabo uticao na HRV, sa ukupnih 2,2% varijanse u HF (122), dok su u studiji Gyung-Mee, promenene u RMSSD zavisile od BMI kod muškaraca ali ne i kod žena (125). Rodriguez- Colon i saradnici su otkrili da postoji značajna povezanost između nivoa gojaznosti i oštećenja centralne autonomne modulacije (126). Zbog ovakvih neusaglašenih rezultata po pitanju uloge BMI i FAT u predikciji HRV, u svim procenama prediktivnosti HRV antropometrijskim merama uzeti su u obzir BMI i FAT.

Povezanost centralne gojaznosti i oštećenja autonomne modulacije je dobro poznata, iako precizan mehanizam sprege još uvek nije definisan. Smatra se da adipokini, sekretovani od strane visceralnih adipocita bi mogli da doprinesu autonomnim poremećajima (110, 123). Adipokini svoje efekte ispoljavaju lokalno, ili sistemski, neuroendokrino kontrolisano. Njihove funkcije uslovljene su lokalizacijom depoa masnog tkiva (visceralno, intramuskularno, hepatičko, perivaskularno) (127). Dosadašnji rezultati pokazuju povezanost između volumena visceralne masne mase i obima struka sa ukupnom HRV aktivnošću (116). Chen i saradnici (96) su objavili nižu parasimpatičku i veću simpatičku aktivnosti kod osoba sa većim obimom struka i WHR. U našim rezultatima na muškarcima visceralna masna masa značajno pozitivno predviđa mere SDNN i TP među svim ostalim kriterijumima centralne gojaznosti, i nakon uzimanja

metaboličkih faktora u obzir, dok Windham i saradnici (108) navode negativnu povezanost obima struka i SDNN i RMSSD samo kod mlađih ispitanika. Obim struka i WHR statistički značajno negativno koreliraju sa HRV, te se HRV može koristiti kao marker telesne kompozicije, pored antropometrijskih mera (128).

Rezultati našeg istraživanja utvrđuju postojanje prediktivnosti HRV mera centralnim pokazateljem masne mase - visceralnom masnom masom kod muškaraca. Kod žena, povezanost većine indikatora centralne gojaznosti (obim struka, WSR, WHR, odnos abdominalnog i subskapularnog kožnog nabora) i HRV markera je uglavnom bila pod uticajem uzrasta, izuzev SAD koji je bio nezavisno povezan sa indikatorima parasimpatičke, simpatičke i ukupne autonomne aktivnosti.

Predpostavlja se da među indikatorima centralne masne mase, obim struka je najbolji prediktor HRV, nezavisnog od uzrasta, nivoa insulinske rezistencije i menopauze. Povezanost SAD i LF/HF, LFnorm, HFnorm kod žena ostala je značajna nakon prilagođavanja za uzrast, HOMA, menopauzu, a potom i BMI i FAT%, a tako i nakon dodavanja BMI i FAT na ukupni holesterol i trigliceride ili sistolni i dijastolni krvni pritisak uzete u obzir (zadržavajući parcijalnu deljenu varijansu oko 10%). Ovo bi vodilo zaključku da veća visceralna masna masa kod muškaraca, a veći SAD kod gojaznih žena, su povezani sa većim parasipatičkim tonusom, uz uticaj umanjen za faktore uzrasta, menopauzalnog statusa (kod žena) i metaboličke faktore, ali pojačano stepenom gojaznosti i ukupnom masnom masom. BMI i FAT trebaju biti korišćeni u proceni povezanosti telesnih kompartmana masne mase i HRV, temeljeno na rezultatima ove studije, jer uzimanje BMI i FAT u obzir uzrokuje povećanje povezanosti između SAD i autonomne modulacije srca kod žena, a visceralne masne mase i TP kod muškaraca. Dosadašnje studije pokazuju da, u poređenju sa drugim antropometrijskim indikatorima abdominalne

gojaznosti, sagitalni abdominalni dijametar je bolji prediktor aterogenog lipidnog profila (40, 129-133), hipertenzije (131,134), glukozne intolerancije, insulinske rezistencije (131, 135-139), i inflamatornog statusa (40,113, 135). SAD je takođe dobra mera visceralne masne mase (109, 133, 140). Po našem saznanju, ovo je prva studija koja je pratila povezanost SAD i HRV parametara. Povezanost SAD sa RRNN i RMSSD kod žena je nestala nakon prilagođavanja za uzrast, menopauzu i metaboličke faktore (HOMA, parametric lipidskog statusa), upućujući na ulogu menopauzalne tranzicije i uzrastom određene insulinske rezistencije u povezanosti između gojaznosti i parasimpatičke aktivnosti. Kako je već spomenuto, redukovana HRV u gojaznosti može nastati kao rezultat hronične hiperinsulinemije i desenzitizacije sinusnog čvora na vegetativne uticaje (105). U osnovi HOMA je korelirala negativno sa RRNN, pNN50 i HF kod žena. S obzirom da insulin stimuliše simpatičku aktivnost kod zdravih ali ne i insulin rezistentnih, kao i činjenicu da anabolički parasimpatički efekat u ekspanziji masnog tkiva antagonizuje kataboličke simpatičke efekte, evidentna je uloga parasimpatikusa u ekspanziji masnog tkiva i etiologiji gojaznosti (68). Ovo može da objasni nedostatak povezanosti insulinske senzitivnosti sa simpatikusom kod žena i postojanje povezanosti sa parasimpatikusom kod gojaznih žena upućujući na parasimpatičku komponentu ANS kao potencijalnu metu terapije insulinske rezistencije kod gojaznih osoba. Moguća teorija reparacije insulinske rezistencije je da se ANS bori protiv insulinske rezistencije kod gojaznih osoba tako što širi aktivnost autonomih vlakana više na periferiju (proksimalni delovi ekstremiteta) gde je aktivnost simpatikusa i dalje visoka i gde je masna masa još uvek senzitivna na insulin (16, 71, 141). Simpatički impulsi na periferiji mogu usmeravati masno tkivne elemente od akumulacije u centralnom regionu, kao način reparacije.

Kada su posmatrane mere masne mase trupa zajedno (obim struka, obim grudnog koša, podlopatični nabor, nabor nad trbuhom i odnos obim struka/obim grudnog koša), ima indicija po parcijalnoj deljenoj varijansi da obim grudnog koša pozitivno predviđa mere pNN50, LF i TP kod muškaraca, a kod žena mere SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF, TP. Primetno je da odnos obim struka/obim grudnog koša ima veoma niske vrednosti kod žena, sa malom standardnom devijacijom što znači da u grupi gojaznih žena, većina žena ima približno iste vrednosti obima struka i obima grudnog koša, te postoji mogućnost da je oštećenje HRV profila povezano sa ovakvim fenotipom građe ženskog tela. Obim struka, prihvaćeni pokazatelj centralne gojaznosti i sa njom udruženih komplikacija (90), po pitanju prediktivnost HRV mera u ovom slučaju deluje zanemarljiv, u poređenju sa obimom grudnog koša. Ponovo, u kontekstu mera masne mase trupa, BMI i FAT su uključeni u predikciju oštećenja HRV. Rezultati, dakle, otkrivaju potencijal obima grudnog koša kao značajnog prediktora prvenstveno niže HRV kod žena. Ipak, kod žena, obim grudnog koša u velikoj meri zavisi od volumena grudi. Buduća istraživanja bi mogla da ispituju povezanost između volumena masne mase dojki i HRV, pod pretpostavkom da bi ova specifična akumulacija masne mase u dojkama mogla biti od interesa u predikciji smanjene HRV i udruženih metaboličkih komplikacija gojaznosti. Fenotip građe gojaznih osoba sa velikim obimom grudnog koša i približno istim vrednostima obima struka, trebao bi da se uporedi sa fenotipom malog obima grudnog koša i velikog obima struka, kod oba pola. U perspektivi, bilo bi interesantno analizirati prediktivnu vrednost intramiocelularne masne mase u pogledu aktivnosti autonomnog nervnog sistema.

5.4.2. HRV i periferna masna masa

Humoralni faktori nisu dovoljni za objašnjenje razlika u distribuciji masne mase kod ljudi. Literatura upućuje na činjenicu da ANS direktno utiče na masno tkivo na celularnom i molekularnom nivou (123). Pokazano je da jednostavne mere telesnih nabora, mogu biti značajni prediktori HRV u mirovanju. Rezultati Esco i saradnika (2013) saopštavaju da su telesni nabori, ali ne i BMI, značajno i nezavisno povezani sa srčanom autonomnom regulacijom u miru i nakon fizičke aktivnosti. HF je bila značajno viša, a LF/HF značajno niža mera u grupi sa manjim telesnim naborima (123). Ovo upućuje na mogućnost da je periferna i supkutana masna masa u određenom stepenu povezana sa poremećajem HRV indikatora simpato-vagusnog balansa i simpatičkog tonusa.

Regionalna distribucija masne mase korelira sa HRV (87). Modulacije u simpatičkoj i parasimpatičkoj aktivnosti mogu igrati ulogu u akumulaciji masne mase, lipida i u kardiovaskularnom profilu (87). Nasuprot osobama sa prekomernom telesnom masom, osobe sa premalom telesnom masom u okviru Anoreksije i Bulimije imaju poremećaj autonomnog nervnog sistema sa povišenom parasimpatičkom a sniženom simpatičkom aktivnošću. Rezultati upućuju da disfunkcija u hipotalamusu može imati važnu ulogu u razumevanju autonomne srčane regulacije kod poremećaja ishrahe ovog tipa (142).

Jedan od ciljeva ove disertacije je i da putem povezanosti HRV i antropometrijskih mera u različitim telesnim kompartmanima, proceni ANS aktivnost gojaznih osoba. Neke od pretpostavki ovog istraživanja bile su da antropometrijske mere periferne distribucije masne mase mogu da predviđaju HRV, da je supkutana masna masa povezana sa HRV, ali da ova povezanost u velikoj meri zavisi od uzrasta, stepena insulinske rezistencije i centralne masne mase. Međutim kao rezultat, dobijeno je da periferna i supkutana regionalna distribucija masne

masne predviđa značajno HRV, ali suprotno u odnosu na centralnu masnu masu i to na uzorku žena, dok kod muškaraca ova povezanost zavisi prevashodno od uzrasta. Veća periferna akumulacija masne mase je povezana sa metabolički zdravim fenotipom i dužim životnim vekom (38,143-146), što je objašnjeno činjenicom da supkutana masna masa ima veći kapacitet skladištenja masnoće, manju sposobnost lipolize i oslobađanja slobodnih masnih kiselina čiji će višak voditi rezistenciji insulinu na nivou jetre a posledično i visceralnoj insulinskoj rezistenciji. Tamo gde je bolje iskorišćavanje glukoze (periferna masna masa i poprečno-prugasta miškulatura), tamo je adekvatnija vazodilatacija i protok materija (107). Mazali i saradnici nisu utvrdili povezanost intramuskularne masne mase sa insulinskom rezistencijom. Veći gubitak visceralne masne mase u toku fizičke aktivnosti, u odnosu na supkutanu sugerise na bolju osetljivost visceralne masne mase na gubitak kilograma zbog jačeg lipolitičkog odgovora (135). Simpatikus ima učešća u energetskom metabolizmu, poboljšanju razmene materija i balansu vazokonstrukcije i vazodilatacije (56, 71). Može li se reći da je njegova sposobnost uticaja različita i na nivou visceralne masne mase u odnosu na perifernu? Uzimajući u obzir povezanost indikatora gojaznosti i HRV, Poliakova i saradnici (116) su primetili da su indikatori centralne i ukupne gojaznosti povezani sa različitim HRV parametrima. U tom smislu, rezultati ukazuju na to da kod žena indikatori ukupne masne mase prvenstveno koreliraju negativno sa simpatičkim i parasimpatičkim markerima HRV, dok indikator centralne gojaznosti korelira pozitivno sa parasimpatičkom a negativno sa simpatičkom komponentom HRV. Kod muškaraca se ne može sa sigurnošću determinisati razlika u korelacijama indikatora centralne i supkutane masne mase sa HRV ali je evidentno da najznačajniju povezanost sa HRV pokazuju indikatori centralne gojaznosti.

Nasuprot parametru centralne gojaznosti, veće vrednosti indikatora periferne masne mase koreliraju sa manjom parasimpatičkom i većom simpatičkom aktivnošću kod žena, dok kod muškaraca ne postoje indikatori značajne povezanosti masne mase u ekstremitetima i HRV nakon dodatnih kontrola. Kod žena prednji nabor podlaktice među svim pokazateljima masne mase u gornjem ekstremitetu značajno pozitivno predviđa LF/HF i LFnorm a negativno HFnorm i nakon dodatnih uzimanja u obzir metaboličkih faktora i indikatora opšte gojaznosti (parcijalna deljena varijansa u rasponu od 11 do 19 %). Zadnji nabor potkolenice predviđa RRNN samo nakon uzimanja u obzir krvnog pritiska kod muškaraca. Međutim, u okviru mera donjeg ekstremiteta kod žena, prednji nabor natkolenice pokazuje najbolju prediktivnost HRV, i to pozitivnu u slučaju LF/HF i LFnorm kada se u obzir uzmu menopauza, HOMA, BMI, FAT (8.3% i 7.2% varijanse), i negativnu u slučaju HFnorm. Ovo upućuje na mogućnost da su prednji nabor podlaktice i prednji nabor natkolenice povezani sa većom simpatičkom a manjom parasimpatičkom komponentom ANS.

