



Universidad Pablo de Olavide

Facultad del Deporte

“Análisis del comportamiento de la actividad autonómica y el efecto de un programa de entrenamiento cardiovagal en personas con obesidad”

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

**Alexis Rodrigo Espinoza Salinas**

Dirigida por:

**Dr. D. José Antonio González Jurado**

Sevilla, mayo de 2022

## Agradecimientos

Me gustaría dedicar estas palabras de agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido en el desarrollo de este proyecto, y han proporcionado la suficiente energía para realizarlo.

En primer lugar a Katherine, y a mis dos tesoros Alonso y Mariano. Por el apoyo incondicional durante todo el proceso formativo, su cariño y su amor.

Muchísimas gracias a mis padres Alberto y Amelia. Por todas las enseñanzas y aprendizajes durante mi infancia y juventud; por inculcarme y exigirme ser un buen estudiante, y por todo el apoyo en todas las decisiones que tomé en el difícil camino de la vida.

Gracias a mis dos hermanos, Andrea y Matías. Por haberme hecho sentir especial durante toda la vida. Por creer tanto en mí, a veces incluso más que yo mismo... Gracias por su apoyo y cariño.

Especial agradecimiento a mi director de Tesis, Dr. José González Jurado, su humildad y sencillez fueron claves en el desarrollo de este proceso. Además de aplicar su liderazgo con respeto, y una excelente disposición y dedicación para ayudarme en todo momento. Siendo un honor y un placer haber trabajado a su lado, Profesor

A los profesores y amigos que colaboraron en toda esta etapa: Edson Zafra, Arnaldo Burdiles, Cristian Cofre, Luis Peiret, Edgardo Molina, Marcelo Bobadilla y en especial a mi amigo y compañero Giovanni Arenas.

# ÍNDICE

## Contenido

<b>1. Introducción.</b>	
1.1 Antecedentes	5
1.2 Obesidad y Función autonómica	6
1.3 Entrenamiento cardiovagal	7
1.4 Estructura de la tesis	8
1.5 Referencias	9
<b>2. Objetivos.</b>	
2.1 General	11
2.2 Específico	11
<b>3. Comportamiento de la actividad autonómica.</b>	
3.1 Estructura y función del sistema nervioso autónomo	12
3.2 Disfunción autonómica	13
3.3 Métodos de evaluación del balance autonómico	14
3.4 Referencias	16
<b>4. Respuesta autonómica, inflamatoria y su vinculo con la obesidad.</b>	
4.1 Obesidad y función autonómica	18
4.2 Obesidad y respuesta inflamatoria	20
4.3 Referencias	22
<b>5. Efectos de un programa de entrenamiento cardiovagal.</b>	
5.1 Ejercicio físico y sistema nervioso autonómico	24
5.2 El entrenamiento cardiovagal	25
5.3 Referencias	26
<b>6. Publicaciones aportadas</b>	
6.1. Estudio 1. <i>Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad.</i>	

6.1.1. Introducción	29
6.1.2. Material y método	30
6.1.3. Resultados	31
6.1.4. Conclusión	36
6.1.5. Referencias	37
6.2. Estudio 2. <i>Autonomic function and its relationship with central obesity and hemodynamics variables in obese and overweight adults</i>	
6.2.1. Introducción	41
6.2.2. Métodos	42
6.2.3. Resultados	45
6.2.4. Discusión	50
6.2.5. Conclusión	54
6.2.6. Referencias	54
6.3. Estudio 3. <i>Is Active Lifestyle Related to Autonomic Nervous System Function and Lipid Profile in People with Overweight? A Study Pilot People</i>	
6.3.1. Introducción	58
6.3.2. Material y método	61
6.3.3. Resultados	63
6.3.5. Discusión	66
6.3.6. Conclusión	69
6.3.7. Referencias	70
6.4. Estudio 4. <i>Efectos del entrenamiento cardiovagal en la respuesta autonómica en personas con sobrepeso</i>	
6.4.1. Introducción	75
6.4.2. Material y método	77
6.4.3. Resultados	80
6.4.5. Discusión	82
6.4.5. Conclusión	83
6.4.6. Referencias	84
6.5. Estudio 5. <i>Effect of Autonomic Responses After Isometric Training at Different Intensities on Obese</i>	
6.5.1. Introducción	87

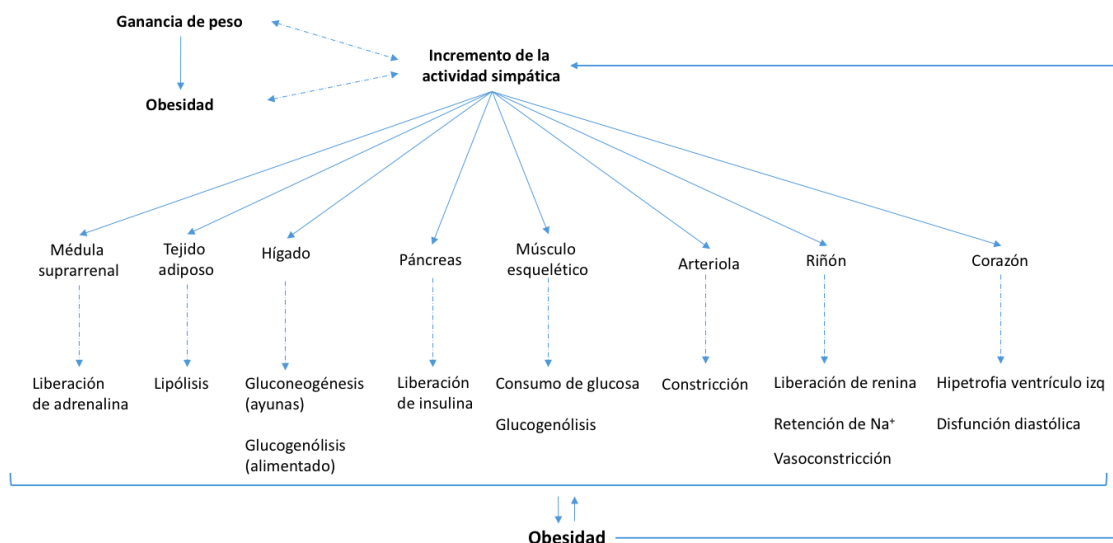
6.5.2. Material y método	90
6.5.3. Resultados	92
6.5.4. Discusión	96
6.5.5. Conclusión	99
6.5.6. Referencias	100
<b>7. Conclusiones generales</b>	105
<b>8. Aplicaciones prácticas</b>	106
<b>9. Limitaciones</b>	107
<b>10. Futuras líneas de investigación</b>	109
<b>11. ANEXO 1. Publicaciones científicas derivadas de la tesis doctoral</b>	
11.1 Artículo 1: <i>Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad.</i>	113
11.2 Artículo 2: <i>Autonomic function and its relationship with central obesity and hemodynamics variables in obese and overweight adults</i>	121
11.3 Artículo 3: <i>Is Active Lifestyle Related to Autonomic Nervous System Function and Lipid Profile in People with Overweight? A Study Pilot People</i>	130
11.4 Artículo 4: <i>Efectos del entrenamiento cardiovagal en la respuesta autonómica en personas con sobrepeso</i>	141
11.5 Artículo 5: <i>Effect of Autonomic Responses After Isometric Training at Different Intensities on Obese</i>	146

# 1. Introducción

## 1.1 Antecedentes

Los profundos cambios del estilo de vida de la población mundial vinculados a la industrialización de las sociedades contemporáneas han desencadenado un aumento progresivo en los niveles de obesidad que conducen a niveles vertiginosos de diabetes tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares, así como algunos tipos de cáncer (De Lorenzo et al. 2019). La extensión de la esperanza de vida se ha estancado en muchos países desarrollados (Vaupel 2010), y el costo del tratamiento de estas enfermedades está colocando una enorme carga en los sistemas de salud a nivel mundial (Herman et al. 2016). Al ser la enfermedad cardiovascular (ECV) como la principal causa de muerte en todo el mundo (Heron and Anderson 2016), es esencial comprender cómo la obesidad tiene complicaciones vasculares asociadas de tal manera que se transforma como uno de los principales factores de riesgo asociados con las ECV (Csige et al. 2018).

En todo el mundo, casi 2 mil millones de adultos tienen sobrepeso (39%) y 650 millones son obesos (13%) (OMS, 2021). Dentro de esa población, la estadística infantil y juvenil alcanza los 41 millones de niños menores de 5 años los cuales están clasificados como obesos y 340 millones de adolescentes son obesos. Si bien existen algunas condiciones genéticas, las causas más comunes a la obesidad son ambientales e incluyen dietas altas en calorías y poca actividad física (Lin and Li 2021).



**Figura 1.** Posibles vínculos entre el aumento de peso, la activación del sistema nervioso simpático, la función de órganos terminales y el desarrollo de enfermedades, adaptación propia (Lambert et al. 2019).

## 1.2 Obesidad y Función autonómica

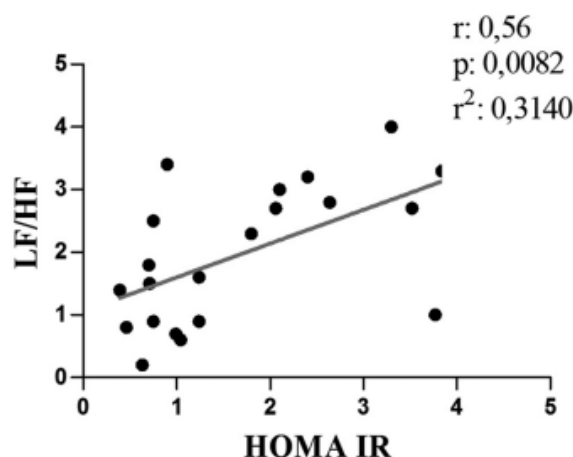
La obesidad se caracteriza por ser una enfermedad crónica de origen multifactorial, definida por un aumento del tejido adiposo el que se vincula a un proceso inflamatorio leve, y a una condición elevada de estrés oxidativo basal (Izaola et al. 2015; Suárez Carmona et al. 2017). Como resultado de la combinación de ambas modificaciones, el paciente obeso tendría mayor riesgo de padecer disfunción endotelial siendo meramente la obesidad definida como una acumulación de tejido graso o un desorden alimenticio (Kariagina et al. 2004).

En este sentido, el incremento de tejido adiposo se asocia a una mayor liberación de adipocitoquinas entre las que se encuentran la leptina, factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), interleuquinas y adiponectina, que pueden mediar muchos de los cambios metabólicos en esta población (Izaola et al. 2015). En esta línea, la obesidad ha sido asociada con alteraciones en la función del sistema nervioso autónomo (SNA), debido a una alteración del balance autonómico sobre el nódulo sinusal (Vanderlei et al. 2010). En este escenario, un incremento del tejido adiposo se ha relacionado con una mayor

descarga simpática en condiciones de reposo (Schlaich et al. 2015), además de tener una menor actividad vagal vinculada a una disminución de la sensibilidad barorrefleja (Farah et al. 2013; Skrapari et al. 2007).

Adicionalmente, se ha descrito que en la población obesa existe una fuerte asociación con la resistencia a la insulina (RI), donde se ha evidenciado un estado de hiperinsulinemia, generando una alteración en el balance autonómico del corazón, como se observa en la figura 2 (Windham et al. 2012; Straznicky et al. 2014), estableciendo así una disminución de la sensibilidad del nódulo sinusal a las influencias del SNA (Saxton et al. 2019).

