

Relação entre variabilidade da frequência cardíaca e indicadores de obesidade central e geral em adolescentes obesos normotensos

Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents

Breno Quintella Farah¹, Wagner Luiz do Prado¹, Thiago Ricardo dos Santos Tenório¹, Raphael Mendes Ritti-Dias¹

RESUMO

Objetivo: Analisar a relação entre os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e os indicadores de obesidade central e geral em adolescentes obesos normotensos. **Métodos:** Participaram deste estudo 74 adolescentes obesos normotensos, com idade entre 13 e 18 anos. Os indicadores de obesidade central e geral analisados foram a circunferência da cintura e o índice de massa corporal, respectivamente. A variabilidade da frequência cardíaca foi obtida por meio de monitor de frequência cardíaca. Para tanto, os adolescentes permaneceram na posição supina durante 7 minutos e com respiração controlada. Foram calculadas as variáveis do domínio do tempo (desvio padrão de todos os intervalos RR, a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes e a percentagem dos intervalos adjacentes com mais de 50ms) e do domínio da frequência (bandas de baixa e alta frequência e o balanço simpátovagal). **Resultados:** Após ajustes para gênero, idade e capacidade cardiorrespiratória, foi observada relação negativa entre a circunferência da cintura e a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes ($\beta = -1,51$; erro padrão = 0,56; $p < 0,05$) e a percentagem dos intervalos adjacentes com mais de 50ms ($\beta = -0,96$; erro padrão = 0,34; $p < 0,05$), enquanto o índice de massa corporal não teve relação significativa com nenhum parâmetro da variabilidade da frequência cardíaca ($p > 0,05$). **Conclusão:** A obesidade central é melhor discriminadora de disfunção autonômica cardíaca em adolescentes obesos normotensos do que a obesidade geral.

Descritores: Obesidade; Antropometria; Frequência cardíaca; Sistema nervoso autônomo; Adolescente

ABSTRACT

Objective: To analyze the relationship between the heart rate variability parameters and the indicators of central and general obesity in obese normotensive adolescents. **Methods:** Seventy-four 13 to 18 year-old obese normotensive adolescents participated in this study. The indicators analyzed for central and general obesity were waist circumference and body mass index, respectively. Heart rate variability was obtained by heart rate monitoring. For this, the adolescents remained in a supine position for 7 minutes with controlled breathing. Parameters were obtained in time domain (standard deviation of all the RR intervals, root mean square of successive differences between the normal adjacent RR intervals and the percentage of adjacent intervals with more than 50ms) and frequency domain variables (low and high frequency bands and the sympathovagal balance). **Results:** After adjustments for gender, age, and cardiorespiratory fitness, a negative correlation between the waist circumference and the root mean square of successive differences between the normal adjacent RR intervals ($\beta = -1.51$; standard error = 0.56; $p < 0.05$) and the percentage of adjacent intervals with more than 50 ms ($\beta = -0.96$; standard error = 0.34; $p < 0.05$) were observed, while the body mass index showed no significant correlation with any heart rate variability parameter ($p > 0.05$). **Conclusion:** Central obesity is a better discriminator than general obesity of autonomic cardiac dysfunction in obese normotensive adolescents

Keywords: Obesity; Anthropometry; Heart rate; Autonomic nervous system; Adolescent

Trabalho realizado na Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

¹Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil; Programa Associado de Pós Graduação em Educação Física, Universidade de Pernambuco/Universidade Federal da Paraíba.

Autor correspondente: Raphael Mendes Ritti-Dia – Universidade de Pernambuco. Escola Superior de Educação Física, Rua Arnóbio Marques, 310 – Santo Amaro – CEP: 50100-130 – Recife, PE, Brasil – Tel.: (81) 3183-3375 – E-mail: raphaelritt@gmail.com

Data de submissão: 29/6/2013 – Data de aceite: 13/8/2013

Conflito de interesse: não há.

INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos, a prevalência da obesidade vem crescendo rapidamente entre crianças e adolescentes⁽¹⁾. A obesidade, nas fases iniciais da vida, tem sido associada ao início precoce de doenças crônicas, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares^(2,3). O risco de desenvolver hipertensão arterial, fator de risco conhecido para doenças cardiovasculares, é maior em adolescentes obesos comparados aos eutróficos⁽⁴⁾.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC), método que consiste na análise de diferentes parâmetros baseados na variação de tempo entre os batimentos cardíacos sucessivos, tem sido utilizada para quantificação da modulação autonômica parassimpática e simpática cardíaca⁽⁵⁾.

A VFC pode ser analisada por métodos lineares, que são divididos em dois domínios: tempo e frequência. O domínio do tempo é baseado nas variações dos ciclos cardíacos considerados normais (intervalo RR) em determinado tempo, sendo seus parâmetros obtidos a partir de métodos estatísticos dos intervalos RR como: média, medidas de dispersão e contagem. Já o domínio da frequência, utiliza a quantificação da densidade espectral de potência, por meio de algoritmos matemáticos específicos, para decomposição da VFC em componentes oscilatórios com frequências definidas⁽⁵⁾.

Em um sistema nervoso autônomo íntegro, o esperado é que, em repouso, ocorra predominância da modulação parassimpática cardíaca. Em contrapartida, em indivíduos com doenças cardíacas, verificam-se maior modulação simpática e menor modulação parassimpática cardíaca⁽⁶⁾. Assim, a VFC emerge como importante indicador de alterações na regulação do sistema cardiovascular, podendo fornecer informações sobre o comportamento do sistema nervoso autonômico cardíaco em diferentes populações^(5,6).

Indivíduos hipertensos apresentam alterações na VFC, exibindo balanço autonômico cardíaco em favor da modulação simpática^(7,8). Essas alterações têm sido atribuídas aos efeitos da obesidade no sistema nervoso autônomo, uma vez que muitos hipertensos apresentam também obesidade⁽⁹⁻¹²⁾. No entanto, a relação entre obesidade e disfunção autonômica parece ser dependente do indicador de obesidade utilizado⁽¹³⁻¹⁵⁾. Por exemplo, Chen et al.⁽¹³⁾, ao analisarem 28 obesos, com idade média de 29 anos, observaram que os indicadores de obesidade central (circunferência da cintura e razão cintura/quadril) foram relacionados com alterações na modulação autonômica, enquanto o indicador de obesidade geral (índice de massa corporal) não apresentou relação significativa.

Em adolescentes, dados acerca dessa temática são mais escassos. Guizar et al.⁽¹¹⁾, ao analisarem 70 adolescentes, com idade entre 12 e 17 anos verificaram que

tanto a obesidade central quanto a geral estão relacionadas com alterações na modulação autonômica. Todavia, apenas os meninos foram analisados, o que impossibilitou a extrapolação dos resultados para as meninas, tendo em vista que há diferença entre os gêneros na modulação autonômica cardíaca⁽¹⁶⁾. Além disso, outros fatores que influenciam a modulação autonômica cardíaca não foram considerados nas análises, como, por exemplo, a aptidão cardiorrespiratória. De fato, crianças e adolescentes com maior aptidão cardiorrespiratória apresentam maior modulação parassimpática e menor modulação simpática cardíaca em repouso, comparados aos seus pares com menor condicionamento^(17,18). Assim, é necessário que esse fator também seja considerado.

OBJETIVO

Analisar a relação entre os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e os indicadores de obesidade central e geral em adolescentes obesos normotensos.

MÉTODOS

Participaram desse estudo transversal 74 adolescentes obesos (47 meninas e 27 meninos) de três coortes (anos 2010, 2011 e 2012) do programa multidisciplinar para tratamento da obesidade em adolescentes da Universidade de Pernambuco. Os adolescentes foram recrutados por meio de anúncios em televisão, rádio e jornal locais. Os critérios de inclusão foram: apresentar índice de massa corporal maior ou igual que o percentil 95 para idade e gênero⁽¹⁹⁾; ter idade entre 13 e 18 anos; apresentar estágio maturacional entre 3 e 4 de Tanner⁽²⁰⁾; apresentar nível de glicemia normal (<126mg/dL)⁽²¹⁾; e ser normotenso (pressão arterial menor que o percentil 95 para idade, estatura e gênero)⁽²²⁾.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco (154/09). Todos os pais ou responsáveis legais assinaram Termo Consentimento Livre e Esclarecido para participação voluntária no estudo.