Antropometrijske mere i komponente telesne kompozicije bi bile jednostavan i ekonomičan način predikcije promena u funkcionisanju autonomnog nervnog sistema. Rezultati ove teze ukazuju na to da je periferna i supkutana masna masa obrnuto povezana sa srčanom autonomnom kontrolom u odnosu na centralnu masnu masu. Ova povezanost nije nezavisno povezana sa ANS i u velikoj meri se može pripisati procesu starenja. Među pokazateljima centralne masne mase, najbolji prediktor HRV je SAD kod žena, a visceralna masna masa kod muškaraca.

5.5. Uticaj metaboličkih faktora na HRV

Komponente metaboličkog sindroma su nezavisno povezane sa smanjenom HRV. U studiji Koskinen i saradnika, kod ispitanika sa metaboličkim sindromom bile su niže vrednosti HF, LF i TP (147). Više izmerene vrednosti krvnog pritiska bile su povezane sa nižim HF, LF i TP a višim LF/HF kod oba pola. Kod muškaraca, obim struka je bio inverzno povezan sa LF, HF i TP. Kod žena, nivo serumske glukoze bio je povezan sa nižom HF a insulin sa većim LF/HF odnosom. Koskinen i saradnici su utvrdili da je metabolički sindrom povezan sa smanjenom HRV, čak i kod mladih osoba, komponente metaboličkog sindroma su različito povezane sa komponentama HRV kod osoba muškog i ženskog pola (147). Dokazali su da je kod osoba ženskog pola metabolički sindrom povezan sa smanjenom HF, indikujući smanjenu vagusnu aktivnost. Zna se da aktivacija aferentnih vlakana vagusa dovodi do pojačanog otpuštanja acetilholina koji se vezuje sa nikotinskim receptorima. Aktivacija ovih receptora može inhibirati otpuštanje citokina i na taj način suprimirati perifernu inflamaciju. Koskinen navodi da su Gidron i saradnici postavili hipotezu da bi aktivacija vagusa mogla da inhibira inflamatorne citokine i uspori progresiju aterogeneze (147). U istraživanju Koskinena i saradnika LF/HF odnos je bio nezavisno povezan sa metaboličkim sindromom kod žena. Simpatička dominacija u ANS favorizuje povišenje krvnog pritiska, redukciju insulinske senzitivnosti i povišenje serumskih triglicerida. Bjorntorp i Rosmond prepostavljaju da je razvoj metaboličkog sindroma povezan sa poremećajima na nivou hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine(147).

5.5.1. HRV i pokazatelji stanja glikoregulacije

Razvoju insulinske rezistencije doprinosi uvećanje visceralne mase i njegova anatomsko lokalizacija, povećana količina slobodnih masnih kiselina koje na nivou jetre remete

fiziološku aktivnost insulina (rezistencija insulina na nivou jetre), smanjenje broja i kvaliteta receptora za insulin na hepatocitima, veliki priliv slobodnih masnih kiselina, poremećaj remodeliranja ekstracelularnog matriksa masnog tkiva i vazokonstrikcija uzrokovana nedostatkom azot-oksida (107, 148, 149). Kod MHO žena glikemija negativno korelira sa LF/HF i LFnorm a pozitivno sa HFnorm. Kod MUO žena glikemija negativno korelira sa LF/HF. Oba rezultata ističu povezanost povišene glikemije i sniženog simpatikusa. Poremećena autonomna regulacija kardiovaskularnih funkcija je prihvaćena komplikacija dijabetes melitusa i nezavisan prediktor mortaliteta povezanog sa gojaznošću. Centralno mesto u razvoju srčane autonomne neuropatije pripada upravo lošoj glikemijskoj kontroli, pored koje su faktori rizika i uzrast, gojaznost, nefropatija, periferna neuropatija, retinopatija, hipertenzija i pušenje. Smanjena HRV je nezavisno povezana sa poremećenim metabolizmom lipida i glukoze kao i koronarnom bolešću srca, infarktom miokarda i u krajnjem , mortalitetom (150). Sa druge, strane, smanjena parasimpatička aktivnost je u nezavisnoj vezi sa insulinskom rezistencijom što ukazuje na činjenicu da je parasimpatikus uključen u modulacije metaboličkih i endokrinih funkcija masnog tkiva, doprinoseći insulinskoj rezistenciji (151).

Autonomne funkcije, procenjene pomoću HRV smanjuju se sa uzrastom. Studije proteklih godina upućuju na uticaj hiperglikemije u poremećaju autonomnih funkcija. Međutim, činjenica je da se promene u HRV dese i pre same manifestacije dijabetesa i da su okidači promene u HRV verovatno neki drugi faktori. Stein i saradnici navode da je dokazano smanjenje HRV kod normoglikemijskih ispitanika uzrasta iznad 65 godina, koji su imali po jednu ili više komponenti metaboličkog sindroma, što je i svojstveno osobama starije životne dobi (151).

HOMA pokazuje indiciju negativne predikcije LF/HF kod MHO ispitanika oba pola zajedno, a RRNN, RMSSD, pNN50 i HF kod MUO ispitanika. Ovi podaci su i dalje samo potencijal predikcije, budući da nisu bili statistički značajni. Sa obzirom da antropometrijske mere u našim

rezultatima, naročito mere centralne gojaznosti predviđaju HRV, a HOMA kod gojaznih žena predviđa smanjenu parasimptičku aktivnost ali ne smanjuje povezanost centralne masne mase sa HRV, efekti postojanja (centralne) gojaznosti mogu prevazići efekte metaboličkog statusa po pitanju povezanosti sa autonomnim impulsima i sledstveno kardiovaskularnim promenama. Međutim, insulinska senzitivnost nije vezana samo za visceralni kompartman masne mase, te se njeni efekti autonomnih modulacija ne vezuju samo za centralnu masnu masu već i za autonomno-metaboličke aktivnosti drugih organa (82, 88, 107).

Sa obzirom da nije bilo jakih pokazatelja povezanosti metaboličkih faktora sa HRV niti kod MHO ili MUO, kroz Tabelu 51. imali smo nameru da predstavimo da li se u samoj grupi MUO, ili grupi MHO pojavljuju razlike metaboličkih parametara kada napravimo podgrupe podeljenje po tercilima (gornji i donji tercil) svake pojedinačne HRV mere. Predpostavili smo da će se značajnije razlike metaboličkih faktora pojaviti u MUO grupi. Rezultati su ukazivali da se u MUO grupi tercili RMSSD, pNN50, LF razlikuju po HOMA indeksu za oko 1,6 jedinica u proseku, gde je u podgrupama nižeg tercila bio veći HOMA indeks. Tercili pNN50 MUO osoba su se razlikovali i po glikemiji gde su više vrednosti glikemije bile kod donjeg pNN50 tercila. Grupa donjeg RRNN tercila imala je više vrednosti fibrinogena a manje vrednosti LDL holesterola. U grupi MHO primetna je viša vrednost insulina za 2,98 jedinice u proseku, kod donjeg tercila podele po RMSSD. Grupa donjeg tercila LF kod MHO ima više vrednosti triglicerida. Rezultati upućuju na predpostavku da u grupi MUO, gde je metabolizam već promenjen, indeks insulinske rezistencije je povezan sa obe komponente autonomnog nervnog sistema i to tako, da grupa sa nižim vrednostima HRV mera ima veći stepen insulinske rezistencije. U grupi metabolički zdravih nisu primetne značajne razlike u metaboličkim parametrima povezane sa veličinom HRV mera, izuzev nagoveštaja razlika u insulinemiji povezanih sa RMSSD i trigliceridemiji povezanoj sa LF. Verovatno je da je autonomni nervni

sistem u grupi MUO najosetljiviji na stepen insulinske rezistencije. Sa druge strane, MHO osobe i u okviru različitih nivoa HRV mera održavaju uniformnim metaboličke manifestacije u krvi, dok MUO osobe daju odgovor na visinu autonomnih modulacija prvenstveno u stepenu insulinske rezistencije. Do sada su Schmitz i saradnici utvrdili postojanje metaboličkih okolnosti nazvanih “Obesitogena memorija” u okviru čega je dokazano da dok se pri gubitku na telesnoj masi insulinska senzitivnost na nivou jetre popravila, dugotrajno postoji određeni nivo inflamacije i insulinske rezistencije na nivou masnog tkiva, prevashodno na nivou visceralne masne mase (152). Sa druge strane, sa gubitkom na telesnoj masi ubrzo dolazi do korekcije poremećene aktivnosti ANS (153). Masne ćelije imaju tendenciju vraćanja u dimenzije svoje originalne zapremine ubrzo nakon perioda gladovanja (154). Moguće je da isto tako masne ćelije “pamte” efekat stresa kojem su bile izložene. Kada se ćelije ponovo susretnu sa supstratom organskog stresa (kao što su na primer hiperglikemija ili hiperinsulinemija), upravo autonomni nervni sistem poznat po svojim brzim reakcijama, može biti jedan od prvih puteva signalizacije adipocitima da ne prepoznaju metaboličke reaktore, kao što je i sam insulin. Ili, pak, insulinska rezistencija uzrokuje poremećaj autonomne aktivnost posledično (153).

Rezultati upućuju na uticaj povišene glikemije i hiperinsulinemije u insulinskoj rezistenciji povezanoj sa padom parasimpatičke aktivnosti. Istraživanja drugih naučnika u nastavku teksta potvrđuju važnost glikemijske kontrole i gubitka insulinske senzitivnosti za dobijanje autonomnih odgovora. Chen i saradnici navode da su Ewing i saradnici utvrdili da se u toku dijabetične disfunkcije prvo oštećuju parasimpatička vlakna. Hiperglikemija je važan faktor u patogenezi dijabetičke autonomne neuropatije, a slaba glikemijska kontrola utiče na razvoj i progresiju dijabetične neuropatije (155). Na uzorku normoglikemičnih osoba starije životne dobi od 65 godina nije bilo statistički značajne poveznosti telesne mase, indeksa telesne mase, faktora

konzumacije alkohola, LDL-holesterola, HDL-holesterola i ukupnog holesterola sa parametrima HRV (152). U grupi bolesnika sa hipertenzijom, HRV pokazatelji nisu korelirali sa nivoom serumskog CRP-a, dok je sa HF statistički značajno korelirao HOMA. Kod hipertenzivnih pacijenata, HRV u miru više upućuje na autonomnu disfunkciju povezanu sa netolerancijom glukoze nego na disfunkciju povezanu sa stepenom inflamacije (156).

U studiji Lindmark i saradnika, HF je bila značajno snižena u grupi sa niskom insulinskom senzitivnošću, što je u skladu sa našim rezultatima. Grupa sa pozitivnom istorijom o dijabetesu u prvom kolenu, imala je nižu TP i HF. Zaključak Lindmarka je da bi insulinska rezistencija mogla imati veze sa poremećajem aktivnosti ANS, naročito simpatičke komponente (157). Povezanost između insulinske rezistencije i smanjene jetrene parasimpatičke aktivnosti je objavljena u istraživanjima na pacovima (157). Otvorena je i mogućnost da u stvari poremećena insulinska senzitivnost vodi poremećaju aktivnosti ANS. Zna se da insulinska rezistencija povisuje simpatičku aktivnost kroz hipotalamus, ali da je ovo u pitanju kao determinanta poremećaja ANS, onda bi se pre efekat insulinske rezistencije odrazio na balans simpatikusa i parasimpatikusa nego na akutni simpatički odgovor (157). Upravo gojaznost može biti veza između aktivnosti ANS i insulinske rezistencije, jer simpatička nervna aktivnost može biti pobuđena masnom masom (157). Klinički gledano, osobe normalne telesne mase koje imaju prevelik udeo masne mase u telesnoj kompoziciji, izloženi su svim metaboličkim rizicima koje gojaznost nosi. Organizam pravu, suštinski uvećanu, masnu masu registruje kao gojaznost. Moguće je da tada počinje da koristi reparatorne, ali i akomodacione mehanizme na novonastalu situaciju.