Los mecanismos exactos que vinculan la obesidad y la activación del sistema nervioso simpático siguen siendo inespecíficos. Investigadores han propuesto diversas teorías para vincular tal fenómeno, no obstante, la evidencia científica no es categórica en describir tales mecanismos.



**Figura 2.** Correlación entre los parámetros espectrales de la VFC y el HOMA en personas con obesidad (Espinoza-Salinas et al. 2015)

### 1.3. Entrenamiento cardiovascular

Dentro de las estrategias de intervención para el manejo de esta condición, se encuentra el tratamiento no farmacológico, orientado al control de los hábitos alimentarios y el ejercicio físico para generar la pérdida de peso (Burgos et al. 2017; Straznicky et al. 2010). Estas intervenciones están asociadas con la inhibición simpática, no obstante, la evidencia preliminar es alentadora, pero aún no se ha determinado si inhibir la hiperactividad simpática dirigida al plano terapéutico podría



ayudar a prevenir la obesidad y atenuar sus efectos adversos (Schlaich et al. 2015; Sharma et al. 2001). Además, en el escenario actual de investigación, se hace imprescindible comprender el mecanismo que gatilla la descarga simpática en esta población. Por lo tanto, cobra importancia estudiar el fenómeno de la actividad autonómica y el efecto de un programa de entrenamiento cardiovascular.

#### **1.4. Estructura de la Tesis**

Esta Tesis doctoral está compuesta por un compendio de publicaciones cuyo eje central es el análisis del comportamiento de la actividad autonómica y el efecto de un programa de entrenamiento cardiovascular en personas con obesidad.

Tras la introducción, se describen los objetivos de la Tesis, así como las publicaciones dentro del compendio de artículos en las que se abordan tales objetivos.

A continuación, se desarrolla el marco teórico en el que se sustentan las publicaciones realizadas. Este se desarrolla en tres capítulos, en el que se describe el comportamiento de la actividad autonómica; la respuesta autonómica, inflamatoria y su vínculo con la obesidad. Y por último el efecto de un programa de entrenamiento cardiovascular.

Posteriormente se desarrolla la parte empírica de la Tesis doctoral. En esta se incluyen dos artículos publicados en revistas del Journal Citation Reports y tres artículos publicados en revistas indexadas en SCOPUS.

Por último, se ofrecen las conclusiones generales de la Tesis doctoral, así como aplicaciones prácticas, limitaciones y futuras líneas de investigación.

## 1.5. Referencias

- Alvarez, G. E., Beske, S. D., Ballard, T. P., & Davy, K. P. (2002). Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*, *106*(20), 2533–2536.
- Burgos, C., Henríquez-Olguín, C., Ramírez-Campillo, R., Matsudo, S. M., & Cerda-Kohler, H. (2017). ¿Puede el ejercicio físico per se disminuir el peso corporal en sujetos con sobrepeso/obesidad? In *Revista médica de Chile* (Vol. 145, Issue 6, pp. 765–774). <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000600765>
- Csige, Imre, Dóra Ujvárosy, Zoltán Szabó, István Lőrincz, György Paragh, Mariann Harangi, and Sándor Somodi. 2018. “The Impact of Obesity on the Cardiovascular System.” *Journal of Diabetes Research* 2018 (November): 3407306.
- De Lorenzo, A., Gratteri, S., Gualtieri, P., Cammarano, A., Bertucci, P., & Di Renzo, L. (2019). Why primary obesity is a disease? *Journal of Translational Medicine*, *17*(1), 169.
- Espinoza-Salinas, A., Zafra-Santos, E., Martens, G. P.-V., Cofré-Bolados, C., Lemus-Zúñiga, J., & Sánchez-Aguilera, P. (2015). Análisis de variabilidad del ritmo cardiaco y su relación con la sensibilidad insulínica en pacientes obesos y con sobrepeso. In *Revista médica de Chile* (Vol. 143, Issue 9, pp. 1129–1135). <https://doi.org/10.4067/s0034-98872015000900005>
- Lambert, Gavin W., Markus P. Schlaich, Nina Eikelis, and Elisabeth A. Lambert. 2019. “Sympathetic Activity in Obesity: A Brief Review of Methods and Supportive Data.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1454 (1): 56–67.
- Lin, Xihua, and Hong Li. 2021. “Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics.” *Frontiers in Endocrinology*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>.
- Farah, B. Q., Prado, W. L. do, Tenório, T. R. dos S., & Ritti-Dias, R. M. (2013). Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. *Einstein*, *11*(3), 285–290.
- Heron, M., & Anderson, R. N. (2016). Changes in the Leading Cause of Death: Recent Patterns in Heart Disease and Cancer Mortality. *NCHS Data Brief*, *254*, 1–8.
- Herman, William H., Rita R. Kalyani, Deborah J. Wexler, David R. Matthews, and Silvio E. Inzucchi. 2016. “Response to Comment on American Diabetes Association. Approaches to Glycemic Treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S52-S59.” *Diabetes Care*.
- Izaola, O., de Luis, D., Sajoux, I., Domingo, J. C., & Vidal, M. (2015). [Inflammation and obesity (lipoinflammation)]. *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*, *31*(6), 2352–2358.
- Kariagina, A., Romanenko, D., Ren, S.-G., & Chesnokova, V. (2004). Hypothalamic-Pituitary Cytokine Network. In *Endocrinology* (Vol. 145, Issue 1, pp. 104–112). <https://doi.org/10.1210/en.2003-0669>

- Obesidad y sobrepeso.* (Organización Mundial de la Salud). Retrieved April 16, 2022, from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Saxton, S. N., Withers, S. B., & Heagerty, A. M. (2019). Emerging Roles of Sympathetic Nerves and Inflammation in Perivascular Adipose Tissue. *Cardiovascular Drugs and Therapy / Sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*, 33(2), 245–259.
- Schlaich, M., Straznicky, N., Lambert, E., & Lambert, G. (2015). Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 3(2), 148–157.
- Sekine, M., Izumi, I., Yamagami, T., & Kagamimori, S. (2001). Obesity and cardiac autonomic nerve activity in healthy children: Results of the toyama birth cohort study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 6(3), 149–153.
- Sharma, A. M., Pischon, T., Hardt, S., Kunz, I., & Luft, F. C. (2001). Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*, 37(2), 250–254.
- Skrapari, I., Tentolouris, N., Perrea, D., Bakoyiannis, C., Papazafiropoulou, A., & Katsilambros, N. (2007). Baroreflex sensitivity in obesity: relationship with cardiac autonomic nervous system activity. *Obesity*, 15(7), 1685–1693.
- Straznicky, N. E., Grima, M. T., Sari, C. I., Eikelis, N., Lambert, G. W., Nestel, P. J., Karapanagiotidis, S., Wong, C., Richards, K., Marusic, P., Dixon, J. B., Schlaich, M. P., & Lambert, E. A. (2014). A randomized controlled trial of the effects of pioglitazone treatment on sympathetic nervous system activity and cardiovascular function in obese subjects with metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(9), E1701–E1707.
- Straznicky, N. E., Lambert, E. A., Nestel, P. J., McGrane, M. T., Dawood, T., Schlaich, M. P., Masuo, K., Eikelis, N., de Courten, B., Mariani, J. A., Esler, M. D., Socratous, F., Chopra, R., Sari, C. I., Paul, E., & Lambert, G. W. (2010). Sympathetic Neural Adaptation to Hypocaloric Diet With or Without Exercise Training in Obese Metabolic Syndrome Subjects. In *Diabetes* (Vol. 59, Issue 1, pp. 71–79). <https://doi.org/10.2337/db09-0934>
- Suárez Carmona, W., Sánchez Oliver, A., & González Jurado, J. (2017). Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Revista Chilena de Nutricion: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Nutricion, Bromatologia Y Toxicologia*, 44(3), 226–233.
- Vanderlei, L. C. M., Pastre, C. M., Júnior, I. F. F., & de Godoy, M. F. (2010). Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca em crianças obesas e eutróficas. In *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Vol. 95, Issue 1, pp. 35–40). <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2010005000082>
- Vaupel, J. W. (2010). Biodemography of human ageing. In *Nature* (Vol. 464, Issue 7288, pp. 536–542). <https://doi.org/10.1038/nature08984>
- Windham, B. G., Fumagalli, S., Ble, A., Sollers, J. J., Thayer, J. F., Najjar, S. S., Griswold, M. E., & Ferrucci, L. (2012). The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *Journal of Obesity*, 2012, 149516.

## 2. Objetivos

### **Objetivo general:**

1. Analizar el comportamiento de la actividad autonómica y el efecto de un programa de entrenamiento cardiovascular en personas con obesidad.

### **Objetivos específicos:**

1. Analizar los mecanismos fisiopatológicos que explican la alteración del balance autonómico en personas con obesidad. En artículo 1: *“Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad”* y artículo 2: *“Autonomic function and its relationship with central obesity and hemodynamics variables in obese and overweight adults”*
2. Describir la relación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con indicadores bioquímicos de la enfermedad metabólica en personas con obesidad. En artículo 3 *“Is active lifestyle related to autonomic nervous system function and lipid profile in people with overweight? A study Pilot”*.
3. Caracterizar el efecto de un programa de entrenamiento cardiovascular y de un entrenamiento de fuerza isométrica sobre el balance autonómico en personas con obesidad. En artículo 4 *“Efectos del entrenamiento cardiovascular en la respuesta autonómica en personas con sobrepeso”* y artículo 5 *“Effect of autonomic responses after isometric training at different intensities on obese people”*

# MARCO TEÓRICO

## 4. Comportamiento de la actividad autonómica

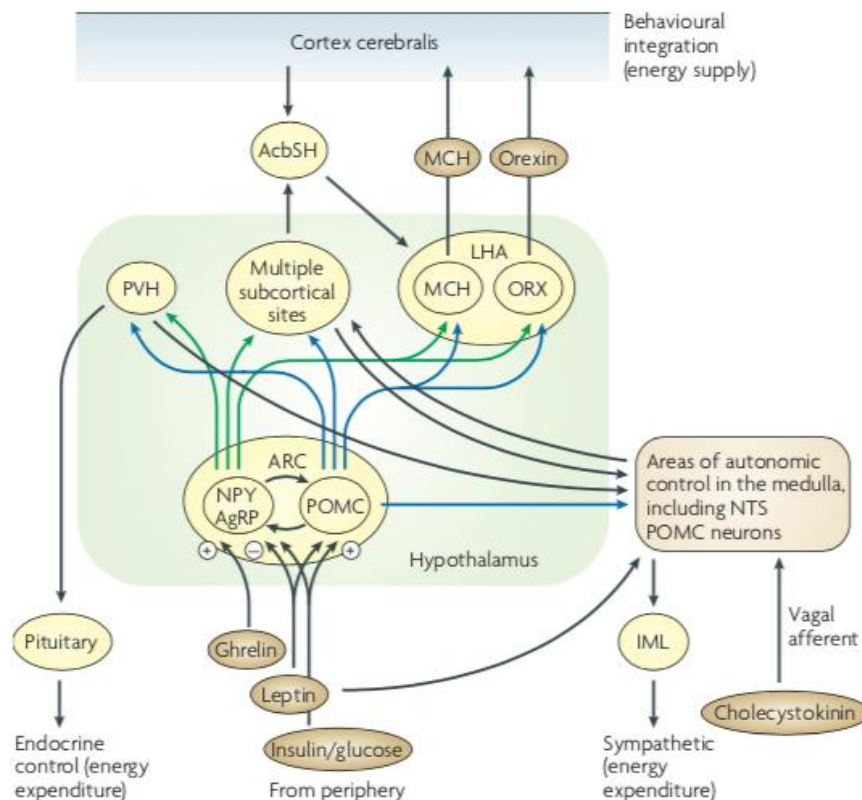
### 3.1. Estructura y función del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo (SNA) o también llamado neurovegetativo es un componente importante del sistema nervioso formado por un conjunto de redes y vías neuronales que controlan la función de los diferentes sistemas viscerales del organismo (Berne et al. 2010). En conjunto con el sistema endocrino tiene la función de mantener y controlar la homeostasis del organismo y efectuar las respuestas de adaptación frente a los cambios del medio ambiente externo e interno (Kazakou et al. 2022). El SNA, se encuentra integrado por tres vías eferentes: simpático, parasimpático y entérico, los cuales inervan al músculo cardíaco; músculo liso y a las glándulas endocrinas y exocrinas (Jamali et al. 2017).