Indicadores de obesidade

Os adolescentes foram pesados, usando roupas leves e sem calçados, em uma balança automática, com precisão de 0,1kg (Filizola modelo 160/300, Brás, Brasil). A estatura foi medida por meio de um estadiômetro de madeira com precisão de 0,01m. O índice de massa corporal foi calculado pelo coeficiente entre a massa corporal e a estatura ao quadrado (kg/m²). A circunferência da cintura foi medida pela menor circunferência entre a última costela e a crista ilíaca. O índice de massa corporal e a

circunferência da cintura foram considerados como indicadores de obesidade geral e central, respectivamente.

Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial foi medida depois de 5 minutos sentado, usando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio Missouri® e braçadeiras de tamanhos apropriados. As leituras da primeira e quinta fase de Korotkoff foram adotadas como pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. As medidas foram realizadas em triplicata para cada braço, sendo utilizado para as análises o braço de maior pressão arterial⁽²²⁾.

Avaliação da capacidade cardiorrespiratória

O consumo de oxigênio foi medido diretamente em um protocolo contínuo incremental em uma esteira (Cosmed T200, Roma, Itália), como descrito anteriormente⁽²³⁾. A inclinação da esteira foi fixada em 1% e a velocidade inicial mantida em 4km/h, durante os 3 primeiros minutos. Após esse período, a velocidade foi aumentando 1km/h a cada minuto. Os critérios do encerramento do teste foram: fadiga volitiva, percepção subjetiva de esforço superior a 18 na escala de Borg⁽²⁴⁾ e razão de trocas gasosas superior a 1,15. O maior volume de oxigênio (VO₂) obtido antes da interrupção do teste foi considerado o VO_{2pico}. O VO₂ e a produção de dióxido de carbono (VCO₂) foram exibidos a cada 15 segundos, usando-se um circuito aberto do sistema metabólico respiratório (Quark PFT, Cosmed, Roma, Itália).

Análise da variabilidade da frequência cardíaca

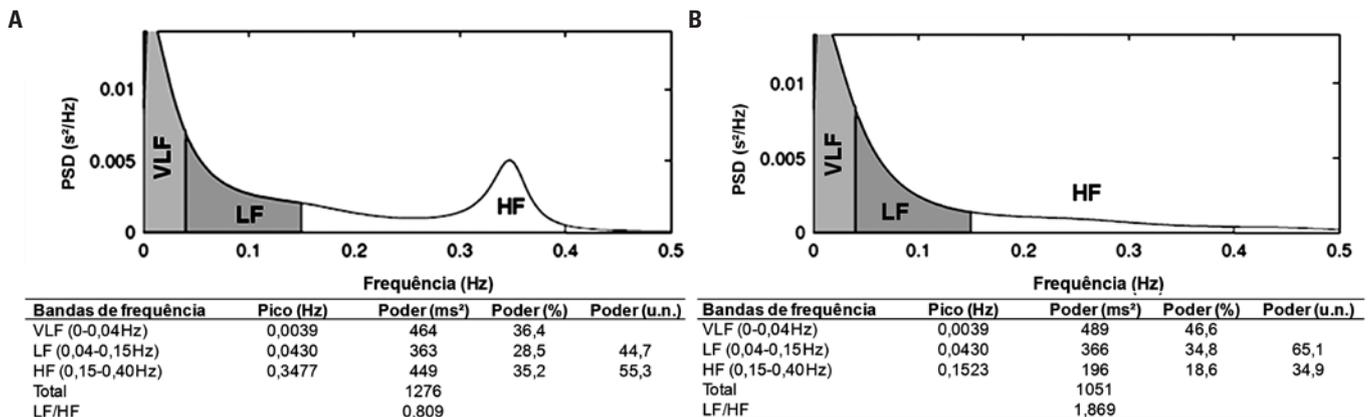
Antes da coleta da VFC, todos os adolescentes foram instruídos a manter o padrão de sono, não consumir

bebidas com cafeína ou alcoólicas e não realizarem exercícios físicos 24 horas antes das avaliações.