Po rezultatima Framinghamske studije, smanjena HRV je povezana sa povišenim kardiovaskularnim mortalitetom (107). Redukcija u HRV može da se dogodi zbog smanjenja

parasimpatičke aktivnosti ili indirektno, povišenjem simpatičke nervne aktivnosti što suprimira parasimpatikus (107). Insulinska rezistencija i posledična hiperinsulinemija, koja je etiološki faktor metaboličkih oboljenja, takođe je povezana sa disregulacijom ANS (107). Povišenje u SNS aktivnosti mišića pozitivno korelira sa obimom struka i insulinskom rezistencijom. Međutim, i povišen nivo insulina može povisiti SNS aktivnost (107). Istraživanje Petrove i saradnika ukazuje da cirkadijalni profil srčane autonomne aktivnosti može rapidno da se promeni u toku metaboličkih promena kod zdravih ispitanika (107). Smanjena HRV i povišen krvni pritisak se često sreću kod gojaznih i hipertenzivnih osoba i koreliraju sa kardiovaskularnim bolestima (107). Promene u kardiovaskularnoj autonomnoj aktivnosti su verovatno uzrokovane povišenim insulinom, glikemijom ili indukovanom insulinskom rezistencijom. Mehanizam kojim se ovo dešava još uvek nije poznat. Epidemiološke studije ukazuju da je glikemija u recipročnoj povezanosti sa HRV, dok ima studija koje tvrde da nema značajne povezanosti glikemije, insulinemije i HRV kod zdravih (107). Po navodu Petrove i saradnika, Bergholm i saradnici su otkrili da kod insulin rezistentnih ovih promena u HRV (107). U našoj studiji, na pojavu razlika u HRV između insulin rezistentnih i insulin senzitivnih premenopauzalnih žena značajno utiče nivo serumskog insulina. Isto tako, HOMA se razlikuje kod MUO nižih HRV mera u odnosu na MUO osobe većih HRVmera. Kod Bergholma i saradnika, HOMA je korelirala sa RMSSD dnevno noćnom promenom tokom testa infuzijom glukoze (meren RMSSD indeks u isto vreme u toku dana i toku noći), što može da ukazuje da se smanjenje u HRV dešava zbog indukcije insulinske rezistencije u toku produžene infuzije glukoze (107). Otkriveno je da ingestija hrane utiče na autonomnu nervnu aktivnost srca, dodatno, visokoenergetski obrok povisuje simpatičku aktivnost u poređenju sa niskoenergetskim, a visokougljenohidratni obrok povisuje simpatičku aktivnost u poređenju sa obrokom siromašnim ugljenim hidratima (158).

Moguće je da gojazne osobe, a takođe i MHO, koji konzimiraju ugljenohidratnu hranu ili proste šećere u kasnim satima tokom dana, dovode organizam u stanje poremećenog cirkadijalnog ritma autonomnog nervnog sistema, povisujući simpatičku autonomnu aktivnost, u vreme kada postoji prevaga parasimpatikusa (107) i dalekosežno oštećuju HRV. Na ovaj način, prvi mehanizam kojim gojazne osobe razvijaju osnovu za dalje metaboličke pomećaje može biti neadekvatnim režimom ishrane poremećena sprega srčane autonomne nervne aktivnosti sa insulinskom senzitivnošću. Dva indikatora SNS, krvni pritisak i srčana frekvencija, su bili povišeni u toku stanja indukovane insulinske rezistencije u studiji Petrove i saradnika, ali ostali pokazatelji aktivnosti SNS nisu se menjali. Ovo bi moglo da ukaže na mogućnost da se aktivnost SNS ne menja striktno paralelno sa promenama parasimpatičke aktivnosti u toku izloženosti hiperglikemiji i hiperinsulinemiji. Ovi rezultati ukazuju da su jedne od prvih promena koje se dese sa kardiovaskularnim sistemom upravo dešavaju na nivou nervnog sistema. Ponavljani metabolički izazovi, kao što je učestalo prejedanje, mogu prevremeno da smanje parasimpatičku aktivnost srca i na taj način gojazne ljude izlože otvorenosti ka kardiovaskularnim incidentima (107). Pokazatelji HRV mogu biti rani markeri poremećene glukozne tolerancije (107). Uročnik “akutnog metaboličkog izazova”, mogao bi biti hrana konzumirana u neadekvatno vreme u toku dana, stresni događaj, odgođen san, nagle promene spoljašnje temperature i druge egzogene promene. Ovako, supstrat za metabolički izazov pored hormonalnog može biti i egzogenog porekla. Reperkusija metaboličkog izazova se može ogledati prvo u hormonalnom disbalansu uzrokovanom autonomnim funkcijama. Na primer, Matsumoto i saradnici su dokazali da je kod gojaznih ispitanika u odnosu na normalno uhranjene manji simpatički odgovor na akutno izlaganje hladnoći u odnosu na normalno uhranjene, dok u normalnom stanju nema razlike u simpatičkom odgovoru ovih grupa (159). Po *MONA LISA* teoriji, gojaznost je povezana sa

relativnom ili apsolutnom redukcijom u aktivnosti termoregulatorne komponente SNS (25,26, 72). Smatra se da je spektralna analiza HRV korisna u proceni funkcije ANS ali i energetske homeostaze. Nakon izlaganja gojaznih osoba hladnoći i rezultata dobijenih nakon istraživanja, Matsumoto i saradnici prepostavljaju da je moguće da mlade gojazne žene mogu da menjaju HR i krvni pritisak baroreceptorkim refleksom preko vagusnog nerva, ali imaju manju sposobnost simpatičke termoregulacije u odnosu na normalno uhranjene. Paolisso i saradnici su otkrili da porast simpatičke nervne aktivnosti nakon konzumacije glukoze negativno korelira sa udelom masne mase u telesnoj kompoziciji (159). Zaključili su da izmene u autonomnoj funkciji (naročito smanjen odgovor na termoregulatorne promene) mogu biti pojava kod gojaznih osoba (159). U studiji Matsumoto i saradnika nije bilo korelacija pokazatelja lipidnog profila sa komponentama HRV. Međutim, stanje hiperleptinemije kod gojaznih opisuje konceptom leptinske rezistencije prepostavljajući da bi SNS aktivnost trebala biti pojačana kod gojaznih koji poseduju više nivoa leptina u plazmi u odnosu na normalno uhranjene (159).

Sa podacima ove studije ili budućih sličnih studija mogao bi da se prati izolovano metabolizam šećera uz insulin i HOMA-u kod gojaznih nedijabetičara podeljenih po HOMA kriterijumima na stepene insulinske rezistencije, te povezanost ovih grupa sa HRV. Interesantno bi bilo utvrditi pri kojim vrednostima HOMA-e se značajno menja HRV (i obrnuto, naročito simpatičke komponente), i to kada se uzmu u obzir uzrast, pol, centralna masna masa, metabolizam masti. U kliničkoj praksi, primetno je da je kod nekih gojaznih osoba povišena samo glikemija bez hiperinsulinemije, dok je kod drugih glikemija u referentnim granicama još uvek, međutim kada bi se izmerila jutarnja insulinemija našte otkrile bi se poremećene vrednosti (160). U literaturi je ova poslednja pojava nazvana “hiperinsulinemija- normalna glikozna tolerancija”. Obe grupe imaju približno iste stepene insulinske rezistencije, mada su Xiao i

saradnici, po navodu Yanga i saradnika, dokazali učestaliju progresiju ka tipu 2 dijabetes melitusa kod gore spomenute prve grupe (160). Većini pacijenata koji bivaju pregledani na nivou lekara opšte prakse, ne određuje se nivo insulinemije našte već se po nivou glikemije našte i glikemije dva časa posle doručka u krvi, (ili OGT-Testom) i praćenjem metabolizma masti zaključuje da je uredan metabolizam glukoze i u krajnjem da je očuvana insulinska senzitivnost. Ti pacijenti često imaju već neko od kardiovaskularnih simpatičkih i generalno ANS ispoljavanja, kao što su napadi preznojavanja, lupanja srca, zacrvene se u licu, a njihova srčana simpatička aktivnost je povišena (161). U daljim istraživanjima potrebno je evaluirati da li se pacijenti koji imaju referente vredosti glikemije našte a povišene vrednosti insulinemije našte, razlikuju od onih kojima je povišena glikemija našte (ili poremećena glikozna tolerancija) a referentne vredosti insulinemije našte, možda upravo u jednoj od komponenti ANS? Naime, obe grupe se svode u istu kategoriju - insulin rezistentni. Mozak se hrani glukozom ili ketonskim telima u slučaju gladovanja, a glukozu koriste i ostala tkiva (162). Za sada je poznato da hranom indukovana insulinska rezistencija pogađa neuralne insulinske signalne puteve, vodeći neuralnoj insulinskoj rezistenciji (163). Na nivou tkiva, kao što postoji insulinska rezistencija, autonomna simpatička rezistencija (hiperinsulinemijom ili hiperglikemijom indukovano iscrpljivanje i desenzibilizacija receptora na autonomne simpatičke stimulse (106)) udružena sa insulinskom rezistencijom mogla bi da pravi otpor iskorišćavanju glukoze od strane ciljnih tkiva. Ovaj otpor mogao bi biti usmeren od strane mozga i ANS kod osoba kod kojih mozak traži konstantnu ekspoziciju šećeru i mogućnosti da se njime hrani da bi amortizovao stres i indukovao zadovoljstvo (održavajući hiperglikemiju). Kod tih osoba postoji eksces glikemije, a zabrana da dođe do utilizacije glukoze od strane ciljnih tkiva je indukovana centralnim nervnim sistemom, posredovano autonomnim nervnim sistemom, smanjujući dejstvo simpatikusa kod gojaznih

(25,26). Ovakav profil bi mogli imati pacijenti sa normalnim insulinom a poremećenom glikoznom tolerancijom. To bi značilo da nije došlo do hormonalnog poremećaja već je preuzimanje šećera od strane ciljnih tkiva ograničeno od strane mozga i ANS. Potom ciljna tkiva, naročito visceralna masna masa, reaguju na neadekvatnu autonomno-cirkulatornu utilizaciju glukoze mobilisanjem prevelike količine masnih kiselina, što kroz kaskade insulinskih signalizacionih puteva na vratima ćelija ciljnih tkiva vodi finalno insulinskoj rezistenciji. Dakle, postoje dve podgrupe insulinski rezistentnih osoba - vidljiva i skrivena podgrupa sa eventualno različitim mehanizmom njihovog nastanka. Kod jedne bi mehanizam mogao biti prava rezistencija na insulin na nivou ciljnih tkiva, a kod druge bi autonomna rezistencija kaskadno vodila rezistenciji tkiva na insulin.

BMI je značajna determinanta HRV, naročito parasimpatičke komponente i LF/HF odnosa. Značajna karika odnosa gubitka na telesnoj masi i promena u autonomnom nervnom sistemu može biti promena u nivou insulina i metabolizmu glukoze, a ne toliko promena u samoj masnoj masi. Povezanost oboljevanja i BMI može ležati u variranju HRV povezane sa BMI. Dosadašnja istraživanja ističu da ekspozicija duvanskom dimu i konzumacija kafe smanjuju HRV i parasimptičku aktivnost, dok povisuju simpatičku aktivnost (96). Insulinska rezistencija i metabolički sindrom koji imaju genetsku osnovu, u velikoj meri utiču na HRV (96). Ako su geni koji determinišu HRV i geni insulinske rezistencije ili koronarne bolesti srca povezani jedni sa drugima, HRV može i sa te strane da bude marker ovih oboljenja (96).

5.5.2. HRV i krvni pritisak

Insulinska rezistencija, porast simpatičke aktivnosti, sistem renin–angiotenzin (RAS), poremećaj homeostaze glatkomišićnih ćelija endotela krvnog suda, mehaničko oštećenje

endotela usled izloženosti mikrovaskularizacije povišenom intravaskularnom pritisku i stresu doprinose razvoju arteriske hipertenzije (164). U grupama MHO i MUO, krvni pritisak nije korelirao sa HRV merama. Na uzorku premenopauzalnih žena, sistolni i dijastolni krvni pritisak nakon kontrole za uzrast, negativno koreliraju sa RRNN, dok na celom uzorku žena sistolni krvni pritisak negativno korelira sa RRNN, pnN50, LF, HF a dijastolni krvni pritisak negativno sa RRNN, pNN50, LF i TP (kada se uzrast uzme u obzir). Na uzorku muškaraca sa RRNN negativno korelira dijastolni krvni pritisak. HF statistički značajno negativno korelira sa izmerenom vrednošću sistolnog krvnog pritiska (165). Prehipertenzija (vrednosti krvnog pritiska od 120/80 do 139/89) je nova kategorija definisana od strane sedmog izveštaja Udruženog nacionalnog komiteta za prevenciju, detekciju, evaluaciju i lečenje povišenog krvnog pritiska (166). Osobe sa hipertenzijom ispoljavaju poremećaj u srčanoj autonomnoj funkciji i promenjenu barorefleksnu senzitivnost (166). Poznato je da pacijenti sa esencijanom hipertenzijom, čak i u njenom ranom stadijumu, ispoljavaju smanjenje HRV, povišenje simpatičke aktivnosti sa redukcijom u parasimpatičkoj aktivnosti autonomnog nervnog sistema (166). U studiji Lin i saradnika, prehipertenzija je bila prisutna u 14,5% više muškaraca nego žena. Vagusno povezana HRV je bila značajno niža kod prehipertenzivnih u odnosu na normotenzivne osobe. Otkrili su da je barorefleksna senzitivnost bila značajno snižena kod prehipertenzivnih u odnosu na normotenzivne ispitanike. Snižena HRV je povezana sa povišenom incidencom mortaliteta i morbiditeta od kardiovaskularnih bolesti. Lin i saradnici su otkrili da su SDNN, TP, LF, HF niži kod prehipertenzivnih u odnosu na normotenzivne (166). Ovako senzitivna reakcija ANS, naročito simpatičke komponente na hipertenziju, otkriva postojanje izrazite simpatičke senzitivnosti kod nekih osoba, moguće prvenstveno senzitivnosti na vrednosti krvnog pritiska, a kod drugih u odnosu na nivo glikemije krvi. Do sada je na uzorku mladih ispitanika muškog pola

otkrivena povezanost povišenog krvnog pritiska sa povišenom simpatičkom aktivnošću i insulinskom rezistencijom (167). Takođe, i jedan put izmerene vrednosti krvnog pritiska značajno predviđaju insulinsku rezistenciju i povišen nivo glukoze u krvi (167). Postoji, dakle, veoma senzitivna sprega kojom se povezuju povišene vrednosti krvnog pritiska, insulinske rezistencije i simpatičke aktivnost. Još uvek se ne zna zbog čega neke osobe ispoljavaju visoko senzitivnu reakciju organizma na povišene vrednosti krvnog pritiska i razvoj oboljenja, dok druge osobe ispoljavaju poremećaje u pravcu hiperglikemije, hiperlipidemije, povišenja proinflatarnog stanja sa dinamikom u pravcu oboljenja.