El sistema nervioso simpático (SNS) presenta una comunicación entre la neurona pre y postsináptica mediante la liberación de acetilcolina, y entre la neurona postsináptica y el órgano efector mediante la liberación de noradrenalina. Los ganglios paravertebrales situados a ambos lados de la columna toracolumbar forman el llamado tronco simpático (Scott-Solomon et al. 2021). El SNS está implicado en actividades que requieren gasto energético, además de reaccionar frente a situaciones de estrés. Una activación masiva del sistema simpático produce un conjunto de reacciones definidas como respuesta de alarma (lucha o huida), los fenómenos viscerales más evidentes de esta activación masiva son: dilatación pupilar, piloerección, sudoración, aumento de la frecuencia cardiaca, broncodilatación, hiperglucemia e inhibición de la función digestiva, urinaria y genital (Cardinali 2018).

El sistema nervioso parasimpático (SNP) presenta una comunicación entre la neurona pre y postsináptica mediante la liberación de acetilcolina, al igual que entre la neurona postsináptica. Este sistema se encuentra relacionado con funciones protectoras y de conservación, que favorecen el buen funcionamiento de los diferentes órganos viscerales, manteniendo al organismo en situaciones normales y luego de haber pasado la situación de estrés, es antagónico al simpático (Berne et al.

2010).



**Figura 3.** El sistema de la melanocortina (MC) y su implicación en la regulación de la homeostasis energética corporal regulado por el sistema nervioso simpático (Wikberg and Mutulis 2008)

### 3.2. Disfunción autonómica

La disfunción autonómica (DA) está presente en muchas enfermedades como la HTA, la diabetes y la insuficiencia cardíaca, y la magnitud de esta disfunción está ampliamente relacionada a la morbilidad y mortalidad en estos trastornos (Joyner 2016).

La DA se define como un alteración sintomática del SNA, la que implica una respuesta derivada de una mayor o menor actividad simpática o parasimpática. Puede ser clasificada frente a dos mecanismos: intrínseco o extrínseco. La DA intrínseca surge de enfermedades que afectan directamente a los nervios autónomos, como la diabetes mellitus, la que se asocia con el desarrollo de neuropatía periférica y autonómica. La DA extrínseca refleja los cambios en la función autonómica que son secundariamente

inducidos por enfermedades cardíacas o de otro tipo (Goldberger et al. 2019).

Las enfermedades cardíacas, como el infarto de miocardio, también pueden alterar principalmente los nervios autónomos (Goldberger et al. 2019). Otra posible clasificación fisiopatológica de las DA se basa en su carácter primario o secundario, explicado en el siguiente párrafo.

Además, es necesario considerar si las manifestaciones se deben predominantemente a una disfunción simpática, parasimpática o mixta (Cardinali 2018). En esta línea, las disfunciones autonómicas primarias se asocian a trastornos autonómicos puros, atrofia multisistémica, enfermedad de parkinson y enfermedades neuropáticas. Las secundarias se vinculan a enfermedad autoinmune, trastornos metabólicos, desórdenes hereditarios y a enfermedades generales como: diabetes, alcoholismo, falla renal, neoplasias y disautonomías de envejecimiento (Cardinali 2018).

Para describir las principales manifestaciones clínicas de la DA es necesario cubrir cada sector autonómico para observar las respuestas asociadas: i) gastrointestinal: disfagia, regurgitación, gastroparesia, vómitos, constipación y episodios de diarrea; ii) genitourinario: disfunción vesical, retención urinaria, incontinencia e impotencia; iii) SNC: ansiedad, insomnio, fatiga y vértigo; y iv) cardiovascular: taquicardia al reposo, hipotensión ortostática, hipertensión arterial, arritmias y síncope (Sandroni 2012).

### **3.3. Métodos de evaluación del balance autonómico**

Las pruebas autonómicas consisten en estímulos físicos o acciones que provocan cambios en la actividad simpática y parasimpática, principalmente reflejada como alteraciones en la Presión Arterial (PA) y la Frecuencia Cardíaca (FC) (Nahm and Freeman). Los test más utilizados son:

i) Maniobra de Valsalva: es un desafío autonómico con múltiples fases de respuesta que influye, en diferentes grados, flujo de salida tanto simpático como parasimpático. A pesar de consistir una tarea somatomotora relativamente simple, a saber, exhalar contra una resistencia a una presión predeterminada (30-40 mmHg) durante un período definido (15-20s) (Illigens and Gibbons 2019).

ii) Fuerza de prensión manual: que también implica aumentos de la actividad simpática, es otra prueba autonómica común. Las tareas de descarga de barorreceptores incluyen la presión negativa de la parte inferior del cuerpo, que requiere un traje especializado, o la más sencilla de implementar, la maniobra de Müller, que es la inversa de la maniobra de Valsalva, que consiste en una maniobra negativa, presión en el pecho y los pulmones después de una espiración forzada seguida de una inspiración con la boca y la nariz cerradas (Vosseler et al. 2021).

iii) Presión de frío: es una prueba autonómica pasiva que tiene la ventaja de ser un estímulo constante en todos los sujetos, aunque el componente del dolor puede confundir la manipulación de la PA (Elias and Ajayi 2019).

iv) Prueba de ortostatismo: La prueba de mesa inclinada con la cabeza hacia arriba es una prueba de provocación diseñada para simular el estrés ortostático y los cambios de fluidos gravitacionales. Se utiliza clásicamente para diagnosticar el síncope mediado neuralmente (reflejo). La prueba de inclinación también se puede utilizar para ayudar en el diagnóstico de otros trastornos de intolerancia ortostática, incluido el síndrome de taquicardia postural y la hipotensión ortostática (Illigens and Gibbons 2019).

Los cambios en la función autonómica cardíaca se pueden rastrear mediante varias técnicas. La medida más simple del estado autonómico cardíaco es la FC en reposo. Una mayor disfunción autonómica se asocia con el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo con el tiempo. Una medida más robusta de la función autonómica es la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), medida mediante el monitoreo continuo de la FC (Illigens and Gibbons 2019).

v) Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC): definida como la variación de latido a latido, desde un punto de vista temporal, expresando diferencias de los intervalos RR consecutivos de los complejos QRS de un electrocardiograma. La VFC proporciona información cuantitativa de la modulación vagal cardíaca y de la influencia simpática (Espinoza-Salinas et al. 2015). El análisis del método espectral se basa en transformadas rápidas de Fourier (FFT). Analizamos los componentes del dominio de la frecuencia, como alta frecuencia (HF), rango de 0,15 a 0,4 Hertz (Hz), y baja frecuencia (LF), rango



de 0,04 a 0,15 Hertz (Task Force, 1996). El componente LF refleja una modulación simpática, mientras que el HF componente de la modulación vagal y la relación LF/HF son una indirecta índice del equilibrio vagal-simpático (Klabunde 2011). Todo el dominio de la frecuencia los parámetros se expresan en unidades normalizadas (nu). Asimismo, analizamos los componentes en el dominio del tiempo como SDNN (desviación estándar para todos los intervalos R-R), que describe variaciones cortas o largas en el R-R intervalos, NN50 (número de intervalos adyacentes que varían en más de 50 ms, expresado en %), que es una variable derivada de la diferencia en los intervalos R-R, y RMSSD (cuadrado de la raíz media de la unión de los intervalos R-R adyacentes), que proporciona un indicador del control cardíaco errante (Shaffer and Ginsberg 2017)

### 3.4. Referencias

- Berne, R. M., Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2010). *Berne and Levy Physiology*. Mosby.
- Cardinali, D. P. (2018). *Autonomic Nervous System: Basic and Clinical Aspects*.
- Elias, S. O., & Ajayi, R. E. (2019). Effect of sympathetic autonomic stress from the cold pressor test on left ventricular function in young healthy adults. *Physiological Reports*, 7(2), e13985.
- Espinoza-Salinas, A., Zafra-Santos, E., Martens, G. P.-V., Cofré-Bolados, C., Lemus-Zúñiga, J., & Sánchez-Aguilera, P. (2015). Análisis de variabilidad del ritmo cardíaco y su relación con la sensibilidad insulínica en pacientes obesos y con sobrepeso. In *Revista médica de Chile* (Vol. 143, Issue 9, pp. 1129–1135). <https://doi.org/10.4067/s0034-98872015000900005>
- Goldberger, J. J., Arora, R., Buckley, U., & Shivkumar, K. (2019). Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(10), 1189–1206.
- Guarino, D., Nannipieri, M., Iervasi, G., Taddei, S., & Bruno, R. M. (2017). The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Frontiers in Physiology*, 8, 665.
- 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. (1996). *European Heart Journal*, 17(3), 354–381.
- Illigens, B. M. W., & Gibbons, C. H. (2019). Autonomic testing, methods and techniques. *Handbook of Clinical Neurology*, 160, 419–433.

- Jamali, H. K., Waqar, F., & Gerson, M. C. (2017). Cardiac autonomic innervation. In *Journal of Nuclear Cardiology* (Vol. 24, Issue 5, pp. 1558–1570). <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0725-7>
- Joyner, M. J. (2016). Preclinical and clinical evaluation of autonomic function in humans. *The Journal of Physiology*, 594(14), 4009–4013.
- Kazakou, P., Nicolaides, N. C., & Chrousos, G. P. (2022). Basic Concepts and Hormonal Regulators of the Stress System. *Hormone Research in Paediatrics*. <https://doi.org/10.1159/000523975>
- Klabunde, R. (2011). *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Nahm, F. K., & Freeman, R. (n.d.). Autonomic Nervous System Testing. In *The Clinical Neurophysiology Primer* (pp. 447–460). [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-271-7\\_24](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-271-7_24)
- Sandroni, P. (2012). Clinical Evaluation of Autonomic Disorders. In *Primer on the Autonomic Nervous System* (pp. 377–382). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386525-0.00078-0>
- Scott-Solomon, E., Boehm, E., & Kuruvilla, R. (2021). The sympathetic nervous system in development and disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 22(11), 685–702.
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5, 258.
- Vosseler, A., Zhao, D., Hummel, J., Gholamrezaei, A., Hudak, S., Kantartzis, K., Peter, A., Birkenfeld, A. L., Häring, H.-U., Wagner, R., Preißl, H., Kullmann, S., & Heni, M. (2021). Slow deep breathing modulates cardiac vagal activity but does not affect peripheral glucose metabolism in healthy men. *Scientific Reports*, 11(1), 20306.
- Wikberg, Jarl E. S., and Felikss Mutulis. 2008. “Targeting Melanocortin Receptors: An Approach to Treat Weight Disorders and Sexual Dysfunction.” *Nature Reviews. Drug Discovery* 7 (4): 307–23.