Para a análise da VFC, os adolescentes permaneceram na posição supina por um período de 7 minutos, período em que os intervalos RR foram obtidos por meio de um monitor de frequência cardíaca (Polar modelo RS800CX, Polar Electro Oy Inc., Kempele, Finlândia), com a respiração controlada (um ciclo respiratório a cada 8 segundos) por um metrônomo. Assim, foram obtidos os parâmetros do domínio do tempo, como média dos intervalos RR, desvio padrão de todos os intervalos RR (SDNN), raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes (RMSSD) e porcentagem dos intervalos adjacentes com mais de 50ms (PNN50)⁽⁵⁾.

Os parâmetros do domínio da frequência foram obtidos pela técnica da análise espectral da VFC. Períodos estacionários do tacograma, com pelo menos 5 minutos, foram decompostos nas bandas de baixa e alta frequência (LF e HF, respectivamente) pelo método autorregressivo, com a ordem do modelo de 12 pelo critério de Akaike. Foram consideradas como fisiologicamente significativas as frequências entre 0,04 e 0,4Hz, sendo o componente de LF representado pelas oscilações entre 0,04 e 0,15Hz e o componente de HF entre 0,15 e 0,4Hz. O poder de cada componente espectral foi calculado em termos normalizado (un). A normalização foi realizada dividindo-se o poder de cada banda pelo poder total, do qual foi subtraído o valor de banda de muito baixa frequência (<0,04Hz), sendo o resultado multiplicado por 100⁽⁵⁾. Exemplos da análise do domínio da frequência de adolescentes obesos podem ser observados na figura 1.

Todas as análises da VFC foram obtidas por meio do programa *Kubios HRV Analysis Software 2,0 for Windows (The Biomedical Signal and Medical Imaging*



VLF: banda de muito baixa frequência; LF: banda de baixa frequência; HF: banda de alta frequência.

Figura 1. Análise espectral de frequência pelo modelo autorregressivo, com a ordem do modelo de 12 pelo critério de Akaike de adolescentes obesos. Painel A: sinal com predominância da modulação parassimpática; painel B: sinal com predominância da modulação simpática

Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finlândia) e realizadas por um pesquisador experiente e cego para as demais variáveis.

Análise estatística

Análises de regressão linear bivariada e múltipla foram conduzidas para verificar a relação entre os parâmetros da VFC e os indicadores de obesidade (índice de massa corporal e circunferência da cintura). Na análise bivariada, a relação entre os parâmetros da VFC e o índice de massa corporal ou a circunferência da cintura foi testada em regressões separadas e sem ajuste para qualquer variável (análise bruta). Na análise múltipla, foi analisada a relação entre os parâmetros da VFC e o índice de massa corporal ou a circunferência da cintura, ajustada por variáveis de confusão teórica, a saber: gênero⁽¹⁶⁾, idade⁽²⁵⁾ e $VO_{2\text{pico}}$ ^(17,18). Essas variáveis se mantiveram no modelo, independentemente de sua significância.

A análise do resíduo foi realizada e, para cada modelo, a suposição de homocedasticidade e aderência à distribuição normal foi seguida.

Todo procedimento estatístico foi realizado no *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0. Foi considerado como significativo valor de $p < 0,05$ e os dados foram apresentados em média e desvio padrão.

RESULTADOS

As características clínicas e os parâmetros da VFC são apresentados nas tabelas 1 e 2. A média de idade dos adolescentes foi de 16 anos e os valores de pressão arterial foram normais. A média dos intervalos RR foi de 790 ± 116 ms, o SDNN de 79 ± 31 ms, a RMSSD de 59 ± 31 ms e o PNN50 de 29 ± 19 . Além disso, observou-se que os adolescentes apresentaram o balanço simpátovagal em favor da modulação simpática, uma vez que a média do LF/HF foi de $3,4 \pm 1,7$, a banda LF foi de 74 ± 10 un e a banda HF foi de 26 ± 10 un.