Očekivano je da kod zdravog autonomnog nervnog sistema postoji prevaga parasimpatičke srčane modulacije u miru (103). Nasuprot tome, kod osoba sa srčanim bolestima postoji prevaga simpatičke komponente sa smanjenom parasimpatičkom modulacijom rada srca (103). Iz rada smo isključili osobe obolele od srčanih bolesti. Krvni pritisak se ne ističe među ostalim metaboličkim faktorima kao značajan prediktor gubitka razlika u HRV merama MHO i MUO kako muškaraca, tako ni žena, dok je kod premenopauzalnih žena upravo sistolni krvni pritisak odgovoran za gubitak statistički značajne razlike u RRNN a dijastolni krvni pritisak za gubitak razlike u pNN50 i TP.

5.5.3. HRV i pokazatelji lipidskog i lipoproteinskog statusa

Za razliku od HDL holesterola koji ima visoku sposobnost vraćanja holesterolskih estara u jetru, LDL partikule imaju sklonost akumuliranja holesterola u zidu krvnog suda, čime imaju uticaj na progresiju ateroskleroze (168). Zbog značajnog učinka na endotel krvnih sudova, process lokalizovane inflamacije i učešća u etapama razvoja insulinske rezistencije, parametri lipidskog i lipoproteinskog profila uvršteni su u elemente metaboličkog profila. U cilju procene povezanosti

metaboličkih faktora sa HRV merama MHO i MUO osoba oba pola izvršili smo korelacije navedenih mera, uz uzimanje uzrasta u obzir. Kod MHO muškaraca HDL holesterol korelira značajno negativno sa RMSSD, pNN50 i HF, a kod MHO žena pozitivno sa RRNN i negativno sa LF/HF. Kod MUO žena, ukupni holesterol i LDL holesterol koreliraju pozitivno sa HF, HDL holesterol pozitivno sa LF/HF, indeks ateroskleroze bio je povezan značajno pozitivno sa HFnorm, a negativno sa LFnorm. Kod premenopauzalnih žena, HDL holesterol korelira pozitivno sa RRNN, SDNN, TP. U literaturi, kod žena, postojala je statistički značajna povezanost vrednosti serumskih triglicerida i niže HF (165). Studija Fu i saradnika ističe da je dokazano da je srčana vagusna aktivnost povezana sa težinom kardiovaskularnih oboljenja ili iznenadnom srčanom smrti. Dokazali su da postmenopauzalne žene koje se hrane vegetarijanski imaju povišenu srčanu vagusnu funkciju i barorefleksnu senzitivnost kao i optimalan nivo serumskih lipida i vrednosti krvnog pritiska. Grupa u kojoj su bile zdrave postmenopauzalne žene koje se hrane vegetarijanskim načinom ishrane imala je, po pitanju mera HRV, više TP, LF i HF, u odnosu na ispitanice iz grupe karnivora (165). TP, LF, HF statistički značajno negativno koreliraju sa nivoom LDL holesterola i ukupnog holesterola (165). Zaključak njihovog istraživanja je bio da bi vegetarijanska ishrana mogla da povisi TP, HF i LF kod zdravih postmenopauzalnih žena i da je promena u kardiovaskularnoj autonomnoj funkciji povezana sa nivoom LDL holesterola (165). U našem istraživanju svi ispitanici su bili karnivori, te se ova mogućnost komparacije isključuje, ali je moguće komparirati da li je LDL holesterola povezan sa aktivnošću autonomnog nervnog sistema kod osoba koji se hrane mešovitom ishranom. Poznato je da je HF odraz aktivnosti parasimpatičke komponente ANS a da je LF/HF odnos odraz balansa dve komponente ANS ili odraz simpatičkih modulacija. Fu i saradnici navode da je smanjena dvadesetčetvoročasovna HRV jasan prediktor kardiovaskularnog mortaliteta, te je

njihova pretpostavka da bi povišen nivo LDL holesterola koji povećava kardiovaskularni mortalitet mogao da bude uzrokovan poremećenim autonomnim balansom (165).

Analiza HRV ima prediktivnu vrednost u pravcu razvoja esencijalne hipertenzije i koronarne bolesti srca. Akumulirani hronični stres procenjen analizom HRV je prihvaćen kao jedan od vodećih faktora u multifaktorijalnoj genezi koronarne bolesti srca. Stres provocira toničko simpatičko odstupanje u aktivnosti autonomnog nervnog sistema izraženo kroz smanjenje varijabilnosti R-R intervala. Značajna korelacija između nivoa serumskih lipida u zdravoj hiperholesterolemičnoj grupi ispitanika i vrednosti HRV koje ukazuju na distres u istoj grupi, u radu Daneva i saradnika, ukazuju da je kardiovaskularni rizik povezan sa serumskim lipidima udružen sa povišenim nivom stresa (169). Znači da je moguće da oba faktora, povišeni lipidi i stres, sinergičnim efektom doprinose razvoju kardiovaskularnih događaja. Moguće je da hronični simpatički tonus udružen sa hiperholesterolemijom igra ulogu u rezistenciji na dijetetsku restrikciju (169). Hronično povišen tonus simpatikusa udružen sa hipermetaboličkim stanjem bi mogao dovesti do jednog vida rezistencije na nivou masnog tkiva. Po ovome, izmerena smanjena aktivnost simpatikusa na nivou masnog tkiva (26) ne bi korespondirala niskim vrednostima simpatičkih impulsa već rezistenciji na uporne simpatičke impulse. Postavlja se pitanje da li je u pitanju samo neadekvatan efekat simpatikusa ili njegov sinergistički efekat sa ostalim metaboličkim faktorima. Možda simpatikus ne prepoznaje adekvatno informaciju o poremećaju i šalje pogresne informacije centralnom nervnom sistemu, čime započinje oštećenja manifestovana kroz poremećene vrednosti krvnog pritiska, metabolizma masti, glikemije. Ili kada se dogodi ponovo ono što centralni nervni sistem evidentira kao ćelijski stres, ili ekspozicija stresu postane hronična, mozak na periferiju šalje informaciju da je došlo do oštećenja. Odgovor na stresore se događa posredovano stres-sistemom smeštenim delom u

centralnom nervnom sistemu (uključuje hormone hipotalamusa arginin-vazopresin, kortikotropne rilizing hormone, peptide pro-opiomelanokortina, lokus ceruleus i autonomne centre norepinefrina u mozgu) a delom u perifernim organima (170). Haddock i saradnici su otkrili da gojaznost uzrokuje hiperinervaciju simpatičkim vlaknima u regionu perivaskularnog tkiva, u velikoj meri kao rezultat oksidativnog stresa (171).

U ovom istraživanju rezultat za MUO žene, govori u prilog povezanosti višeg nivoa masnoća u krvi i anaboličkog efekta parasimpatikusa koji je odgovoran i za skladištene energije dok je simpatikus odgovoran za njenu potrošnju. Nasuprot tome, MHO žene uz više vrednosti parasimpatikusa imaju više vrednosti HDL holesterola, dok rezultati na MHO muškarcima kod nas govore u prilog povezanosti HDL holesterola i smanjenog parasimpatikusa odgovornog za metaboličku izgradnju (rezultat na MHO muškarcima je srazmeran rezultatima za MUO žene).

5.5.4. HRV i pokazatelji inflamacije

U disfunkcionalnom masnom tkivu podvrgnutom uslovima hipoksije, adipociti započinju kaskadu indukcije inflamatornog odgovora u kojim uslovima se razvija takozvana metabolička inflamacija, sa target zonom pripisanoj aktivaciji procesa ateroskleroze u zidu krvnog suda (172). U ovom istraživanju, kod MUO osoba, faktor inflamacije CRP korelira sa HRV merama i to kod MUO muškaraca nivo CRP-a korelira pozitivno sa LF, a kod MUO žena negativno sa LF/HF. Među zbirnim metaboličkim prediktorima na uzorku zdravih, CRP pokazuje indicije za negativnu predikciju LF i LF/HF, nakon kontrole za pol. Saznanja da je parasimpatikus odgovoran za rast masnog tkiva (68), i da uvećana masna masa dovodi organizam u stanje inflamacije niskog stepena (24,25), idu u prilogu negativnoj povezanosti makrera akutne faze

upale i markera simpatovagalnog balansa (kao odgovor na povišenje parasimpatičke aktivnosti). Poslednji rezultat predstavljen kroz Tabelu 49. je u skladu i sa našim otkrićem povezanosti smanjene simpatičke aktivnosti i SAD kod žena. U studiji Stein i saradnika, nije bilo statistički značajne povezanosti faktora inflamacije (CRP, IL-6, fibrinogen) sa RMSSD (151). Povišeni nivo fibrinogena je značajan prediktor koronarne bolesti srca (173, 174). Određivanje fibrinogena i CRP-a korisno je u predikciji desetogodišnjeg rizika razvoja kardiovaskularnih bolesti (175) Povišenje nivoa fibrinogena utiče na bioreološka svojstva krvi povećavajući njenu viskoznost, agregaciju eritrocita, trombogenezu, vodeći do kompromitacije endotelne integriteta. Smatra se da je mehanizam kojim fibrinogen oštećuje endotel krvnog suda u njegovom vezivanju za endotelne receptore i započinjanjem kaskade signalnih puteva (176). Povišene koncentracije fibrinogena su povezane sa uvećanom telesnom masom i uvećanom visceralnom masom (177). Fibrinogen se u našoj studiji ne povezuje značajno sa HRV merama. Odsustvo prediktivnosti fibrinogena u kontekstu neurohumoralne regulacije kardiovaskularnih funkcija i masne mase ima opravdanosti u zadovoljavajućim vrednostima fibrinogena naše eksperimentalne grupe. Očekuje se da bi fibrinogen mogao pokazati prediktivniji potencijal u uslovima njegovih povišenih vrednosti. Kod Steina i saradnika, povišeni markeri inflamacije i HOMA su konstantno korelirali sa smanjenom HRV, a sa prilagođavanjem za uzrast i pol ova korelacija je bila još značajnija (151). Kada su inflamatorni faktori uzeti u obzir, nije došlo do smanjenja korelacije između povišene insulinske rezistencije i smanjene HRV. Povišen fibrinogen u njihovom radu, bio je povezan sa smanjenom SDNN. Autonomni nervni sistem ima glavnu ulogu u regulaciji inflamatornog odgovora kroz otpuštanje acetilholina iz vagusa (151). Acetilholin se vezuje za receptore makrofaga i inhibira otpuštanje citokina. Neuspeh na ovom putu (npr, gubitak vagusne dominacije (151)) rezultuje u većem

odpuštanju citokina. U skladu sa ovom hipotezom, u studiji Steina i saradnika, niska parasimpatička aktivnost bila je povezana sa povišenim inflamatornim faktorima (151). Srž njihove hipoteze je dakle, neuspeh vagusnog isticanja kao uzrok smanjene parasimpatičke modulacije u sprezi sa inflamacijom, dok se CRP u našim rezultatima povezivao sa simpatičkom aktivnošću MUO osoba, za koje smo postavili hipotezu da imaju oštećene mehanizme srčane autonomne aktivnosti u odnosu na MHO. U tom smislu, simpatovagalni balans bi kod MUO prvi mogao biti dotaknut inflamacijom povezujući se recipročno sa reaktantom akutne faze upale, CRP-om, kod MUO žena, dok je povezanost CRP-a i simpatičke aktivnosti MUO muškaraca proporcionalna. Kod zdravih gojaznih osoba u našem uzorku autonomni nervni sistem ne korelira značajno sa inflamacijom. Postojala je negativna korelacija HOMA sa SDNN, ali pošto je ova veza slabila nakon prilagođavanja za inflamatorne faktore, to upućuje na to, da je i inflamacija medijator poremećaja autonomne funkcije srca (151). Među zbirnim metaboličkim prediktorima na uzorku zdravih, HOMA i CRP pokazuju približne indicije kroz parcijane deljenene varijanse 7% i 8% za negativnu predikciju LF i LF/HF, nakon kontrole za pol. Istraživanja poslednjih godina upućuju na važnost imunog sistema u patogenezi ateroskleroze (27). U analizi ispitanika različitih stepena uhranjenosti, nivo CRP-a je korelirao sa uzrastom, BMI, WHR, sitolnim krvnim pritiskom, serumskim trigliceridima i HbA1c, dok je sa HDL holesterolom bio statistički značajno negativno povezan (27). Činjenica da je CRP bio povezan sa HbA1c upućuje na zaključak da loša glikemijska kontrola doprinosi aterosklerozi i putem povišenja inflamacije (27). Potrebno je otkriti dodatne uzroke gubitka protekcije od kardiovaskularnih bolesti kod osoba obolelih od dijabetesa. Moguće je da postoji veza nivoa šećera u krvi ili insulinemije sa odgovorom ANS, u smislu gubitka prijema informacija u autonomnom nervnom sistemu u slučaju hiperglikemije ili pojačano pobuđivanje i iscrpljivanje simpatikusa u slučaju konstantnog

održavanja povišene količine glikemije u krvnim sudovima. Koncept periferne simpatičke rezistencije može imati povezanost i sa CRP-om. Moguće je da kod MUO kada dolazi do povišenja nekog od inflamatornih faktora koji bi pokrenuli kaskadu proinflamatornog odgovora, oštećenja ćelija i potenciranja bujanja masnog tkiva, nema sprege i povratne informacije ka SNS da to zaustavi, jer masno tkivo pravi otpor dejstvu simpatikusa. Kod osoba kod kojih je još uvek očuvana sprega metabolizam- simpatikus, organizam evidentira da je došlo do “tačke ključanja”, da je potrebno da uključi simpatički nervni sistem u odbranu, da pojača sagorevanje, potrošnju masti kao odgovor na inflamaciju i na nedostatak kiseonika na ćelijskom nivou. Organizam zdravih tako podiže reparatorne mehanizme pomažući da se ne ošteti visoko senzitivna sprega metabolizam-autonomni nervni sistem već vrati u normalno stanje (178). Na ovom putu metaboličkih izazova, autonomne modulacije mogu biti najosetljivije upravo na nivou srca, mestu gde tokom celog života srčani mišić konstantno biva nadražen od strane ANS za svoj rad.