## 4. Respuesta autonómica, inflamatoria y su vínculo con la obesidad

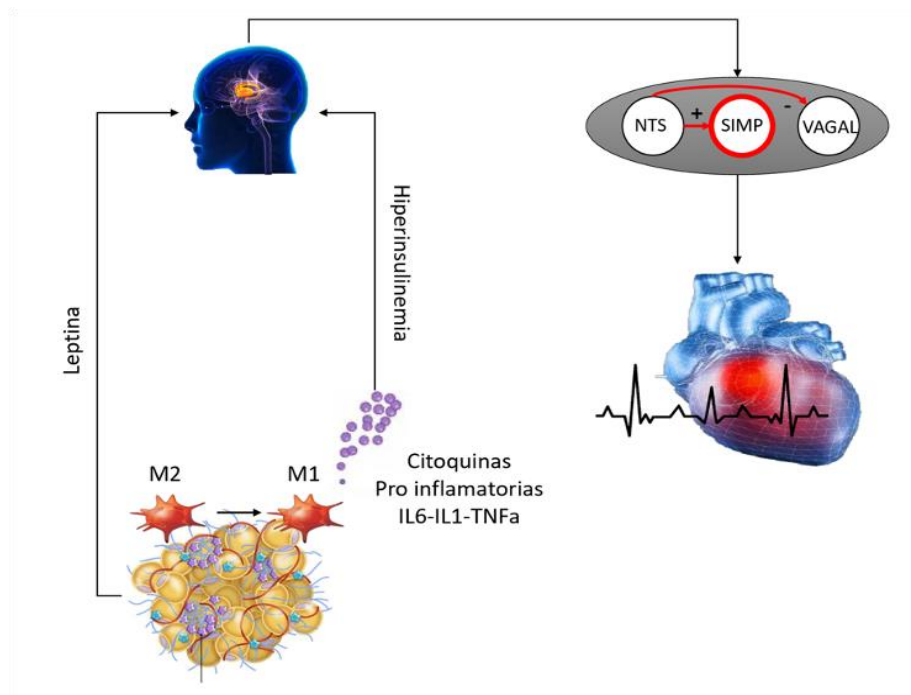
### 4.1. Obesidad y función autonómica

La obesidad está alcanzando proporciones epidémicas a nivel mundial y representa una causa importante de comorbilidades, relacionadas con enfermedades cardiovasculares, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y DM2, HTA e insuficiencia renal (Thorp and Schlaich 2015). El SNA cumple un rol importante en la regulación integrada de la ingesta de alimentos, lo que implica señales de saciedad y gasto de energía: por lo tanto, la desregulación del SNA podría favorecer el aumento de peso corporal (Saxton et al. 2019). Por el contrario, la obesidad podría desencadenar alteraciones en la regulación simpática de la función cardiovascular, favoreciendo así el desarrollo de complicaciones (Schlaich et al. 2015). En esta línea, la disfunción del SNA tiene una relación bidireccional con la obesidad. Por lo tanto, las alteraciones del SNA podrían estar involucradas en la patogenia de la obesidad, actuando sobre diferentes vías (Martin-Rodriguez et al. 2015). El fenómeno se podría explicar debido al incremento de tejido adiposo, el que se asocia a una mayor liberación de adipocitoquinas entre las que se encuentran la leptina, factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), interleuquinas y adiponectina, que pueden mediar muchos de los cambios metabólicos en esta población.

En este sentido, la obesidad ha sido asociada con alteraciones en la función del SNA, debido a una alteración del balance autonómico sobre el nódulo sinusal (Kalil and Haynes 2012; Guarino et al. 2017). En este escenario, un incremento del tejido adiposo se ha relacionado con una mayor descarga simpática en condiciones de reposo, además de tener una menor actividad vagal vinculada a una disminución de la sensibilidad barorrefleja (Schlaich et al. 2015; Skrapari et al. 2007). Adicionalmente, se ha descrito que en la población obesa existe una fuerte asociación con la resistencia a la insulina (RI), donde se ha evidenciado un estado de hiperinsulinemia e hiperleptinemia, generando una alteración en el balance autonómico del corazón (Espinoza-Salinas et al. 2015), estableciendo así una disminución de la sensibilidad del nódulo sinusal a las influencias del SNA (Straznicky et al. 2014; Windham et al. 2012).

En esta línea, los mecanismos neurales que han estado involucrados en la

etiopatología de la obesidad y la IR, podrían ser explicados parcialmente por el desequilibrio simpatovagal, debido a que una elevada actividad simpática juega un papel fundamental en esta compleja relación (Russo et al. 2021). A lo anterior, se agrega el sedentarismo, una dieta desbalanceada y la predisposición genética son factores importantes que subyacen a la obesidad, sin embargo, la evidencia científica también indica el importante papel del SNS en el desarrollo y la progresión de dicha condición (Strüven et al. 2021; Miller et al. 2020). Sumado a lo anterior, el SNS también participa en los mecanismos de lipólisis mediante las fibras simpáticas que inervan el tejido adiposo y la vasoconstricción de las arteriolas periféricas, lo que se ha asociado con un deterioro de la captación de glucosa por el músculo esquelético (Saxton et al. 2019).



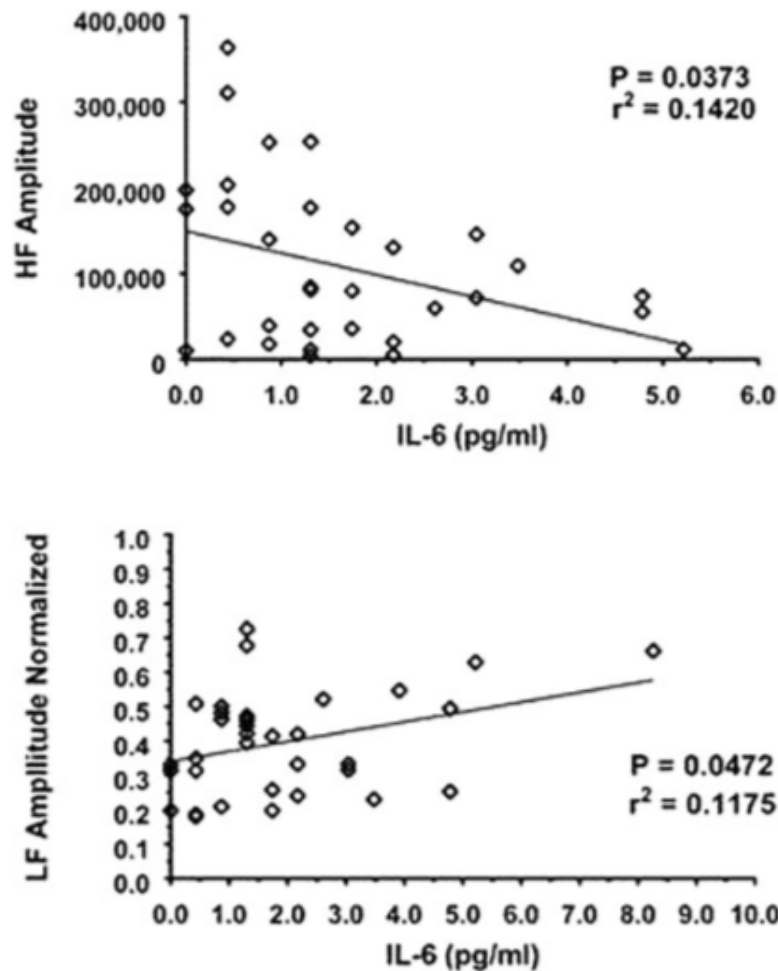
**Figura 4.** Esquema de la vías de estímulo sobre el hipotálamo y el efecto de la activación simpática cardiovascular (elaboración propia)

## 4.2. Obesidad y respuesta inflamatoria

El sobrepeso y la obesidad se relacionan con un remodelado estructural y funcional del tejido adiposo, que desencadena una reacción inflamatoria por un fenómeno agudo reincidente y no resuelto con premura (Lumeng et al. 2008), activando un estado inflamatorio crónico leve conocido en la actualidad como lipoinflamación (Izaola et al. 2015).

Las citocinas implicadas en la modulación de las respuestas fisiológicas a cargo del tejido adiposo se denominan adipocitocinas (Kalil and Haynes 2012). Entre las adipocitocinas más importantes destacan: leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI1), resistina, visfatina y la adiponectina. Además de otras que se producen en el tejido adiposo: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y proteína quimioatrayente de monocito 1 (MCP-1) (Suárez Carmona et al. 2017). En condiciones de obesidad, el excedente energético se acumula inicialmente en el tejido adiposo subcutáneo, generando un crecimiento del mismo mediante mecanismo de hiperplasia; sin embargo, cuando el tejido subcutáneo es incapaz de almacenar el exceso de adiposidad, comienzan a aumentar los depósitos de grasa visceral, estableciendo aumento de la masa grasa mediante mecanismo de hipertrofia, lo anterior induce el incremento de los mediadores inflamatorios a partir del tejido graso, cuya consecuencia es la instauración de un remodelado en estructura y función, promoviendo un proceso inflamatorio. Asimismo, el equilibrio energético positivo genera un cambio en el estado de los macrófagos, reclutando y activando a macrófagos antiinflamatorios a un estado proinflamatorio (Russo and Lumeng 2018). Como resultado de lo anterior, el infiltrado de macrófagos proinflamatorios, responsable de la secreción de citocinas proinflamatorias, podría representar más del 50% de TNF- $\alpha$  desde el tejido adiposo, que juega un papel fundamental en la insulinoresistencia, afectando la sensibilidad de la insulina en los adipocitos a través de inhibidores en la vía de señalización de esta hormona y también se relaciona con la resistencia insulínica periférica, debido a una disminución funcional y estructural de las proteínas sustrato de insulina (IRS) (Heilbronn and Campbell 2008; Wu and Ballantyne 2017), estableciendo un estado de hiperinsulinemia. Se ha tratado de explicar que las señales periféricas transmitidas por la insulina alcanzan el hipotálamo y se relacionan con la activación de la ruta de la proopiomelanocortina (POMC), que a su vez activa los receptores de

melanocortina (MC4). La activación del receptor MC4 modula la activación simpática periférica, presumiblemente por los procesos de señalización directos e indirectos, en esta línea, ya existen datos publicados que han asociado marcadores inflamatorios con una mayor actividad simpática, figura 5. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la activación de la descarga autonómica desde el tronco del encéfalo es dependiente de una ruta metabólica asociada con la IRS-2 y PI3K (Hall et al. 2003), que produce hiperpolarización por un mecanismo ATP-K dependiente desde el núcleo del tracto solitario. Se considera entonces que el aumento de TNF- $\alpha$  circulante produce una falla en la señalización intracelular de las neuronas eferentes simpáticas y parasimpáticas del tronco encefálico, aumentando la descarga simpática cardíaca y renal (Williams and Smith 2006).