Tabela 1. Características clínicas dos adolescentes (n=74)

Variáveis	Média ± desvio padrão
Idade (anos)	15,9 ± 1,5
Estatura (cm)	163,9 ± 8,0
Massa corporal (kg)	93,0 ± 12,5
Índice de massa corporal ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	34,6 ± 4,1
Circunferência da cintura (cm)	96,4 ± 7,9
Pressão arterial sistólica (mmHg)	115 ± 9
Pressão arterial diastólica (mmHg)	73 ± 8
$VO_{2\text{pico}}$ ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	22,3 ± 5,9

Na tabela 3 são apresentadas as análises de regressão linear múltipla. Após ajustes para gênero, idade e $VO_{2\text{pico}}$, foi observada relação estatisticamente significativa entre circunferência da cintura e RMSSD ($r^2=0,15$; $F=2,69$; $p=0,039$) e o PNN50 ($r^2=0,16$; $F=2,81$; $p=0,033$), enquanto o índice de massa corporal não teve relação significativa com nenhum parâmetro da VFC ($p > 0,05$).

Tabela 2. Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes obesos normotensos (n=74)

Variáveis	Média ± desvio padrão	Amplitude
Média dos intervalos RR (ms)	790 ± 116	576-1.079
SDNN (ms)	79 ± 31	26-179
RMSSD (ms)	59 ± 31	11-136
PNN50 (%)	29 ± 19	0-69
LF/HF	3,4 ± 1,7	0,6-9,1
LF (un)	74 ± 10	38-90
HF (un)	26 ± 10	10-62

SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes; PNN50: porcentagem dos intervalos adjacentes com mais de 50ms; LF/HF: balanço simpátovagal; LF: banda de baixa frequência; HF: banda de alta frequência.

Tabela 3. Relação entre indicadores de obesidade e os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes obesos normotensos

Parâmetros da VFC		CC β (EP)	IMC β (EP)
Intervalos RR (ms)	Bruta	-3,72 (1,66)*	-5,09 (3,23)
	Ajustada**	-4,91 (2,18)	-5,50 (4,17)
SDNN (ms)	Bruta	-1,01 (0,45)*	-0,52 (0,88)
	Ajustada**	-1,25 (0,56)	-0,77 (1,08)
RMSSD (ms)	Bruta	-1,14 (0,43)*	-0,87 (0,86)
	Ajustada**	-1,57 (0,56)*	-1,38 (1,09)
PNN50 (%)	Bruta	-0,75 (0,26)*	-0,63 (0,52)
	Ajustada**	-0,96 (0,34)*	0,69 (0,67)
LF/HF	Bruta	0,02 (0,02)	0,02 (0,05)
	Ajustada**	-0,01 (0,03)	-0,05 (0,06)
LF (un)	Bruta	0,07 (0,15)	-0,01 (0,29)
	Ajustada**	-0,14 (0,21)	-0,42 (0,39)
HF (un)	Bruta	-0,07 (0,15)	0,01 (0,29)
	Ajustada**	0,14 (0,21)	0,42 (0,39)

* $p < 0,05$; **Ajustado por gênero, idade e $VO_{2\text{pico}}$.

CC: circunferência da cintura; β : coeficiente de regressão; EP: erro padrão; IMC: índice de massa corporal; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes; PNN50: porcentagem dos intervalos adjacentes com mais de 50ms; LF/HF: balanço simpátovagal; LF: banda de baixa frequência; HF: banda de alta frequência; VFC: variabilidade da frequência cardíaca.

DISCUSSÃO

Os presentes resultados demonstraram que o indicador de obesidade central teve relação negativa com a RMSSD e o PNN50, sugerindo que a maior circunferência da

cintura está relacionada a menor modulação parassimpática cardíaca em adolescentes obesos normotensos. Por outro lado, o indicador de obesidade geral, mensurado pelo índice de massa corporal, não teve relação significativa com nenhum parâmetro da VFC.