Povišenje nivoa CRP-a u endotelnim ćelijama aorte regulisan je od strane leptina dok je njegov pad iniciran od strane adiponektina (29). CRP u ateromu se može pojaviti kao proizvod aktivacije endotela, a inflamatorne i metaboličke promene mogu pokrenuti njegovu aktivaciju u endotelu. Insuliska rezistencija, gojaznost i glikemijska kontrola su glavne determinante nivoa CRP-a kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. Ključni faktor u arterijskoj inflamaciji indukovanoj hiperglikemijom je oksidativni stres (29). Oksidisani lipoproteini nagomilani u zidu krvnog suda u kombinaciji sa hiperglikemijom su inicijatori dijabetesne vaskulopatije i inflamacije. CRP je jasan prediktor kardiovaskularnih bolesti (29). Istraživanja o metaboličkoj kontroli CRP-a su poželjna u cilju ograničavanja vaskularnih oštećenja. Produkcija CRP-a od strane glatkomišićnih ćelija i makrofaga vodi autokrinim i parakrinim efektima CRP-a na endotel krvnog suda (29). Kon i saradnici su utvrdili da je povišen nivo serumskog CRP-a nezavisno

povezan sa redukovanom HRV. Na ovaj način, inflamacija niskog stepena je značajan nezavisni faktor koji doprinosi autonomnom disbalansu kod osoba sa relativno niskim kardiovaskularnim rizikom (179). Naši rezultati ukazuju na povezanost CRP-a, metabolički proaterogenog profila i HRV ali su sami rezultati u suprotnosti sa do sada navedenim, u smislu da je ovde CRP povezan pozitivno sa LF MUO muškaraca a negativno sa LF/HF MUO žena.

Prosečne izmerene vrednosti serumskog CRP-a u studiji Steina i saradnika bile su $2,9 \pm 4,8$ mg/l (151). Kod nas vrednost CRP-a iznad 10,28 mg/L uzete su za metabolički faktor rizika. U studiji Lee i saradnika, visceralna masna masa gojaznih ima povišenu sekreciju proinflamatornih citokina, uključujući CRP i serumski amiloid A (30). Utvrđeno je i da je CRP povezan sa povišenim rizikom od koronarne bolesti srca. U studiji na 69 zdravih žena koje su tokom studije ušle u menopauzu, primećeno je da nije bilo statistički značajne razlike u nivou CRP-a, leptina ili IL-6 kroz menopauzalnu tranziciju (30). Postojala je statistički značajna korelacija između promene CRP kroz menopauzalnu tranziciju i promene u visceralnoj masnoj masi (0,56; $p < 0,001$) i korelacija promene CRP-a i supkutane abdominalne masne mase, mada nije bilo značajne korelacije promene CRP-a sa promenom ukupne masne mase u procentima. Koristeći multivarijantnu regresionu analizu, posle prilagođavanja za promene u supkutanoj masnoj masi abdomena, intraabdominalna masna masa je ostala u korelaciji sa promenom nivoa CRP i leptina. Apsolutna vrednost β -koeficijenta univarijantne regresije za promene intraabdominalne masne mase sa promenama u nivou CRP bila je viša od vrednosti za promene supkutane abdominalne masne mase, sugerišući da je veza inflamatornih markera i intraabdominalnog masnog tkiva jača od veze sa supkutanim masnim tkivom. Činjenica da učesnice studije Lee i saradnika nisu imale uvećanje ukupne masne mase kroz menopauzalnu tranziciju, a da je došlo do uvećanja masne mase abdomena upućuje na mogućnost gubitka

masne mase u ekstremitetima. Našim rezultatima, gde se kod žena periferna masna masa povezivala sa većom simpatičkom, a centralna masna masa sa manjom simpatičkom aktivnošću, možemo da potvrdimo rezultate Lee i saradnika, dopunjujući mogućnošću da je i autonomni nervni sistem uključen u ovaj gubitak periferne masne mase. Naime, autonomna nervna aktivnost se smanjuje sa starenjem, a smanjena aktivnost simpatikusa u centralnoj masnoj masi (25, 26, 72) udružena sa sklonošću visceralne masne mase ka insulinskoj rezistenciji, sa uzrastom dozvoljava dalje bujanje masnog tkiva, uvećava se centralna masna masa abdomena u odnosu na perifernu, utičući opet na uzrasno zavisni pad autonomnih aktivnosti (180). Dok se na periferiji, gde nije izražena hipoksija i inflamacija, a gde je bio očuvan simpatikus i reparatorni mehanizmi, masno tkivo sada postupno umanjuje sa uzrastom. Moguće je da zbog parakrinih efekata markera inflamacije nije došlo do njihove promene kroz menopauzalnu tranziciju. Budući da se ukupna masna nije uvećala, izostanak promene u markerima inflamacije nalazi svoju opravdanost. Otežavajuća okolnost ovakvih studija je u tome što je teško naći adekvatnu kontrolnu grupu istog uzrasta, a da nije ušla u menopauzu, a bez kontrolne grupe iste uzrasne kategorije, teško je pripisati menopauzalne promene samo menopauzi, nezavisno od faktora godina. Žene u toku menopauzalne tranzicije mogu razviti pojačanu inflamatornu reakciju nastalu kao posledica uvećanja abdominalne masne mase (30).

Korelacija HRV mera i metaboličkih markera kod gojaznih premenopauzalnih žena u našem istraživanju su uglavnom u skladu sa dosadašnjim istraživanjima u različitim populacijama: RRNN kao marker ukupne HRV aktivnosti pozitivno je korelirao sa HDL holesterolom (169), a negativno sa sistolnim i dijastolnim krvnom pritiskom (166), dok je marker simpatovagalnog balansa negativno korelirao sa glikemijom, što je u kontrastu sa povezanošću između parasimpatičke aktivnosti i insulinske senzitivnosti (157). U suprotnosti sa

predhodnim otkrićima (157, 181, 182), nismo našli značajnu korelaciju HRV mera i inflamatornih markera premenopauzalnih žena. CRP se pokazao osetljivijim faktorom predikcije oštećene HRV u odnosu na fibrinogen.

5.6. Uzasna dinamika kretanja varijabilnosti srčane frekvencije kod MHO i MUO

Proces starenja okarakterisan je progresivnim smanjenjem dinamike fizioloških funkcija, vodeći povišenju rizika od oboljenja gde su bolesti kardiovaskularne prirode na prvom mestu. Opisana je globalna tendencija starenja ljudske vrste sa procenama da će do 2030. godine oko 20% ljudi biti uzrasta iznad 65 godina. Uzrast i ženski pol su povezani sa nižim bazalnim metabolizmom, a uvećana masna masa sa većim bazalnim metabolizmom (183). Uzrast je jedan od najznačajnijih faktora korelacije sa autonomnom funkcijom (117, 122, 184), što je takođe potvrđeno i u ovoj studiji. HF opada sa uzrastom, nezavisno od pola (123). Uzrast, pol, masna masa i bezmasna masa su glavne determinante RMR (*resting metabolic rate* - bazalnog metabolizma) (67). U našim rezultatima na MHO ispitanicima primetan je pad HF u periodu između treće i pete decenije života. Kod MUO, na većini HRV mera primetan je statistički značajan pad između 19-29 i 40-49 godina života. Stein i saradnici su verifikovali niže vrednosti HRV kod žena u odnosu na muškarce. Stariji uzrast bio je povezan sa nižom HRV (151). Uusitalo i saradnici su objavili da uzrast ima značajne efekte na HRV, izuzev na LF/HF, ali BMI je bila povezana sa LF/HF (95). Teško je održati porast u HRV ali se pad HRV može prevenirati zdravim načinom života. Uusitalo i saradnici su u studiji na blizancima otkrili da zdravstveni status ne utiče na naslednost HRV mera, sa izuzetkom LF/HF (95). U njihovom radu, za LF/HF nasledna varijansa je bila 19% viša kod zdravih u odnosu na obolele, uz primedbu da je grupa obolelih bila starijeg uzrasta. Smatraju da u grupi obolelih, faktori okoline sa međusobnim interakcijama utiču na

autonomni balans više nego genetski faktori, te da poremećaji u faktorima sredine i antropometrijskim faktorima mogu biti glavni uzročnici promena u LF/HF kod obolelih blizanaca. Za ispitivanje HRV neki istraživači su koristili višečasovnu HRV a neki šestominutnu HRV. U oba slučaju nalazi HRV bili su identični- uzrast ima direktan negativan uticaj na HRV (96). HRV parasimpatička modulacija se kod zdravih osoba menja i opada u toku četvrte decenije života. Kod rizičnih osoba, primetan je pad i simpatičke i parasimpatičke modulacije srca, između četvrte i pete decenije života. U kasnijem uzrastu dolazi do stagnacije HRV mera MUO osoba (počevši od 40-49 godina). Najdramatičniji pad HRV mera MUO osoba vidi se između uzrasta 19-29 i 40-49 godina. Povećanje količine neuron-specifičnih supstrata insulinskih receptora, kod miševa, vodi smanjenju lokomotorne aktivnosti (interesantno je da se to dešava naročito noću), povećanju masne mase, insulinske rezistencije i glukozne intolerancije povezanih sa staranjem (185). Moguće je da kod gojaznih osoba sa metaboličkim rizikom postoji specifičan okidač koji uzrokuje brže starenje organizma. Sarkopenija kao process počinje u četvrtoj deceniji života, vodeći metaboličkom stresu i razvoju metaboličkih poremećaja (186). Možda upravo uvećavanje masne mase uz smanjenje mišićne mase koje se značajno događa od 4. decenije života, kada je primetan i značajan pad autonomnih nervnih aktivnosti, daje privid pred autonomnim nervnim sistemom da je organizam ostarao. Proces staranja je povezan sa metaboličkim promenama, promenama u distribuciji masne mase i insulinskom rezistencijom. Ispitivano na starim pacovima koji su restriktivnom ishranom dovedeni u metabolički "mlad" profil, leptinska rezistencija na nivou tkiva ipak nije mogla biti korigovana. Primetno je uzrasno zavisno povećanje krvno-moždane barijere za leptinsku transmisiju i aktivnost. Kako uzrasno zavisna aktivnost leptinskog puta može imati veze sa lipotoksičnim i metaboličkim efektima starenja i kako je leptinska rezistenija povezana sa metaboličkim starenjem (187), tako i insulinska

rezistencija u sprezi sa padom autonomnih funkcija i autonomnom rezistencijom MUO osoba može biti povezana sa prevremenim “metaboličkim starenjem“ organizma.

Do oko šeste decenije života, HRV se smatra većom kod muškaraca u odnosu na žene (188). U našim rezultatima uzrast je korelirao značajno negativno sa RMSSD, LF, TP kod muškaraca a sa svim pobrojanim HRV merama kod žena.

5.7. Nedostaci istraživanja

Glavni nedostatak ove studije je mali studijski uzorak, te duplo manji uzorak muškaraca u odnosu na žene. Zatim, nisu izete u obzir faze menstrualnog ciklusa a zna se da estrogen ima uticaja na HRV (189, 190). U narednim istraživanjima poželjno je uporediti HRV mere između pre- i postmenopauzalnih žena uzimajući u obzir njihov kardiometabolički profil uz status polnih hormona.