**Figura 5.** Correlación entre indicadores de la VFC en reposo con IL-6 (Parish et al. 2016)

### 4.3. Referencias

- Espinoza-Salinas, A., Zafra-Santos, E., Martens, G. P.-V., Cofré-Bolados, C., Lemus-Zúñiga, J., & Sánchez-Aguilera, P. (2015). Análisis de variabilidad del ritmo cardiaco y su relación con la sensibilidad insulínica en pacientes obesos y con sobrepeso. In *Revista médica de Chile* (Vol. 143, Issue 9, pp. 1129–1135). <https://doi.org/10.4067/s0034-98872015000900005>
- Guarino, D., Nannipieri, M., Iervasi, G., Taddei, S., & Bruno, R. M. (2017). The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Frontiers in Physiology*, 8, 665.
- Hall, J. E., Jones, D. W., Kuo, J. J., da Silva, A., Tallam, L. S., & Liu, J. (2003). Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. In *Current Hypertension Reports* (Vol. 5, Issue 5, pp. 386–392). <https://doi.org/10.1007/s11906-003-0084-z>
- Heilbronn, L., & Campbell, L. (2008). Adipose Tissue Macrophages, Low Grade Inflammation and Insulin Resistance in Human Obesity. In *Current Pharmaceutical Design* (Vol. 14, Issue 12, pp. 1225–1230). <https://doi.org/10.2174/138161208784246153>
- Izaola, O., de Luis, D., Sajoux, I., Domingo, J. C., & Vidal, M. (2015). [Inflammation and obesity (lipoinflammation)]. *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*, 31(6), 2352–2358.
- Kalil, G. Z., & Haynes, W. G. (2012). Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 35(1), 4–16.
- Lumeng, C. N., DelProposto, J. B., Westcott, D. J., & Saltiel, A. R. (2008). Phenotypic Switching of Adipose Tissue Macrophages With Obesity Is Generated by Spatiotemporal Differences in Macrophage Subtypes. In *Diabetes* (Vol. 57, Issue 12, pp. 3239–3246). <https://doi.org/10.2337/db08-0872>
- Martin-Rodriguez, E., Guillen-Grima, F., Martí, A., & Brugos-Larumbe, A. (2015). Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. In *Obesity Research & Clinical Practice* (Vol. 9, Issue 5, pp. 435–447). <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.04.003>
- Miller, C. T., Fraser, S. F., Selig, S. E., Rice, T., Grima, M., van den Hoek, D. J., Ika Sari, C., Lambert, G. W., & Dixon, J. B. (2020). Fitness, Strength and Body Composition during Weight Loss in Women with Clinically Severe Obesity: A Randomised Clinical Trial. *Obesity Facts*, 1–15.
- Parish, Roy C., Steven Todman, and Sushil K. Jain. 2016. “Resting Heart Rate Variability, Inflammation, and Insulin Resistance in Overweight and Obese Adolescents.” *Metabolic*
- Russo, B., Menduni, M., Borboni, P., Picconi, F., & Frontoni, S. (2021). Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance—The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 10, p. 5187). <https://doi.org/10.3390/ijms22105187>

- Russo, L., & Lumeng, C. N. (2018). Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. In *Immunology* (Vol. 155, Issue 4, pp. 407–417). <https://doi.org/10.1111/imm.13002>
- Saxton, S. N., Withers, S. B., & Heagerty, A. M. (2019). Emerging Roles of Sympathetic Nerves and Inflammation in Perivascular Adipose Tissue. *Cardiovascular Drugs and Therapy / Sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*, 33(2), 245–259.
- Schlaich, M., Straznicky, N., Lambert, E., & Lambert, G. (2015). Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 3(2), 148–157.
- Skrapari, I., Tentolouris, N., Perrea, D., Bakoyiannis, C., Papazafiropoulou, A., & Katsilambros, N. (2007). Baroreflex sensitivity in obesity: relationship with cardiac autonomic nervous system activity. *Obesity*, 15(7), 1685–1693.
- Straznicky, N. E., Grima, M. T., Sari, C. I., Eikelis, N., Lambert, G. W., Nestel, P. J., Karapanagiotidis, S., Wong, C., Richards, K., Marusic, P., Dixon, J. B., Schlaich, M. P., & Lambert, E. A. (2014). A randomized controlled trial of the effects of pioglitazone treatment on sympathetic nervous system activity and cardiovascular function in obese subjects with metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(9), E1701–E1707.
- Strüven, A., Holzapfel, C., Stremmel, C., & Brunner, S. (2021). Obesity, Nutrition and Heart Rate Variability. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8). <https://doi.org/10.3390/ijms22084215>
- Suárez Carmona, W., Sánchez Oliver, A., & González Jurado, J. (2017). Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Revista Chilena de Nutricion: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Nutricion, Bromatologia Y Toxicologia*, 44(3), 226–233.
- Thorp, A. A., & Schlaich, M. P. (2015). Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 341583.
- Williams, K. W., & Smith, B. N. (2006). Rapid inhibition of neural excitability in the nucleus tractus solitarius by leptin: implications for ingestive behaviour. *The Journal of Physiology*, 573(Pt 2). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.106336>
- Windham, B. G., Fumagalli, S., Ble, A., Sollers, J. J., Thayer, J. F., Najjar, S. S., Griswold, M. E., & Ferrucci, L. (2012). The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *Journal of Obesity*, 2012, 149516.
- Wu, H., & Ballantyne, C. M. (2017). Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 127, Issue 1, pp. 43–54). <https://doi.org/10.1172/jci88880>



## 5. Efecto de un programa de entrenamiento cardiovascular

### 5.1. Ejercicio Físico y el Sistema nervioso autónomico

Dentro de las estrategias de intervención para el manejo del desbalance autonómico en personas con obesidad, se encuentra el control de los hábitos alimentarios y el ejercicio físico con el objetivo de perder peso, debido a que la reducción del peso se asocia con una inhibición de la actividad simpática (Strüven et al. 2021; Lambert et al. 2019; Costa et al. 2019; Straznicky et al. 2005). En esta línea, realizar ejercicio físico de forma regular está asociado con adaptaciones que favorecen la activación vagal y reducen la descarga simpática en reposo (Saxton, Withers, and Heagerty 2019; Straznicky et al. 2014). Esta modificación en el equilibrio del SNA, se ha asociado con una disminución en la respuesta inflamatoria crónica, reduciendo la síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias (Strüven et al. 2021; Besnier et al. 2017; Johnston and Webster 2009).

Adicionalmente, el entrenamiento físico a corto plazo se asocia consistentemente con una reducción en la actividad nerviosa simpática y una mejora en la PA (Neto et al. 2017). En este sentido, los efectos benéficos cardiovasculares de la práctica regular de ejercicio físico están ampliamente reportados por la literatura científica, específicamente la respuesta cardioprotectora (Pescatello et al. 2019; Su et al. 2019; Pazzianotto-Forti et al. 2020). Algunos mecanismos responsables de estos efectos positivos son: la disminución de las demandas metabólicas sobre el miocardio y una mayor estabilidad eléctrica, los cuales están influenciados por el SNS (Alex et al. 2013).

Otro método de entrenamiento es el ejercicios de fuerza de prensión isométrica, considerado como una intervención de bajo costo con una adherencia superior en comparación con otras modalidades de ejercicio (Millar et al. 2008). Este tipo de ejercicio implica una contracción sostenida contra una carga o resistencia fija con un cambio mínimo o nulo en la longitud del grupo muscular involucrado. Diversos metaanálisis han evaluado el efecto del ejercicio de agarre isométrico sobre la PA en reposo y han mostrado reducciones significativas en la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) (Almeida et al. 2021; Loaiza-Betancur and Chulvi-Medrano 2020; Farah et al. 2020). En esta línea, existen experiencias que han reportado modificaciones de la función autonómica, lo que podría explicarse por los niveles de catecolaminas en plasma, los niveles de óxido nítrico y la neuromodulación (Sandercock et al. 2005; Besnier et al. 2017)

## 5.2. El Entrenamiento Cardiovagal

Uno de los métodos de intervención mediante el ejercicio físico es el entrenamiento interválico de alta intensidad (EIAI). Este se ha descrito como una herramienta efectiva para modificar el balance autonómico, aumentando la activación vagal y favoreciendo una retirada de la actividad simpática (Besnier et al. 2019; Raffin et al. 2019; Guiraud et al. 2012). Desde este método de entrenamiento surge una nueva estrategia de ejercicio, conocido como “entrenamiento cardiovagal”, definido como un protocolo de ejercicio basado en los cambios bruscos de intensidad (de baja a alta) (Duarte, Castro, and Araujo 2013). Al comienzo del ejercicio se observa una disminución inmediata del tono vagal, incrementando el gasto cardiaco y FC durante los primeros segundos, posteriormente al finalizar la alta intensidad se produce una sobrecarga de volumen/presión en los cuerpos carotídeos y activación del barorreflejo (White and Raven 2014; Borresen and Lambert 2008). Con un período de entrenamiento de múltiples repeticiones, la reeducación del arco reflejo vuelve a la activación vagal inducida por el ejercicio. Inmediatamente finalizado el protocolo de ejercicio se observa una cinética de la FC con un comportamiento bifásico (Duarte et al. 2013; Espinoza-Salinas et al. 2019), caracterizado por una rápida disminución debido a un incremento de la actividad vagal, y seguido por una segunda fase más prolongada de disminución de la FC por una lenta retirada simpático-adrenal (Espinoza-Salinas et al. 2019).

El EIAI podría generar modificaciones en la respuesta autonómica, mediante cambios en la actividad vagal. Esto podría ser explicado por el efecto de las transiciones de intensidad alta y baja, lo que estaría asociado con un aumento del volumen sanguíneo central, dando como resultado un mayor volumen de eyección. Este mayor volumen de eyección al ser detectado por los barorreceptores arteriales y/o carotídeos, enviaría una señal al sistema nervioso central que produciría una retirada simpática y una activación vagal durante la fase de recuperación (White and Raven 2014).

Existen algunas experiencias reportadas con este método de intervención. Duarte et al., 2013, realizó un estudio de 8 semanas donde aplicó un protocolo 3 veces por semana a 44 participantes quienes realizaron entrenamiento vagal en cicloergómetro (5 repeticiones de 5 segundos a la máxima velocidad sin carga con 55 segundos de descanso). Obtuvo mejoras en el tono vagal después del protocolo aplicado. En la misma

línea, Silva et al., 2019, estudia la respuesta vagal posterior a un protocolo de EIAI, evidenciando mejoras significativas en las variables lineales relacionadas con la respuesta vagal (mayor modulación simpática de HF y menor modulación parasimpática LF) (Silva et al. 2019).