Adolescentes obesos apresentam maior modulação simpática e menor modulação parassimpática cardíaca, comparados aos adolescentes com peso normal⁽⁹⁻¹²⁾. Todavia, a influência da distribuição do tecido adiposo na modulação autonômica cardíaca de adolescentes ainda carece de investigação.

Os resultados do presente estudo demonstraram ainda que a maior circunferência da cintura foi relacionada a menor modulação parassimpática apresentado, conseqüentemente, uma maior disfunção autonômica cardíaca. Resultados semelhantes foram encontrados em adultos e idosos, o que tem sugerido que os indicadores de obesidade central são mais sensíveis do que os indicadores de obesidade geral, em especial entre os obesos⁽¹³⁻¹⁵⁾. Por outro lado, Guizar et al.⁽¹¹⁾ observaram que tanto a obesidade central quanto a geral foi relacionada com balanço simpátovagal do coração em favor da modulação simpática em adolescentes. No entanto, a relação dos indicadores de obesidade com a modulação autonômica cardíaca foi realizada com adolescentes com peso normal e obesos, o que poderia explicar as diferenças encontradas.

Especula-se^(17,18) que a aptidão cardiorrespiratória tem relação positiva com a modulação parassimpática cardíaca e que, com o aumento da idade, ocorre a diminuição da modulação parassimpática⁽²⁵⁾. Além disso, é conhecido que as meninas apresentam maior modulação parassimpática do que os meninos⁽¹⁶⁾. Em razão disso, no presente estudo, as análises estatísticas foram ajustadas pelo $VO_{2\text{pico}}$, principal indicador da aptidão cardiorrespiratória, por gênero e idade. Interessantemente, a relação entre a circunferência da cintura e os parâmetros da VFC permaneceu significativa após ajuste para essas variáveis, indicando que a obesidade central é melhor discriminante da disfunção autonômica cardíaca, comparada à obesidade geral, em adolescentes obesos, mesmo após o ajuste pelas variáveis intervenientes.

Embora os mecanismos dessas respostas não tenham sido avaliados, sabe-se que as células de gordura são responsáveis por secretar diversas adipocinas, dentre elas a leptina, que é responsável por ativar as vias neurais que aumentam a atividade do sistema nervoso simpático^(26,27). Embora a atividade metabólica do tecido adiposo central pudesse explicar a relação com a menor modulação parassimpática, a falta da relação significativa da modulação autonômica e o índice de massa

corporal não estão claros. Uma possível explicação é que o índice de massa corporal não tem a capacidade de quantificar precisamente a gordura corporal.

Os resultados encontrados têm importantes aplicações práticas. Sabendo que a obesidade central está inversamente relacionada à modulação parassimpática no coração de adolescentes obesos normotensos, pode-se considerar tal relação um marcador precoce de distúrbios cardiovasculares dessa população e que pode resultar em doenças cardiovasculares. Esse fato torna a questão de relevância clínica, uma vez que se sabe^(28,29) que as doenças cardiovasculares originadas nas fases iniciais da vida (infância e adolescência) permanecem na vida adulta. Portanto, a identificação dos adolescentes em maior risco de doença cardiovascular pode fornecer informações para os indivíduos que necessitam de tratamento.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. O desenho transversal impossibilita o estabelecimento de causalidade entre as variáveis dependentes e as independentes. A utilização da absortometria de duplo feixe para análise da composição corporal possibilitaria a segmentação corporal em relação aos sítios de acúmulo de tecido adiposo. Ademais, não foi realizada a coleta de sangue, a qual permitiria dosar marcadores inflamatórios, hormônios e adipocinas, possibilitando o entendimento dos mecanismos envolvidos nos resultados encontrados⁽³⁰⁻³²⁾.