6. ZAKLJUČCI

1. MHO žene odlikuju niže vrednosti krvnog pritiska, manje aterogen lipidski i lipoproteinski status i očuvanija glikoregulacija u odnosu na MUO žene; Premenopauzalne MHO žene odlikuju niže vrednosti krvnog pritiska i manje aterogen lipidski i lipoproteinski profil u odnosu na premenopauzalne MUO žene;
2. MHO muškarci imaju očuvanu glikoregulaciju u odnosu na MUO muškarce;
3. MHO žene imaju značajno više vrednosti markera srčane simpatičke i parasimpatičke autonomne nervne aktivnosti procenjeno kroz markere varijabilnosti srčane frekvencije, u odnosu na MUO žene. Nakon uzimanja antropometrijskih faktora u obzir, samo HF, marker parasimpatičke autonomne nervne aktivnosti, ostaje značajno više vrednosti kod MHO žena; Premenopauzalne MHO žene imaju više vrednosti prevažodno parasimpatičkih indikatora aktivnosti autonomnog nervnog sistema. Nakon procene za efekat insulina, vrednost RRNN je značajno viša u MUO grupi premenopauzalnih žena upućujući na ulogu insulinske senzitivnosti u srčanoj autonomnoj nervnoj aktivnosti gojaznih premenopauzalnih žena;
4. Između MHO i MUO muškaraca nema razlike u markerima HRV;
5. U grupi MUO osoba, stepen insulinske rezistencije je povezan sa obe komponente autonomnog nervnog sistema. MUO osobe sa nižim vrednostima HRV mera obe komponente ANS, imaju veći stepen insulinske rezistencije. U grupi MHO nisu primetne metaboličke razlike povezane sa veličinom HRV mera, izuzev nagoveštaja da podgrupu sa višim vrednosti insulinemije odlikuje niža parasimpatička aktivnost. HDL holesterol se

povezuje sa autonomnim modulacijama kod MHO osoba. CRP se ističe kao prediktor HRV mera kod MUO osoba;

6. Iako postoje razlike u HRV između MHO i MUO osoba, teško je proceniti ulogu autonomnog nervnog sistema u determinaciji kardiometaboličkog profila, a HRV se ne pokazuje kao esencijalni faktor u proceni kardiometaboličkog rizika. Razlike u aktivnosti autonomnog nervnog sistema između MHO i MUO u velikoj meri zavise od broja i vrste korišćenih kardiometaboličkih kriterijuma. Značajan efekat na razlike u HRV imaju sistolni i dijastolni krvni pritisak, obim struka i stepen insulinske rezistencije. Verovatno je da metabolički poremećaji kod gojaznih osoba predhode promenama u aktivnosti autonomnog nervnog sistema. Još verovatnije, starenje doprinosi i metaboličkim i promenama autonomnog nervnog sistema. Visceralna masna masa u kombinaciji sa hipertenzijom i insulinskom rezistencijom plasiraju se kao ubedljivi denominatori autonomnih i kardiometaboličkih disregulacija, prateći uzrasno zavisnu dinamiku. Prospektivne studije bi trebale da potvrdne ove zaključke i da prošire ova otkrića;
7. MHO osobe oba pola karakterišu niži stepen gojaznosti i manja količina centralne masne mase u odnosu na MUO osobe;
8. Opšta gojaznost utiče na povezanost regionalne distribucije masne mase i HRV. Opšta gojaznost povezana je sa sniženim HRV merama kod žena;
9. Regionalna distribucija masne mase značajno utiče na HRV; centralna gojaznost korelira sa sniženim simpatičkim i višim parasimpatičkim nivoom autonomne nervne aktivnosti kod žena. Indikatori periferne akumulacije masne mase kod žena imaju suprotnu povezanost sa HRV markerima, u odnosu na indikatore centralne masne mase. SAD pokazuje najveću prediktivnu vrednost po pitanju HRV kod žena;

10. Centralna gojaznost korelira sa višim vrednostima indikatora simpatovagalne interakcije kod muškaraca. Visceralna masna masa pokazuje najveću prediktivnu moć po pitanju HRV kod muškaraca;
11. Uzrast utiče na razlike u HRV merama između MHO i MUO žena; uzrast je značajan prediktor simpatičke i parasimpatičke aktivnosti autonomnog nervnog sistema kod gojaznih osoba oba pola;
12. Kod MHO osoba uzrasno zavisna dinamika pada HRV mera primetna je na parasimpatičkoj HF meri varijabilnosti srčane frekvencije u četvrtoj deceniji života. Kod MUO osoba, nad većinom HRV mera vidi se uzrasna dinamika pada, prisutna već u ranijem uzrastu, naročito između 30. i 40. godine života;

7. LITERATURA

1. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617-24.
2. Robbillard ME, Bellefeuille P, Comtois AS, Aubertrin-Leheudre M, Karelis AD. The metabolically healthy but obese postmenopausal woman present a favorable heart rate variability profile. *Scand Cardiovasc J.* 2011;45(5):316-20.
3. Stokić E. Gojaznost je bolest koja se leči. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2004.
4. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Gojaznost- nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd. 2004.
5. Pavlica T, Bozic-Krstic V, Rakic R, Sakac D. Prevalence of overweight and obesity among adult rural population of the northern part of Backa and Banat. *Vojnosanit pregl.* 2012;69(10):833-9.
6. Berghöfer A, Pichon T, Reinhold T, Apovial CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from European perspective: a systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8:200.
7. Yoo HK, Choi EY, Park EW, Cheong YS, Bae RA. Comparison of metabolic characteristics of metabolically healthy but obese(MHO), middle-aged men according to different criteria. *Korean J Fam Med.* 2013;34(1):19-26.

8. Taegtmeier H, Algahim MF. Obesity and cardiac metabolism in women. *JACC: Cardiovascular imaging*. 2008;1(4):434-5.
9. Ko GTC, Chan JCN, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC. Simple anthropometric indexes and cardiovascular risk factors in Chinese. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21:995-1001.
10. Tomić Naglić D. Ukupna i visceralna masna masa u proceni rizika za razvoj ishemijske bolesti srca u gojaznih osoba [Magistarski rad]. Novi Sad, Srbija: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2006.
11. Encyclopedia of sport medicine and science [homepage on the internet]. Davis: Adipose tissue. [Updated 1998 July 10; cited 2014 September 28]. Albright AL, Stern JS; Available from: <http://www.sportsci.org/encyc/adipose/adipose.html>
12. WHO. Obesity: full guidance FINAL VERSION[database on the internet] c2006- [cited 2013 Oct 18]. Available from: www.who.int.
13. Nicklas BJ, Penninx BWJH, Ryan AS, Berman DM, Lynch NA, Dennis KE. Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1413-20.
14. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *J Clin Invest*. 2004;113(11):1530-2.
15. Stokić E, Tomić-Naglić D, Đerić M, Jorga J. Therapeutic options for treatment of cardiometabolic risk. *Med Pregl*. 2009;62:54-8.
16. Frayn KN. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia*. 2002;45(9):1201–10.

17. Van Pelt RE, Evans EM, Schechtman KB, Ehsani AA, Kohrt WM. Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E1023-8.
18. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodrigues C, Heath CW. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341(15):1097-105.
19. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E et al. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obesity Facts.* 2008;1:106–16.
20. Kwok S, McElduff P, Ashton D, Lowe G, Wood D, Humphriese S et al. Indices of Obesity and Cardiovascular Risk Factors in British Women. *Obesity Facts.* 2008;1:190–95.
21. Hans-Georg J. Pathogenesis, Risk Assessment and Prevention of Type 2 Diabetes mellitus. *Obesity Facts.* 2008;1:128–37.
22. Strategija za prevenciju i kontrolu hronicnih nezaraznih bolesti Republike Srbije [cited 2013 May 15]. Available from:
<http://www.minzdravlja.info/downloads/Zakoni/Strategije/Strategija%20Za%0Prevenciju%20I%20Kontrolu%20Hronicnih%20Nezaraznih%20Bolesti.pdf>
23. Manu P, Ionescu Tigoviste C, Tsang J, Napolitano BA, Lesser ML, Correll CU. Dysmethabolic signals in metabolically healthy obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2012; 6(1):e9-20.
24. Goosens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav.* 2008;94:206-18.

25. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lip Res.* 2005;46:2347-55.
26. Coppack SW. Adipose tissue changes in obesity. *Biochem Soc Trans.* 2005;33(5):1049-52.
27. Dotevall A, Hulthe J, Rosengren A, Wiklund O, Wilhelmsten L. Auto antibodies against oxidized low-density lipoprotein and C-reactive protein are associated with diabetes and myocardial infarction in women. *Clin Sci.* 2001;101:523-31.
28. Clearfield MB. C-reactive protein: A new risk assessment tool for cardiovascular disease. *JAOA.* 2005;105(9):409-16.
29. Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *Current diabetes reviews.* 2010;6:27-34.
30. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, et al. Adipokines, inflammation and visceral adiposity across the Menopausal transition: A prospective study. *J Clin Endocrin Metab.* 2009; 94(4):1104-10.
31. Fisher G, Hyatt TC, Hunter GR, Oster RA, Desmond RA, Gover BA. Effect of diet with and without exercise training on markers of inflammation and fat distribution in overweight women. *Obesity.* 2011;19:1131-6.
32. Wallace AM, McMahon A, Packard C, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation.* 2000;104(3):3052-6.

33. Fried S, Bunkin D, Greenberg A. Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: Depot Difference and Regulation by Glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:847-50.
34. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol.* 2006;64:335–65.
35. Sadovsky R. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Am Fam Physician.* 2005;71(5): 989-90.
36. Pantanetti P, Garrapa G, Mantero F, Boscaro M, Faloia E, Venarucci D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ? A Review of Recent Data Related to Cardiovascular Complications of Endocrine Dysfunctions. *Clin Exp Hypertens.* 2004;26(4):387–98.
37. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4145–50.
38. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1020–5.
39. Karelis AD, St-Pierre DH, Conis F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2569-75.
40. Srdić B, Stokić E, Tomić-Naglić D, Karaba-Jakovljević D. Antropometrijske odlike metabolički zdravih žena sa prekomernom telesnom masom i gojaznošću. *Glasnik Antropološkog društva Srbije.* 2011;46:41-7.

41. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36(9):551-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu123
42. Durward CM, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy individuals in NHANES III. *Journal of obesity*. 2012;12 pg.
43. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online]. 2006 [cited 2014 Oct 19]; Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
44. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res*. 2005;13(6):1116-22.
45. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Identifying Metabolically Healthy but Obese Individuals in Sedentary Postmenopausal Women. *Obesity*. 2010;18:911-7. doi:10.1038/oby.2009.364.
46. Karelis AD. Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. *Diabetes Metab*. 2008;34(2):183-4. doi:10.1016/j.diabet.2007.11.004.
47. Xu JW, Xiang Q, Lin G, Fu XD, Zhou K, Jiang P, et al. Estrogen improved metabolic syndrome through down regulation of VEGF and HIF-1 α to inhibit hypoxia of periaortic and intraabdominal fat in ovariectomized female rats. *Mol Biol Rep*. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s11033-012-1665-1.
48. Wronkowitz N, Romacho T, Sell H, Eckel J. Adipose tissue dysfunction and inflammation in cardiovascular disease. *Front Horm Res*. 2014;43:79-92.

49. Scherer PE. Adipose Tissue- From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. *Diabetes*. 2006;55:1537–45.
50. Kershaw E, Flier J. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548–56.
51. Rexford AS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*. 2006;14(5): 242S–9S.
52. Mark A, Correia M., Rahmouni K, Haynes W. Loss of Leptin Actions in Obesity: Two Concepts with Cardiovascular Implications. *Clin Exp Hypertens*. 2004; 26(7,8):629–36.
53. Correia M, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:603–10.
54. Hivert MF, Sullivan LM, Shrader P, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino Sr RB, et al. The association of tumor necrosis factor α receptor 2 and tumor necrosis factor α with insulin resistance and the influence of adipose tissue biomarkers in humans. *Metabolism*. 2010; 59(4):540–6.
55. Sjöholm K, Palming J, Olofsson L, Gummesson A, Svensson PA, Lystig T, et al. A Microarray Search for Genes Predominantly Expressed in Human Omental Adipocytes: Adipose Tissue as a Major Production Site of Serum Amyloid A. *J Clin Endocrin Metab*. 2005;90(4):2233–9.
56. Bowers RR, Festuccia TL, Song CK, Shi H, Migliorini RH, Bartness TJ. Sympathetic innervation of white adipose tissue and its regulation of fat cell number. *AJP-Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286:R1167-75.
57. Strasser B, Arvandi M, Siebert U. Resistance training, visceral obesity and inflammatory response: a review of the evidence. *Obesity reviews*. 2012;13:578-91.