### 5.3. Referencias

- Alex, C., Lindgren, M., Shapiro, P. A., McKinley, P. S., Brondolo, E. N., Myers, M. M., Zhao, Y., & Sloan, R. P. (2013). Aerobic exercise and strength training effects on cardiovascular sympathetic function in healthy adults: a randomized controlled trial. *Psychosomatic Medicine*, 75(4), 375–381.
- Almeida, J. P. A. de S., de Sousa Almeida, J. P. A., Bessa, M., Lopes, L. T. P., Gonçalves, A., Roever, L., & Zanetti, H. R. (2021). Isometric handgrip exercise training reduces resting systolic blood pressure but does not interfere with diastolic blood pressure and heart rate variability in hypertensive subjects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. In *Hypertension Research* (Vol. 44, Issue 9, pp. 1205–1212). <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00681-7>
- Besnier, F., Labrunée, M., Pathak, A., Pavy-Le Traon, A., Galès, C., Sénard, J.-M., & Guiraud, T. (2017). Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 60(1), 27–35.
- Besnier, F., Labrunée, M., Richard, L., Faggianelli, F., Kerros, H., Soukarié, L., Bousquet, M., Garcia, J.-L., Pathak, A., Gales, C., Guiraud, T., & Sénard, J. M. (2019). Short-term effects of a 3-week interval training program on heart rate variability in chronic heart failure. A randomised controlled trial. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 62(5), 321–328.
- Costa, J., Moreira, A., Moreira, P., Delgado, L., & Silva, D. (2019). Effects of weight changes in the autonomic nervous system: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 38(1), 110–126.
- Duarte, C., Castro, C., & Araujo, C. (2013). Treinamento para disfunção vagal cardíaca com repetições da transição repouso-exercício. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, 18(06). <https://doi.org/10.12820/rbafs.v.18n6p688>
- Espinoza-Salinas, A., González-Jurado, J., Burdiles-Alvarez, A., Arenas-Sanchez, G., & Bobadilla, M. (2019). Efectos del entrenamiento cardiovagal en la respuesta autonómica en personas con sobrepeso (Effects of cardiovagal training on autonomic response in overweight people). *Retos Digital*, 38, 118–122.
- Farah, B. Q., Christofaro, D. G. D., Correia, M. A., Oliveira, C. B., Parmenter, B. J., & Ritti-Dias, R. M. (2020). Effects of isometric handgrip training on cardiac autonomic profile: A systematic review and meta-analysis study. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 40(3), 141–147.

- Guiraud, T., Nigam, A., Gremeaux, V., Meyer, P., Juneau, M., & Bosquet, L. (2012). High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Medicine*, *42*(7), 587–605.
- Johnston, G. R., & Webster, N. R. (2009). Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. *British Journal of Anaesthesia*, *102*(4), 453–462.
- Lambert, G. W., Schlaich, M. P., Eikelis, N., & Lambert, E. A. (2019). Sympathetic activity in obesity: a brief review of methods and supportive data. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1454*(1), 56–67.
- Loaiza-Betancur, A. F., & Chulvi-Medrano, I. (2020). Is Low-Intensity Isometric Handgrip Exercise an Efficient Alternative in Lifestyle Blood Pressure Management? A Systematic Review. *Sports Health*, *12*(5), 470–477.
- Millar, P. J., Bray, S. R., MacDonald, M. J., & McCartney, N. (2008). The Hypotensive Effects of Isometric Handgrip Training Using an Inexpensive Spring Handgrip Training Device. In *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* (Vol. 28, Issue 3, pp. 203–207). <https://doi.org/10.1097/01.hcr.0000320073.66223.a7>
- Neto, O. B., de Sordi, C. C., da Mota, G. R., Marocolo, M., Chrighuer, R. S., & da Silva, V. J. D. (2017). Exercise training improves hypertension-induced autonomic dysfunction without influencing properties of peripheral cardiac vagus nerve. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, *208*, 66–72.
- Pazzianotto-Forti, E. M., Moreno, M. A., Plater, E., Baruki, S. B. S., Rasera-Junior, I., & Reid, W. D. (2020). Impact of Physical Training Programs on Physical Fitness in People With Class II and III Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Physical Therapy*, *100*(6). <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa045>
- Pescatello, L. S., Buchner, D. M., Jakicic, J. M., Powell, K. E., Kraus, W. E., Bloodgood, B., Campbell, W. W., Dietz, S., Di Pietro, L., George, S. M., Macko, R. F., McTiernan, A., Pate, R. R., Piercy, K. L., & 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE\*. (2019). Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension: A Systematic Review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *51*(6), 1314–1323.
- Raffin, J., Barthélémy, J.-C., Dupré, C., Pichot, V., Berger, M., Féasson, L., Busso, T., Da Costa, A., Colvez, A., Montuy-Coquard, C., Bouvier, R., Bongue, B., Roche, F., & Hupin, D. (2019). Exercise Frequency Determines Heart Rate Variability Gains in Older People: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Sports Medicine*, *49*(5), 719–729.
- Sandercock, G. R. H., Bromley, P. D., & Brodie, D. A. (2005). Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *37*(3), 433–439.
- Saxton, S. N., Withers, S. B., & Heagerty, A. M. (2019). Emerging Roles of Sympathetic Nerves and Inflammation in Perivascular Adipose Tissue. *Cardiovascular Drugs and Therapy / Sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*, *33*(2), 245–259.

- Silva, L. R. B., Gentil, P. R. V., Beltrame, T., Basso Filho, M. A., Alves, F. M., Silva, M. S., Pedrino, G. R., Ramirez-Campillo, R., Coswig, V., & Rebelo, A. C. S. (2019). Exponential model for analysis of heart rate responses and autonomic cardiac modulation during different intensities of physical exercise. *Royal Society Open Science*, 6(10), 190639.
- Straznicky, N. E., Grima, M. T., Sari, C. I., Eikelis, N., Lambert, G. W., Nestel, P. J., Karapanagiotidis, S., Wong, C., Richards, K., Marusic, P., Dixon, J. B., Schlaich, M. P., & Lambert, E. A. (2014). A randomized controlled trial of the effects of pioglitazone treatment on sympathetic nervous system activity and cardiovascular function in obese subjects with metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(9), E1701–E1707.
- Straznicky, N. E., Lambert, E. A., Lambert, G. W., Masuo, K., Esler, M. D., & Nestel, P. J. (2005). Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(11), 5998–6005.
- Strüven, A., Holzapfel, C., Stremmel, C., & Brunner, S. (2021). Obesity, Nutrition and Heart Rate Variability. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8). <https://doi.org/10.3390/ijms22084215>
- Su, L., Fu, J., Sun, S., Zhao, G., Cheng, W., Dou, C., & Quan, M. (2019). Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. *PloS One*, 14(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210644>
- White, D. W., & Raven, P. B. (2014). Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *The Journal of Physiology*, 592(12), 2491–2500.

## PARTE EMPÍRICA

### 6. Publicaciones aportadas

#### 6.1. Estudio 1. Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad.

##### 6.1.1. Introducción

La obesidad se caracteriza por ser un trastorno metabólico de origen multifactorial con aumento en la incidencia en países industrializados y en vías de desarrollo, que ha llevado al incremento de comorbilidades asociadas, principalmente enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 (Hall et al. 2014).

En esta línea, la obesidad se ha considerado el nexo causal de los diferentes trastornos metabólicos que estarían asociados con la hiperactivación crónica del sistema nervioso simpático. En sujetos obesos se han registrado estados de hiperexcitación simpática relacionados con aumento en la excreción urinaria de noradrenalina, mayor actividad nerviosa simpática muscular y mayor concentración plasmática de noradrenalina. Una alteración heterogénea de la actividad simpática podría contribuir a una termogénesis deficiente, un balance energético positivo y, finalmente, al aumento de peso. De esta manera, una respuesta simpática exacerbada en reposo podría predisponer a un individuo a la insulinoresistencia, hipertensión, enfermedad renal crónica y anomalías cardíacas, como la disfunción diastólica y la hipertrofia ventricular izquierda (Mancia et al. 2007).

Por otra parte, un balance energético positivo se relaciona con remodelado estructural y funcional del tejido adiposo, que desencadenaría una reacción inflamatoria por un fenómeno inflamatorio agudo recurrente y no resuelto con premura, activando un estado inflamatorio crónico leve conocido en la actualidad como lipoinflamación, causante de la disfunción del metabolismo de la glucosa y la consecuente hiperinsulinemia. Además, la obesidad se vincula con mayor liberación de adipocitocinas, entre las que se encuentran la leptina, factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- $\alpha$ ), resistina y adiponectina (Izaola et al. 2015). Se establece, por ende, una estrecha asociación entre la insulinoresistencia y la obesidad, relacionadas con un estado de hiperinsulinemia, que generaría una alteración en el balance autonómico del corazón (Windham et al. 2012; Straznicky et al. 2014), disminuyendo la sensibilidad del nódulo sinusal a las influencias del sistema nervioso autónomo (SNA) (Kuller et al. 1991). Asimismo, la obesidad se ha asociado con alteraciones en la función del SNA debido a una alteración en la descarga simpática muscular, renal, hepática, cardíaca y del tejido adiposo (Sekine et al. 2001; Vanderlei et al. 2010). Esta última se ha relacionado con mayor descarga simpática en condiciones de reposo (Álvarez et al. 2002), además de tener una menor actividad vagal vinculada con disminución de la sensibilidad barorrefleja (Farah et al. 2013).

Uno de los métodos que evalúan la actividad autonómica es la variabilidad del ritmo cardíaco (VRC), definida como la variación de los intervalos RR consecutivos de los complejos QRS del electrocardiograma, proporcionando información de la modulación simpático-vagal cardíaca (Singh et al. 2018). Para el análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco se utilizan métodos no lineales, temporales y espectrales. Estos últimos permiten analizar la frecuencia de las bandas ULF (ultra baja frecuencia), VLF (muy baja frecuencia), LF (baja frecuencia), HF (alta frecuencia) y VHF (muy alta frecuencia). Al considerar los valores de LF y HF puede establecerse el cociente LF/ HF para determinar el equilibrio autonómico en reposo (Tak Force, 1996).

Los mecanismos que vinculan la obesidad y la activación del sistema nervioso simpático siguen siendo inespecíficos. Los investigadores han propuesto diversas teorías para vincular tal fenómeno, no obstante, la evidencia científica no es categórica en describir esos mecanismos (Schlaich et al. 2015).

### 6.1.2. Material y método

Se realizó una revisión narrativa de la bibliografía a través de una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE a través de Pubmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), Cochrane Library ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)), SciELO ([www.scielo.org](http://www.scielo.org)), LILACS ([lilacs.bvsalud.org](http://lilacs.bvsalud.org)) y ScienceDirect ([www.sciencedirect.com/](http://www.sciencedirect.com/)).

La estrategia de búsqueda se construyó utilizando los términos Medical Subject Heading Terms (MeSH): “Autonomic disease”, “Obesity”, “Leptin”, “Insulin” y “Cytokines” en forma individual o en conjunto con los operadores booleanos “AND” “OR” con la finalidad de obtener resultados concretos y dirigidos a nuestro objetivo.

La búsqueda electrónica se realizó hasta el 10 de enero de 2019 y se limitó a artículos publicados en idioma inglés y español. Los artículos encontrados por la búsqueda preliminar se analizaron mediante lectura crítica a los resúmenes, texto completo o ambos, donde fueron evaluados e incluidos según los siguientes criterios: artículos originales o revisiones, realizados en humanos de uno y otro sexo. Se excluyeron los artículos que correspondían a editoriales y realizados en otros animales. En caso de discrepancias, éstas se resolvieron mediante discusión y consenso de los autores en función de la relevancia y relación de los artículos con el objetivo de estudio de esta revisión.

### 6.1.3. Resultados

#### **Mecanismos de activación simpática**

##### **Hiperinsulinemia**

El aumento de las concentraciones de insulina es una consecuencia indirecta de la obesidad, producido por los fenómenos de inflamación sistémica e insulinoresistencia, que requiere la progresiva sobreproducción de insulina para mantener el control glucémico dentro de parámetros funcionales (Kim et al. 2006). Hace tres décadas se estableció la relación entre la enfermedad metabólica y la alteración de la descarga autonómica, sugiriendo desde el inicio que estas alteraciones estaban relacionadas con el aumento de las concentraciones de insulina, pero sin poder demostrar una asociación causal (Muscelli et al. 1998).