CONCLUSÃO

A obesidade central é melhor discriminadora de disfunção autonômica cardíaca em adolescentes obesos normotensos do que a obesidade geral.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight: World Health Organization global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: WHO; 2008.
2. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, McCrindle BW, Mietus-Snyder ML, Steinberger J; American Heart Association Committee on Atherosclerosis Hypertension and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; Council on Epidemiology and Prevention. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(23):2749-69.
3. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1876-85.
4. Obarzanek E, Wu CO, Cutler JA, Kavey RE, Pearson GD, Daniels SR. Prevalence and incidence of hypertension in adolescent girls. *J Pediatr*. 2010; 157(3):461-7, 7.e1-5.

5. 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. *Eur Heart J*. 1996; 17(3):354-81.
6. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2010;90(2):513-57.
7. Liao D, Cai J, Barnes RW, Tyroler HA, Rautaharju P, Holme I, et al. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens*. 1996;9(12 Pt 1):1147-56.
8. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007;74(2):224-42.
9. Rabbia F, Silke B, Conterno A, Grosso T, De Vito B, Rabbone I, et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obes Res*. 2003; 11(4):541-8.
10. Riva P, Martini G, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Chiandussi L, et al. Obesity and autonomic function in adolescence. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23(1-2):57-67.
11. Guizar JM, Ahuatzin R, Amador N, Sanchez G, Romer G. Heart autonomic function in overweight adolescents. *Indian Pediatr*. 2005;42(5):464-9.
12. Soares-Miranda L, Alves AJ, Vale S, Aires L, Santos R, Oliveira J, et al. Central fat influences cardiac autonomic function in obese and overweight girls. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(7):924-8.
13. Chen GY, Hsiao TJ, Lo HM, Kuo CD. Abdominal obesity is associated with autonomic nervous derangement in healthy Asian obese subjects. *Clin Nutr*. 2008;27(2):212-7.
14. Windham BG, Fumagalli S, Ble A, Sollers JJ, Thayer JF, Najjar SS, et al. The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *J Obes*. 2012;2012:149516.
15. Yi SH, Lee K, Shin DG, Kim JS, Kim HC. Differential association of adiposity measures with heart rate variability measures in Koreans. *Yonsei Med J*. 2013;54(1):55-61.
16. Moodithaya S, Avadhany ST. Gender differences in age-related changes in cardiac autonomic nervous function. *J Aging Res*. 2012;2012:679345.
17. Gutin B, Barbeau P, Litaker MS, Ferguson M, Owens S. Heart rate variability in obese children: relationships to total body and visceral adiposity, and changes with physical training and detraining. *Obes Res*. 2000;8:12-9.
18. Michels N, Clays E, De Buyzere M, Huybrechts I, Marild S, Vanaelst B, et al. Determinants and reference values of short-term heart rate variability in children. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(6):1477-8.
19. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
20. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976;51(3):170-9.
21. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
22. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51. Article in Portuguese.
23. McConnell TR. Practical considerations in the testing of VO2max in runners. *Sports Med*. 1988;5(1):57-68.
24. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med*. 1970;2(2):92-8.
25. Silvetti MS, Drago F, Ragonese P. Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender. *Int J Cardiol*. 2001; 81(2-3):169-74.
26. Brydon L, O'Donnell K, Wright CE, Wawrzyniak AJ, Wardle J, Steptoe A. Circulating leptin and stress-induced cardiovascular activity in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(12):2642-7.
27. Ekelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*. 2003;41(5): 1072-9.
28. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation*. 2001;104(23):2815-9.
29. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290(17):2277-83.
30. Zhang M, Zhao X, Li M, Cheng H, Hou D, Wen Y, et al. Abnormal adipokines associated with various types of obesity in Chinese children and adolescents. *Biomed Environ Sci*. 2011;24(1):12-21.
31. Paolisso G, Manzella D, Montano N, Gambardella A, Varricchio M. Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1810-4.
32. Syme C, Abrahamowicz M, Leonard GT, Perron M, Pitiot A, Qiu X, et al. Intra-abdominal adiposity and individual components of the metabolic syndrome in adolescence: sex differences and underlying mechanisms. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(5):453-61.