58. Schneider HJ, Glaesmer H, Klotsche J, Böhler S, Lehnert H, Zeiher AM, et al. Accuracy of Anthropometric Indicators of Obesity to Predict Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;92(2). doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0254>
59. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, et al. Obesity, Regional Body Fat Distribution, and the Metabolic Syndrome in Older Men and Women. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):777-83. doi:10.1001/archinte.165.7.777.
60. Stojanov O, Stokić E, Šveljo O. Značaj pojedinih antropometrijskih parametara u determinisanju veličine i distribucije masne mase. *Medicina danas.* 2007;6(7-8):370-9.
61. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *Faseb J.* 2004;18:1791-800.
62. The International Association for the Study of Obesity. Complications. *Obesity reviews.* 2006;7(2):118–352.
63. Thiagarajan R, Subramanian SK, Sampath N, Trakroo M, Pal P, Bobby Z, Paneerselvam S, et al. Association between cardiac autonomic function, oxidative stress and inflammatory response in impaired fasting glucose subjects: cross sectional study. *Plos ONE.* 2012;7(7):e41889.
64. Guzik TJ, Marvar PJ, Czesnikiewicz- Guzik M, Korbut R. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain- vessel axis: role in vascular inflammation and dysfunction. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58(4):591-610.
65. Prieto-Hontoria PL, Pérez-Matute P, Fernández-Galilea M, Bustos M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: A molecular nutrition approach. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1807:664–78.

66. Despre's JP, Brewer HB. Metabolic syndrome: the dysmetabolic state of dysfunctional adipose tissue and insulin resistance. *Eur Heart J*. 2010; 10(B):B1-3.
doi:10.1093/eurheartj/sum051
67. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann NY Acad. Sci*. 2006;129-52.
68. Kreier F , Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM, Andries Kalsbeek, et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat-functional implications. *J Clin Invest*. 2002;110(9):1243-50.
69. Kreier F. Autonomic nervous control of white adipose tissue : studies on the role of the brain in body fat distribution [thesis]. AMC-UvA: 2005.
70. Bartness TJ. Dual innervation of white adipose tissue: some evidence for parasympathetic nervous system involvement. *J Clin Invest*. 2002;110(9):1235-7.
71. Davy KP, Orr JS. Sympathetic Nervous System Behavior in Human Obesity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(2):116–24. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.05.024.
72. Grewal S, Gupta V. Effect of obesity on autonomic nervous system. *Int J Cur Bio Med Sci*. 2011;1(2):15–8.
73. Pavithran P, Madanmohan T, Nandeesh H. Sex Differences in Short-Term Heart Rate Variability in Patients With Newly Diagnosed Essential Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:904–10.
74. Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JHH, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:583–9.

75. Baum P, Petroff D, Classen J, Kiess W, Blüher S. Dysfunction of Autonomic Nervous System in Childhood Obesity: A Cross-Sectional Study. PLoS ONE. 2013;8(1):e54546. doi:10.1371/journal.pone.0054546
76. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinina J, Hamza S, Munusamy S, Smith G, Stec DE. Sympathetic Nervous System, Leptin, and Obesity-induced Hypertension: Role of Melanocortins. J. Biol. Chem. 2010;285:17271-6. doi: 10.1074/jbc.R110.113175.
77. Doreen Hu D. Ethnic, Sex, Age, and Socioeconomic Differences in Heart Rate Complexity and Variability: The Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity across the Life Span [HANDLS] Study[thesis]. The Ohio State University: 2011.
78. Barak O, Ovcin Z, Jakovljevic D, Lozanov-Crvenkovic Z, Brodie D, Grujic N. Heart rate recovery after submaximal exercise in four different protocols in male athletes and non-athletes. J Sport Sci Med. 2011;10(2):369-75.
79. Barak O, Jakovljevic D, Popadic-Gacesa J, Ovcin Z, Brodie D, Grujic N. Heart rate variability before and after cycle exercise in relation to different body positions. J Sport Sci Med. 2010;9(2):176-82.
80. Task Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996;93:1043-65.
81. Barak OF, Glazačev OS, Dudnik HN, Korobeinikova II, Klačnja AV, Grujić NG. Posebnosti autonomne kontrole dobijene kroz analizu varijabilnosti srčane frekvence kod sportista i nesportista. Zbornik Matice srpske za prirodne nauke. 2008;(114):17-25.
82. Hoon Yi S, Lee K, Shin DG, Kim JS, Kim HC. Differential association of adiposity measures with heart rate variability measures in Koreans. Yonsei Med. 2013;54(1):55-61.

83. Kimura T, Matsumoto T, Akiyoshi M, Owa Y, Miyasaka N, Aso T, et al. Body fat and blood lipids in postmenopausal women are related to resting autonomic nervous system activity. *Eur J Appl Physiol.* 2006;97:542-7.
84. Stein PK, Barzilay JI, Domitrovich PP, Chaves PM, Gottdiener JS, Heckbert SR, et al. The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: The Cardiovascular Health Study. *Diabet Med.* 2007;24:855-63.
85. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Lelonek M, Wranicz JK, Goch JH. Obesity and heart rate variability in men with myocardial infarction. *Cardiology journal.* 2008;15(1):43-9.
86. Altuncu ME, Baspinar O, Keskin M. The use of short-term analysis of heart rate variability to assess autonomic function in obese children and its relationship with metabolic syndrome. *Cardiology journal.* 2012;19(5):501-6.
87. Chien LW, Lin MH, Chung HY and Liu CH. Transcutaneous electrical stimulation of acupoints changes body composition and heart rate variability in postmenopausal women with obesity. *Evidence based complementary and alternative medicine.* 2011;862121:7pg.
88. Lindmark S, Lönn L, Wiklund U, Tufvesson M, Olsson T, Eriksson JW. Dysregulation of the Autonomic Nervous System Can Be a Link between Visceral Adiposity and Insulin Resistance. *Obes Res.* 2005;13(4):717-28.
89. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502
90. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International

- Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-45.
91. Martínez-Larrad MT, Corbatón Anchuelo A, Del Prado N, Ibarra Jueda JM, Gabriel R, Serrano-Rios M. Profile of individuals who are metabolically healthy obese using different definition criteria. A population-based analysis in the Spanish population. *PLoS One*. 2014;9(9):1-10.
 92. Blüher M. The distinction of metabolically healthy from unhealthy obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:38-43.
 93. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJ, Kearney PM, Fitzgerald AP, et al. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One*. 2013;8(10):e76188.
 94. Laederach-Hofman K, Mussgay L and Ruddel H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J Endocrinol*. 2000;164:59-66.
 95. Uusitalo A. L. T., Vanninen E, Leva-lahti E, Battie M.C., Videman T, Kaprio J. Role of genetic and environmental influences on heart rate variability in middle-aged men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1013–22. doi:10.1152/ajpheart.00475.2006.
 96. Chen GY, Hsiao TJ, Lo HM, Kuo CD. Abdominal obesity is associated with autonomic nervous derangement in healthy asian obese subjects. *Clinical nutrition*. 2008;27: 212-27.
 97. Neves VF, Silva de Sá MF, Gallo L Jr, Catai AM, Martins LE, Crescencio JC, Perpetuo NM, Silva E. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(4):491-9.

98. Yang SG, Mlček M, Kittnar O. Estrogen can modulate menopausal women's heart rate variability. *Physiol Res.* 2013;62(1):S165-71.
99. Sztajzel J, Golay A, Makoundou V, Lehmann TN, Barthassat V, Sievert K, et al. Impact of body fat mass extent on cardiac autonomic alterations in women. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):649–56.
100. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1998;32(2):293-7.
101. Rangwala SM, Lazar MA. Transcriptional control of adipogenesis. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:535-9.
102. Farah BQ, Prado WL, Tenorio TR, Ritti-Dias RM. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. *Einstein.* 2013;11(3):285-90.
103. Stuckey MI, Kiviniemi AM, Petrella RJ. Diabetes and technology for increased activity study: the effects of exercise and technology on heart rate variability and metabolic syndrome risk factors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4(121):1-7.
104. Waddington JL, MacCulloch MJ, Sambrooks JE. Resting heart rate variability in man declines with age. *Experientia.* 1979;35:1197-8.
105. Muscelli E, Emdin M, Natali A, Pratali L, Camastra S, Gastaldelli A, et al. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2084–90.

106. Petrova M, Townsend R, Teff KL. Prolonged (48-hour) modest hiperinsulinemia decreases nocturnal heart rate variability and attenuates the nocturnal decrease in blood pressure in lean, normotensive humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):851-9
107. Rask-Madsen C, King GL Mechanisms of Disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(1):46-56.
108. Windham BG, Fumagalli S, Ble A, Sollers JJ, Thayer JF, Najjar SS, et al. The relation between Heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *J Obes.* 2012; doi:10.1155/2012/149516.
109. Yim JY, Kim D, Lim SH, Park MJ, Choi SH, Lee CH, et al. SAD is a strong anthropometric measure of visceral adipose tissue in the Asian general population. *Diabetes care.* 2010;33(12):2665-70.
110. Zahorska-Markiewicz B, Kuagowska E, Kucio C, Klin M. Heart rate variability in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17:21–3.
111. Aronne L, Mackintosh R, Rosenbaum M, Leibel R, Hirsch J. Autonomic nervous system activity in weight gain and weight loss. *Am J Physiol.* 1995;269:R222–5.
112. Piccirillo G, Vetta F, Fimognari FL, Ronzoni S, Lama J, Cacciafesta M. Power spectral analysis of heart rate variability in obese subjects: evidence of decreased cardiac sympathetic responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996; 20(9):825-9.
113. Petersson, H, Daryani A, Risérus U. SAD as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology.* 2007;6:p10.

114. Gao YY, Lovejoy JC, Sparti A, Bray GA, Keys LK, Partington C. Autonomic activity assessed by heart rate spectral analysis varies with fat distribution in obese women. *Obes Res.* 1996;4:55-63.
115. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European prospective investigation into cancer and nutrition in Norfolk cohort: A population based prospective cohort. *Circulation.* 2007;116:2933-43.
116. Poliakova N, Després JP, Bergeron J, Almérasa N, Tremblaya A, Poirier P. Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men. *Metabolism.* 2012;6:1270-9.
117. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1998;280:1843-8.
118. Gutin B, Barbeau P, Litaker MS, Ferguson M, Owens S. Heart Rate Variability in Obese Children: Relations to Total Body and Visceral Adiposity, and Changes with Physical Training and Detraining. *Obes Res.* 2000;8:12-9.
119. Kim JA, Park YG, Cho KH, MH Hong, Han HC, Choi YS. Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. *J Am Board Fam Pract.* 2005;18:97-103.
120. Chaudhuri A, Borade NG, Hazra SK. A study of heart rate variability tests and lipid profile in postmenopausal women. *J Indian Med Assoc.* 2012;110(4):228-32.
121. Christou DD, Parker Jones P, Pimentel AE, Seals DR. Increased abdominal /to/peripheral fat distribution contributes to altered autonomic-circulatory control with human aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H1530-7.

122. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. *J Hypertens.* 1999;17(11):1589-99.
123. Esco MR, Williford HN. Relationship between post-exercise heart rate variability and skinfold thickness. *SpringerPlus.* 2013;2:389.
124. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;93:381e5.
125. Gyung-Mee K, Jong-Min W. Determinants for Heart Rate Variability in a Normal Korean Population. *Korean Med Sci.* 2011;26:1293-8.
126. Rodríguez-Colón SM, Bixler EO, Li X, Vgontzas AN, Liao D. Obesity is associated with impaired cardiac autonomic modulation in children. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6(2):128–34. doi:10.3109/17477166.2010.490265
127. Kranendonk ME, van Herwaarden JA, Stupkova T, de Jager W, Vink A, Moll FL, et al. Inflammatory characteristics of distinct abdominal adipose tissue depots relate differently to metabolic risk factors for cardiovascular disease: distinct fat depots and vascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):419-27.
128. Gatica CC, Flores AA, Farías TY, Rodríguez FR. Body composition and heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease pulmonary rehabilitation candidates. *Nutr Hosp.* 2014;30(1):179-82.
129. Sjöström, L. The sagittal diameter is valid marker of visceral adipose tissue. *Int J Obes.* 1994;18(2):46-52.

130. Richelsen B, Pedersen SB. Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men. *Int J Obes*. 1995;19(3):169-74.
131. Öhrvall M, Berglund L, Vessby B. SAD compared with other anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;24(4):497-501.
132. Turcato E, Bosello O, Di Francesco V, Harris TB, Zoico E, Bissolo L, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter as surrogates of body fat distribution in the elderly: their relation with cardiovascular risk factors. *Int J Obes*. 2000;24:1005-10.
133. Sampaio LR, Simões EJ, Assis AMO, Ramos LR. Validity and reliability of the SAD as a predictor of visceral abdominal fat. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(6):980-6.
134. Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FP, Siani A, Trevisan M, Farinaro E, et al. Altered renal sodium handling in men with abdominal adiposity: a link to hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2157-64.
135. Mazzali G, Di Francesco V, Zoico E, Fantin F, Zamboni G, Benati C, et al. Interrelations between fat distribution, muscle lipid content, adipocytokines, and insulin resistance: effect of moderate weight loss in older women. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(5):1193-9.
136. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994;73(7):460-8.
137. Gustat J, Elkasabany A, Srinivasan S, Berenson GS. Relation of abdominal height to cardiovascular risk factors in young adults. *Am J Epidemiol*. 2000;151(9):885-91.