El estudio de la función autonómica en pacientes con insulinoresistencia, con o sin criterios diagnósticos de síndrome metabólico, ha mostrado una alteración característica compuesta por: i) hipotonía vagal, que se evidencia como la disminución de componentes temporales de alta frecuencia de la VRC (Leosco et al. 2013; Zhao et al. 2013; Williams and Smith 2006); ii) desensibilización de los mecanorreceptores de los cuerpos carotídeos, posiblemente por alteración del intercambio de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , con disminución de la sensibilidad barorrefleja (Emdin et al. 2001); iii) aumento de la descarga simpática, expresado como aumento de la



frecuencia cardíaca de reposo y por relación de los componentes temporales de alta y baja frecuencia de la VRC que expresan esta mayor descarga simpática (Stuckey et al. 2015), y iv) abolición de la respuesta simpático-inhibitoria del territorio esplácnico y renal, fisiológica en el estado posprandial, que resulta en una respuesta paradójica en las personas obesas con insulinoresistencia (Lambert et al. 2015). Los efectos centrales estarían producidos a través de la ruta que hiperpolariza las neuronas del núcleo dorsal motor del vago y del núcleo del tracto solitario, parcialmente asociada con la hiperinsulinemia, tanto como con fenómenos proinflamatorios y alteración de otros péptidos neuroreguladores como la hormona liberadora de tirotrina (TRH) (Zhao et al. 2013; Williams and Smith 2006). En tanto que los efectos periféricos estarían relacionados con efectos en corrientes iónicas específicas en los mecanorreceptores de los cuerpos carotídeos, como con una desensibilización de una vía vagal aferente, estimulada por colecistocinina y leptina gástrica (Lambert et al. 2015).

A pesar de lo descrito, parece ser que la principal asociación entre la hiperinsulinemia y la alteración autonómica corresponde a una relación directa, es decir, la hiperactividad simpática desencadenada por otros mecanismos produce progresión de la insulinoresistencia y, en consecuencia, una mayor necesidad de secreción insulínica con hiperinsulinemia progresiva. La razón de lo anterior está planteada desde la disminución de la perfusión de los tejidos insulinosensibles, particularmente del músculo estriado, como consecuencia de la hiperadrenergia simpática y la mayor liberación de renina con aumento difuso de la resistencia vascular, que limita la captación de glucosa en el tejido muscular (Saito et al. 2017).

### **Factores proinflamatorios**

Las citocinas implicadas en la modulación de las respuestas fisiológicas a cargo del tejido adiposo se denominan adipocitocinas (Kalil and Haynes 2012). Entre las adipocitocinas más importantes destacan: leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI1), resistina, visfatina y la adiponectina. Además de otras que se producen en el tejido adiposo: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y proteína quimioatrayente de monocito 1 (MCP-1) (Suárez Carmona et al. 2017).

En condiciones de obesidad, el excedente energético se acumula inicialmente en el tejido adiposo subcutáneo, generando un crecimiento del mismo mediante mecanismo de hiperplasia; sin embargo, cuando el tejido subcutáneo es incapaz de almacenar el exceso de adiposidad, comienzan a aumentar los depósitos de grasa visceral, estableciendo aumento de la masa grasa mediante mecanismo de hipertrofia, lo anterior induce el incremento de los mediadores inflamatorios a partir del tejido graso, cuya consecuencia es la instauración de un remodelado en estructura y función, promoviendo un proceso inflamatorio. Asimismo, el equilibrio energético positivo genera un cambio en el estado de los macrófagos, reclutando y activando a macrófagos antiinflamatorios a un estado proinflamatorio (Izaola et al. 2015; Suárez Carmona et al. 2017; Russo and Lumeng 2018).

Como resultado de lo anterior, el infiltrado de macrófagos proinflamatorios, responsable de la secreción de citocinas proinflamatorias, podría representar más del 50% de TNF- $\alpha$  desde el tejido adiposo, que juega un papel fundamental en la insulinoresistencia, afectando la sensibilidad de la insulina en los adipocitos a través de inhibidores en la vía de señalización de esta hormona y también se relaciona con la resistencia insulínica periférica, debido a una disminución funcional y estructural de las proteínas sustrato de insulina (IRS) (Heilbronn and Campbell 2008; Wu and Ballantyne 2017), estableciendo un estado de hiperinsulinemia. Se ha tratado de explicar que las señales periféricas transmitidas por la insulina alcanzan el hipotálamo y se relacionan con la activación de la ruta de la proopiomelanocortina (POMC), que a su vez activa los receptores de melanocortina (MC4). La activación del receptor MC4 modula la activación simpática periférica, presumiblemente por los procesos de señalización directos e indirectos. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la activación de la descarga autonómica desde el tronco del encéfalo es dependiente de una ruta metabólica asociada con la IRS-2 y PI3K (Hall et al. 2003), que produce hiperpolarización por un mecanismo ATP-K dependiente desde el núcleo del tracto solitario. Se considera entonces que el aumento de TNF- $\alpha$  circulante produce una falla en la señalización intracelular de las neuronas eferentes simpáticas y parasimpáticas del tronco encefálico, aumentando la descarga simpática cardíaca y renal, sin mejorar la termogénesis (Williams and Smith 2006).

## **Hiperleptinemia**

Es bien conocida la función de la leptina como un importante agente hormonal producido por el tejido adiposo y cuyo efecto se asocia con la pérdida de peso, a través de dos vías que incluyen disminución de la ingesta alimentaria con efecto sacietógeno y, por otro lado, un incremento del gasto energético, ambas por regulación a nivel hipotalámico. Además de esto, existe consenso respecto al papel regulador de la leptina en la sensibilidad a la insulina y el consumo periférico de glucosa.

En personas con incremento de la masa grasa se observan concentraciones aumentadas de leptina sin mayor efecto sacietógeno ni termogénico, por lo que se ha planteado como mecanismo originario de la obesidad la resistencia a los efectos de esta hormona de manera similar a lo que sucede con la insulinoresistencia. Si bien este fenómeno de resistencia a la leptina produce menor actividad termogénica por menor descarga simpática sobre el tejido adiposo, la descarga sobre los terminales vasculares y particularmente sobre el parénquima renal no está disminuida, constituyéndose en un factor predisponente de hipertensión arterial y complicaciones vasculares asociadas a largo plazo en esta población. En esta línea, la evidencia sostiene que las concentraciones de leptina se relacionan inversamente con la actividad parasimpática en niños, y en niñas se relaciona directamente con mayores valores de potencia espectral en determinaciones de VRC, con mayores LF y relación LF/HF, sugerentes de predominio simpático (Van De Wiele and Michels 2017). El papel de la leptina en la aparición de la hipertensión se fundamenta en experimentos con ratas donde al bloquear los receptores de leptina se restauró la función de la presión arterial y la función endotelial asociada con una activación de la proteína tirosina fosfatasa 1b. La hipersensibilidad a la leptina y la obesidad incrementan las concentraciones plasmáticas de aldosterona y la expresión suprarrenal de CYP11B2, lo que se conforma por antagonismo crónico del receptor de leptina, que reduciría las concentraciones de aldosterona, reduciendo la presión arterial y mejorando la función endotelial en ratones hembras hiperleptinémicas sensibilizadas con leptina y obesas (Huby et al. 2016). Trabajos realizados en modelos de experimentación en ratas demostraron que la leptina incrementa la actividad del núcleo arcuato y paraventricular, resultando en un efecto estimulador hepático por el sistema nervioso simpático, a través de la estimulación de una vía que afecta la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) pero no directamente a la proteína cinasa dependiente de AMP

(AMPK), lo que supone una especificidad de la acción estimulante simpática en este sistema de señalización, en tanto que la actividad hepática regulada por descarga parasimpática sí se asoció con activación de la ruta combinada PI3K-AMPK con la estimulación del núcleo arcuato (Sahu 2011). Probablemente los efectos de la leptina a nivel del núcleo arcuato, cuando se excitan neuronas de tipo estimulante, inducen secreción POMC, y cuando se excitan neuronas de tipo inhibitorio se estimula la secreción del péptido relacionado con el agouti (AgRP), siendo estos péptidos los neurotransmisores implicados en la señalización de las vías hipotálamo-reticulares que controlan la actividad autonómica regulada por la leptina (Bell and Rahmouni 2016). Asimismo, la leptina muestra efecto estimulante de la actividad del sistema nervioso simpático proveniente del núcleo paraventricular cuando se inhibe la secreción de neuropéptido Y (Shi et al. 2015).

### **Adiposidad**

El incremento del tejido adiposo se vincula con mayor activación simpática, la grasa abdominal es un determinante de la descarga en condiciones de reposo (Álvarez et al. 2002). Por otra parte, los productos de la grasa visceral, como los ácidos grasos no esterificados (AGNE) y la leptina, podrían contribuir a la activación simpática y a la aparición de insulinoresistencia en personas con obesidad abdominal, en este sentido los antígenos derivados de la grasa perivascular que rodea la aorta podrían promover la infiltración de leucocitos en la aorta, el riñón y el SNC, y conducir a la activación simpática y a la hipertensión (Zubcevic et al. 2011; Harrison et al. 2011). Maison y su grupo demostraron la asociación entre la concentración plasmática de AGNE y la presión arterial observando que los incrementos de los AGNE generan aumento de la sensibilidad presora mediada por receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , lo que se traduce en incrementos de la presión arterial y de la actividad simpática muscular (Maison et al. 2000; Florian and Pawelczyk 2009). Grekin y su grupo (Grekin et al. 2005) observaron en 2005 que el derrame de noradrenalina en todo el cuerpo y renal tendía a reducirse durante la infusión de ácido graso, a pesar de un aumento sustancial de AGNEs circulantes.

### **Eje hipotalámico-pituitario-adrenal**

Las alteraciones metabólicas, como la hiperinsulinemia, insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y aumento de la masa grasa visceral, pueden ser activadas en respuesta a la alta concentración de glucocorticoides, en el contexto del estrés crónico. La activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal causado por una situación de estrés podría conducir al aumento de peso en mujeres premenopáusicas, como lo indica Vicennati et al. 2009. Otro estudio de Shi et al. 2015 señala que hombres con mayores niveles de estrés tienen más probabilidad de tener insulinoresistencia que los sujetos con puntajes más bajos. En el estudio de Whitehall II, el estrés relacionado con el trabajo estaba asociado con el riesgo de obesidad general y central, con aumento de casi dos veces del riesgo de diabetes mellitus 2 en mujeres de mediana edad (35-55 años) (Brunner et al. 2007; Heraclides et al. 2009). Se observaron concentraciones crecientes de 24 horas de cortisol urinario y normetanefrina en individuos con síndrome metabólico, con un comportamiento de factores que representan aproximadamente el 40% del vínculo entre la activación simpática y el síndrome metabólico.