138. Risérus U, Ärnlöv J, Brismar K, Zethelius B, Berglund L, Vessby B. SAD is a strong anthropometric marker of insulin resistance and hyperinsulinemia in obese men. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2041-6.
139. Vasques AC, Rosado LE, Rosado GP, Ribeiro Rde C, Franceschini Sdo C, Geloneze B, Priore SE, Oliveira DR. Different measurements of the SAD and waist perimeter in the prediction of HOMA-IR. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;93(5):511-8.
140. Anjana M, Sandeep S, Deepa R, Vimalaswaran KS, Farooq S, Mohan V. Visceral and central abdominal fat and anthropometry in relation to diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2948-53.
141. Vollenweider P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jequier E, Nicod P, et al. Differential Effects of Hyperinsulinemia and Carbohydrate Metabolism on Sympathetic Nerve Activity and Muscle Blood Flow in Humans. *J Clin Invest*. 1993; 92: 147-154.
142. Cong ND, Saikawa T, Ogawa R, Hara M, Takahashi N, Sakata T. Reduced 24 hour ambulatory blood pressure and abnormal heart rate variability In patients with dysorexia nervosa. *Heart*. 2004;90:563-4.
143. Lissner L, Björkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obes Res*. 2001;9:644-6.
144. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CD, Kostense PJ, et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1192-7.
145. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(3):E506-15.

146. Denis GV, Obin MS. 'Metabolically healthy obesity': Origins and implications. *Mol Aspects Med.* 2013;34(1):59–70.
147. Koskinen T, Kahonen M, Jula A, Mattsson N, Laitinen T, Keltikangas- Jarvinen L. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults. *Diabetic Med.* 2009;26:354-61.
148. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444:881-7.
149. Khan T. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol Cell Biol.* 2009; 29(6):1575-91.
150. Nolan RP, Barry-Bianchi SM, Mechettiuc AE, Chen MH. Sex-based differences in the association between duration of type 2 diabetes and heart rate variability. *Diab Vasc Dis Res.* 2009;6(4):276-82.
151. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, Traber J, Domitrovich PP, Heckbert SR, et al. Higher levels of inflammation factors and greater insulin resistance are independently associated with higher heart rate and lower heart rate variability in normoglycaemic older individuals: the cardiovascular health study. *J Am Geriat Soc.* 2008;56:315-21.
152. Schmitz J, Evers N, Awazawa M, Nicholls HT, Brönneke HS, Dietrich A, et al. Obesogenic memory can confer long-term increases in adipose tissue but not liver inflammation and insulin resistance after weight loss. *Mol Metab* [internet]. 2016 [cited 2016 Feb 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.001>
153. Lips MA, de Groot GH, De Kam M, Berends FJ, Wiezer R, Van Wagenveld BA, et al. Autonomic nervous system activity in diabetic and healthy obese female subjects and the effect of distinct weight loss strategies. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:383–90.

154. Hirsch J, Han PW. Cellularity of rat adipose tissue: effects of growth, starvation and obesity. *J Lipid Res.* 1969;10:77-82.
155. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Lee SH, Wang ML, Lu RA, et al. Decrease heart rate variability but preserve postural blood pressure change in type 2 diabetes with microalbuminuria. *J Chin Med Assoc.* 2006;69(6):254-8.
156. Takase B, Hamabe A, Hara M, Hattori H, Arakawa K, Uehata A, et al. Significant role of heart rate variability measured at rest in hypertensive patients ; Its relationship to CRP, BNP and insulin resistance. *Circulation journal.* 2007;71(I):233.
157. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P, Eriksson JW. Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study with heart rate variability in first degree relatives of type 2 diabetes patients and control subjects. *Diabet Med.* 2003;20(5):399-405.
158. Kuwahara K, Okita Y, Kouda K, Nakamura H. Effects of Modern Eating Patterns on the Cardiac Autonomic Nervous System in Young Japanese Males. *J Physiol Anthropol.* 2011;30(6):223-1.
159. Matsumoto T, Miyawaki T, Kanda HUT, Zenji C, Moritani T. Autonomic responsiveness to acute cold exposure in obese and non-obese young women. *Int J Obes.* 1999;23:793-800.
160. Yang G, Li C, Gong Y, Fang F, Tian H, Li J et al. Assessment of Insulin Resistance in Subjects with Normal Glucose Tolerance, Hyperinsulinemia with Normal Blood Glucose Tolerance, Impaired Glucose Tolerance, and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes (Prediabetes Insulin Resistance Research). *J Diabetes Res.* 2016.
[doi:org/10.1155/2016/9270768](https://doi.org/10.1155/2016/9270768)

161. Van De Borne P, Hausberg M, Hoffman RP, Mark AL, Anderson EA. Hyperinsulinemia produces cardiac vagal withdrawal and nonuniform sympathetic activation in normal subjects. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1999;276(1):R178-83.
162. Maher F, Vannucci SJ, Simpson IA. Glucose transporter proteins in brain. *Faseb J*. 1994;8:1003-11.
163. Mielke JG, Taghibiglou C, Liu L, Zhang Y, Jia Z, Adeli K, et al. A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance. *J Neurochem*. 2005;93:1568-78.
164. Yannoutsos A, Levy BI, Safar ME, Slama G, Blacher J. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2014;32(2):216-24.
165. Fu CH, Y CCH, L CL, Kuo TBJ. Alteratrn of cardiovascular autonomic functions by vegetarian diets in postmenopausal women is related to LDL cholesterol levels. *Chin J Physiol*. 2008;51(2):100-5.
166. Lin G, Xiang Q, Fu X, Wang S, Wang S, Chen S, et al. Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. *J Altern Complement*. 2012;18(2):143-52.
167. Fossum E, Høiegggen A, Reims H, Moan A, Rostrup M, Eide I, et al. High screening blood pressure is related to sympathetic nervous system activity and insulin resistance in healthy young men. *Blood Pressure*. 2004;13(2). doi:10.1080/08037050310031008

168. Bays HE. Adiposopathy, diabetes mellitus, and primary prevention of atherosclerotic coronary heart disease: treating “sick fat” through improving fat function with anti-diabetes therapies. *Am J Cardiol.* 2012;110:4-12.
169. Danev S, Nikolova R, Kerekovska M and Svetoslavov S. Relationship between heart rate variability and hypercholesterolaemia. *Centr Eur J Publ Hlth.* 1997;5(3):143-6.
170. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology.* 2009;5:374-81. doi:10.1038/nrendo.2009.106.
171. Haddock RE, Hill CE, Sobey CG, Drummond GR. Sympathetic hyperinnervation in obesity is associated with oxidative stress and inflammatory cell NGF synthesis. *Faseb J.* 2013;27:699-700.
172. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2111-7.
173. De Luca G, Verdoia M, Cassetti E, Schaffer A, Cavallino C, Bolzani V, Marino P, Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. *J Thromb Thrombolys.* 2011;31(4):458-63.
174. Donati MB, Iacoviello L. Fibrinogen and factor VIIc levels: independent risk factors or markers of coronary disease risk? *Thromb Haemost.* 2007;5(3):458-60.
175. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1310-20. doi:10.1056/NEJMoa1107477

176. Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol.* 2010;198:1–13. doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.02037.x
177. Veigas L, Pereira PC, Vicente F, Mesquita MF. Overweight, Obesity and Abdominal Adiposity Effects in Inflammatory Proteins: C-reactive Protein and Fibrinogen. *J Med Sci.* 2012;12(3):70.
178. Nagai K, Nagai N, Shimizu K, Chun S, Nakagawa H, Nijima A. SCN output drives the autonomic nervous system: with special reference to the autonomic function related to the regulation of glucose metabolism. *Hypothalamic integration of circadian rhythms* [internet]. Amsterdam: Elsevier Science BV; 1996 [cited March 3 2016]. p 392. Available from: https://books.google.rs/books?hl=en&lr=&id=K_ZkwDxHORoC&oi=fnd&pg=PA253&dq=+metabolism+%22autonomic+nervous+system%22&ots=6prUqZaF4p&sig=qWmhrDZQuTq9WYUzCpQZygbld4&redir_esc=y#v=onepage&q=metabolism%20%22autonomic%20nervous%20system%22&f=false
179. Kon H, Nakamura M, Nagano M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, et al. Impact of increased serum C-reactive protein on reduced heart rate variability: a community based study. *Circulation journal.* 2005;69(I):409.
180. Christou DD, Parker Jones P, Pimentel AE, Seals DR. Increased abdominal-to-peripheral fat distribution contributes to altered autonomic-circulatory control with human aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(4):H1530-7. doi: 10.1152/ajpheart.00322.2004
181. Cooper TM, McKinley PS, Seeman TE, Choo TH, Lee S, Sloan RP. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-

- inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2015; 49: 94-100. doi: 10.1016/j.bbi.2014.12.017.
182. Haarala A, Kähönen M, Eklund C, Jylhava J, Tuomas K, Taittonen L, et al. Heart rate variability is independently associated with C-reactive protein but not with Serum amyloid A. The cardiovascular risk in Young Finns study. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(9):951–7.
183. Gaetano Santulli. Sympathetic Nervous System Signaling in Heart Failure and Cardiac Aging. In: G. Jagadeesh et al. (eds.), *Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease*. Springer International Publishing Switzerland. 2015;p88-105.
184. Umetani K, Singer DH, McCratty R, et al. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relation to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:593-601.
185. Zemva J, Udelhoven M, Moll L, Freude S, Stöhr O, Brönneke HS, et al. Neuronal overexpression of insulin receptor substrate 2 leads to increased fat mass, insulin resistance, and glucose intolerance during aging. *Age*. 2013;35(5):1881-97.
186. Karakelides H, Nair KS. Sarcopenia of Aging and Its Metabolic Impact. *Curr Top Dev Biol*. 2005;68:123-48.
187. Gabriely I, MaXH, Yang XM, Rossetti L, Barzilai N. Leptin Resistance During Aging Is Independent of Fat Mass. *Diabetes*. 2002;51(4):1016-21.
188. Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindbland LE, Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand*. 1997;160(3):235–41.

189. Yildirim A, Kabakci G, Akgul E, Tokgozoglu L, Oto A. Effects of Menstrual Cycle on Cardiac Autonomic Innervation As Assessed By Heart Rate Variability. *Ann Noninvasive Endocardiol.* 2001;7(1):60-3.
190. Leicht AS, Hirning DA, Allen GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Exp Physiol.* 2003;88(3):441-6.

8. SKRAĆENICE

ANS- autonomni nervni sistem

BMI - indeks telesne mase (body mass index)

CRP - Ce- reaktivni protein

DT- donji tercil

FAT- ukupna masna masa

Fibr- fibrinogen

Glik - glikemija

GT- gornji tercil

HDL hol- HDL holesterol (visok nivo gustine- *high density level*)

HF- spektralna snaga u oblasti visokih frekvencija (HF- *high frequencies*; 0.15-0.40 Hz),

HFnorm- normalizovane vrednosti u oblasti visokih frekvencija (*normalized high frequencies*)

HOMA- indeks insulinske rezistencije (*homeostasis model assesment*)

IA- indeks ateroskleroze

Ins- insulinemija

LDL hol- LDL holesterol (nizak nivo gustine- low density level)

LF- spektralna snaga u oblasti niskih frekvencija (LF- *low frequencies*)

LF/HF- količnik spektralne snage u oblasti niskih i visokih frekvencija

LFnorm- normalizovane vrednosti u oblasti niskih frekvencija (*normalized low frequencies*)

ln- normalizacija varijable koja nema normalnu distribuciju korišćenjem logaritamske funkcije

M- muškarci

MM- Mišićna masa

Nabd- abdominalni kožni nabor

Nabd/Nss- količnik abdominalnog i subskapularnog kožnog nabora

Nbic- kožni nabor nad bicepsom

Nlpodl- spoljašnji (lateralni) kožni nabor podlaktice

Nnatk- kožni nabor natkolenice

Npotk- kožni nabor potkolenice

Nppodl- prednj kožni nabor podlaktice

Nss- podlopatični (subskapularni) kožni nabor,

Ntric- kožni nabor nad tricepsom

OGK- obim grudnog koša

OK- obim kukova

Onadl- Obim nadlaktice

Onatk-Obim natkolenice

Opodl- obim podlaktice

Opotk- obim potkolenice

OS- obim struka

pNN50- procenat sukcesivnih R-R interвала čija vrednost prelazi 50 ms (*the number of interval differences of successive NN intervals greater than 50 ms*),

RMSSD- kvadratni koren srednje razlike između sukcesivnih normalnih R-R interвала (*the root mean square of successive differences in NN intervals*),

RRNN- R-R vremenski interвали u milisekundama (*mean duration of all normal R-R intervals*),

SAD- sagitalni abdominalni dijаметar (*sagittal abdominal diameter*)

SDNN- standardna devijacija svih R-R intervala (*SDNN- the standard deviation of all intervals between adjacent QRS complexes resulting from sinus node depolarization (NN)*),

SNS- simpatički nervni sistem

TA dijast- dijastolni krvni pritisak

TA- krvni pritisak

TA sist- sistolni krvni pritisak

TG- trigliceridi

TM- telesna masa

TP- ukupna spektralna snaga (*total power*)

TV- telesna visina

UK hol- ukupni holesterol

VMM- visceralna masna masa

WHR- količnik obima struka i obima kukova (*waist to hip ratio*)

WSR- količnik obima struka i telesne visine (*waist to stature ratio*)

Ž- žene