#### 6.1.4. Conclusión

Los trastornos comúnmente vinculados con la obesidad, como enfermedades cardiovasculares, la insulinoresistencia y la diabetes mellitus 2, están relacionados con alteraciones del sistema nervioso simpático. De acuerdo con lo descrito, la activación nerviosa simpática promueve eventos fisiopatológicos que subyacen a la obesidad y sus efectos metabólicos, el ejemplo más palpable es la aparición de insulinoresistencia como consecuencia de un aumento agudo del impulso simpático, destacando la relación recíproca de la insulinoresistencia-hiperactividad del sistema nervioso simpático. Aunque la naturaleza de la asociación entre la activación simpática y los resultados metabólicos de la obesidad aún no se ha determinado, algunas pruebas sugieren el papel de la leptina y el fenómeno inflamatorio asociados con la sobreexpresión del sistema nervioso simpático en la génesis de la obesidad. Existe aún limitada bibliografía que permite comprender los mecanismos que vinculan la obesidad y la activación del sistema nervioso simpático, los cuales siguen siendo inespecíficos. Se necesitan más trabajos para justificar el papel del sistema nervioso simpático como objetivo terapéutico eficaz.

### 6.1.5. Referencias

- Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533-36. doi. 10.1161/01.cir.0000041244.79165.25.
- Bell B, Kamal R. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension. *Curr Obes Rep* 2016; 54: 397-404. doi. 10.1007/s13679-016-0231-x.
- Breno-Quintella F, do Prado W, dos Santos-Tenório TR. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese. *Einstein* 2013; 113: 285-90. doi. 10.1590/s1679-45082013000300005.
- Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG. Prospective effect of job strain on general and central obesity in the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 828-37. doi. 10.1093/aje/kwk058.
- Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: Effects of weight loss. *Circulation* 2001; 103: 513-9. doi. 10.1161/01.cir.103.4.513.
- Florian JP, Pawelczyk JA. Non-esterified fatty acids increase arterial pressure via central sympathetic activation in humans. *Clin Sci Lond* 2010; 118: 61-69. doi. 10.1042/CS20090063.
- Grekin RJ, Ngarmukos CO, Williams DM, Supiano MA. Renal norepinephrine spillover during infusion of nonesterified fatty acids. *Am J Hypertens* 2005; 18: 422-26. doi. 10.1016/j.amjhyper.2004.10.013.
- Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, da Silva A, et al. Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 386-92. doi. 10.1007/s11906-003-0084-z.
- Hall M, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 18 (7): 75-88. doi. 10.2147/IJNRD.S39739.
- Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 132-40. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576.
- Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des* 2008; 1225-1230. doi. 10.2174/138161208784246153.
- Heraclides A, Chandola T, White DR, Brunner EJ. Psychosocial stress at work doubles the risk of type 2 diabetes in middle-aged women: evidence from the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2230-35. doi. 10.2337/dc09-0132.
- Huby AC, Otvos L, de Chantemèle B. Leptin induces hypertension and endothelial dysfunction via aldosterone-dependent mechanisms in obese female mice.

- Hypertension 2016; 675: 1020-1028. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06642.
- Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: Mechanisms and clinical implicatons. *Hypertens Res* 2012; 35, 416. doi. 10.1038/hr.2011.173.
- Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006 Apr 18; 113 (15): 1888-904. doi. 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.
- Kuller L, Eichner J, Orchard T, Grandits G, et al. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1266-77. doi. 10.1093/oxfordjournals.aje.a116030.
- Lambert EA, Teede H, Sari CI, Jona E, et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83 (6): 812-9. doi. 10.1111/cen.12803.
- Leosco D, Parisi V, Femminella GD, Formisano R, et al. Effects of exercise training on cardiovascular adrenergic system. *Front Physiol* 2013; 4: 348. doi. 10.3389/fphys.2013.00348.
- Maison P, Byrne CD, Hales CN, Wareham NJ. Hypertension and its treatment influence changes in fasting non-esterified fatty acid concentrations: a link between the sympathetic nervous system and the metabolic syndrome? *Metabolism* 2000; 49: 81-87. doi. 10.1016/s0026-0495(00)90788-1.
- Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25: 909-20. doi. 10.1097/HJH.0b013e328048d00.
- Marques L, Pastre C, Freitas I, Fernandes M. Índices geométricos de variabilidade de la frecuencia cardiaca en niños obesos y eutróficos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010; 95: 35-40.
- Muscelli E, Emdin M, Natali A, Pratali L, et al. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 2084-90. doi. 10.1210/jcem.83.6.4878.
- Olatz I, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, et al. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutr Hosp* 2015: 2352-2358. doi. 10.3305/nh.2015.31.6.8829.
- Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* 2018; 155: 407-417. doi. 10.1111/imm.13002.
- Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Kato T, et al. Low heart rate variability and sympathetic dominance modifies the association between insulin resistance and metabolic

- syndrome-The Toon Health Study. *Circulation* 2017; 1447- 1453. doi. 10.1253/circj.CJ-17-0192.
- Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G, et al. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 48-157. doi. 10.1016/S2213- 8587(14)70033-6.
- Sekine M, Izumi I, Yamagami T, Kagamimori S. Obesity and cardiac autonomic nerve activity in healthy children: Results of the Toyama Birth Cohort Study. *Environ Health Prev Med* 2001; 6: 149-153. doi. 10.1007/BF02897962.
- Shi Z, Li B, Brooks VL. Role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the sympathoexcitatory effects of leptin. *Hypertension* 2015; 1034-1041. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06017.
- Singh N, Moneghet KJ, Christle JW, Hadley D, et al. Heart rate variability: an old metric with new meaning in the era of using health technologies for health and exercise training guidance. Part One: Physiology and Methods. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 193-198. doi. 10.15420/aer.2018.27.2.
- Straznicky N, Grima M, Sari C, Eikelis N, et al. A randomized controlled trial of the effects of pioglitazone treatment on sympathetic nervous system activity and cardiovascular function in obese subjects with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2014; 99 (9): E1701-7. doi. 10.1210/jc.2014-1976.
- Stuckey MI, Kiviniemi A, Gill DP, Shoemaker JK, et al. Associations between heart rate variability, metabolic syndrome risk factors, and insulin resistance. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015; 407: 734-40. doi. 10.1139/apnm-2014-0528.
- Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr* 2017; 226-233. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226>.
- Svensson MK, Lindmark S, Wiklund U, Rask P, et al. Alterations in heart rate variability during everyday life are linked to insulin resistance. A role of dominant sympathetic over parasympathetic nerve activity? *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 91. doi. 10.1186/s12933-016-0411-8.
- Tanida M, Yamamoto N, Morgan DA, Kurata Y, et al. Leptin receptor signaling in the hypothalamus regulates hepatic autonomic nerve activity via phosphatidylinositol 13-kinase and AMP-activated protein kinase. *J Neurosci* 2015; 352: 474-484. doi. 10.1523/JNEUROSCI.1828-14.2015.
- Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 935: 1043-65.
- Van De Wielle R, Michels N. Longitudinal associations of leptin and adiponectin with heart rate variability in children. *Front Physiol* 2017; 8: 498. doi. 10.3389/fphys.2017.00498.



- Vicennat V, Pasqui F, Cavazza C, Pagoto U, et al. Stress-related development of obesity and cortisol in women. *Obesity Silver Spring* 2009; 179: 1678-83. doi. 10.1038/oby.2009.76.
- Williams KW, Smith BN. Rapid inhibition of neural excitability in the nucleus tractus solitarius by leptin: implications for ingestive behaviour. *J Physiol* 2006; 395:412. doi. 10.1113/jphysiol.2006.106336.
- Windham B, Fumagalli S, Ble A, Sollers J, et al. The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *J Obes* 2012; 2012: 149516. doi. 10.1155/2012/149516.
- Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest* 2017; 127: 43-54. doi. 10.1172/JCI88880.
- Zhao K, Ao Y, Harper RM, Go VL, et al. Food-intake dysregulation in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats: hypothesized role of dysfunctional brainstem thyrotropin-releasing hormone and impaired vagal output. *Neuroscience* 2013; 247: 43-54. doi. 10.1016/j.neuroscience.2013.05.017.
- Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, Paton JF. Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 1026-33. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169748.

## **6.2. Estudio 2. Autonomic Function and its Relationship with Central Obesity and Hemodynamics Variables in Obese and Overweight Adults**

### 6.2.1. Introducción

La obesidad es bien conocida como un trastorno metabólico de origen multifactorial con una incidencia creciente en los países desarrollados y en vías de desarrollo (Hall et al. 2014). Ha dado lugar a enfermedades no transmisibles como la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus (Upadhyay et al. 2018). En todo el mundo, según la Organización Mundial de la Salud Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, el 39 % de los adultos  $\geq 18$  años (el 39 % de los hombres y el 40 % de las mujeres) tienen sobrepeso, y el 13 % de ellos (el 11 % de los hombres y el 15 % de las mujeres) son obesos, siendo la prevalencia un grave problema de salud (World Health Organization, 2017).

La obesidad comienza con un aumento de los ácidos grasos libres en el organismo. Se acumulan inicialmente en el tejido adiposo subcutáneo y, cuando este tejido ya no es capaz de almacenar, el exceso de adiposidad drena hacia los depósitos de grasa visceral que rodean los órganos de la zona abdominal (Vecchié et al. 2018), induciendo un aumento de los mediadores inflamatorios del tejido graso. Este proceso inflamatorio establece cambios tanto en la estructura como en la función en los sujetos obesos (Schlaich et al. 2015).

Así, la evidencia científica indica cambios en la función autonómica en personas con sobrepeso y obesidad (Yadav et al. 2017), ya que existe un deterioro del equilibrio en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo (SNA). Este desequilibrio está representado por un aumento de la actividad simpática y una disminución del tono vagal, lo que conduce a una reducción de la variabilidad del ritmo cardíaco (VFC) (Indumathy et al. 2015), que se refiere a los intervalos entre los latidos del corazón en un tiempo, y son un reflejo del equilibrio entre el SNA, la presión arterial (PA) y el tono intestinal, cardíaco y vascular (Shaffer and Ginsberg 2017).

Para saber si una persona tiene sobrepeso u obesidad, debemos utilizar las variables de Índice de Masa Corporal (IMC) y la Circunferencia de Cintura (CC). Definimos el IMC como un indicador de la relación entre el peso y la estatura (WHO Europe, 2021), y entendemos la CC como la cantidad de tejido adiposo visceral en la

región abdominal (Ayer et al. 2015), que se considera un importante factor cardiovascular (Wewege et al. 2018).

Por lo tanto, las personas obesas y con sobrepeso tienen un desequilibrio en su SNA debido a su tejido adiposo visceral, expresado en su PA y su predominio de la función simpática (Chintala et al. 2015). Este desequilibrio en el SNA se ha mencionado frecuentemente relacionado con un estilo de vida poco saludable, el sedentarismo y las anomalías metabólicas (Licht et al. 2013). Sin embargo, pocos estudios han establecido una relación entre el dominio temporal y frecuencia de la VFC asociada a la obesidad central. Es necesario reconocer que la obesidad central es un factor relacionado con enfermedades cardiovasculares, arritmias, hipertensión y muerte cardíaca (Rychter et al. 2020) debido a los cambios fisiológicos y metabólicos asociados a la función cardíaca (Yeh et al. 2019).

El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre los dominios de tiempo y frecuencia de VFC y la obesidad central con sus variables hemodinámicas en personas obesas y con sobrepeso. Nuestra hipótesis es que la obesidad central se asocia con cambios en los dominios de tiempo y frecuencia de la VFC que pueden afectar negativamente a la función cardíaca.

## 6.2.2. Material y método

### **Diseño**

Este estudio presenta un diseño correlacional-causal no experimental y transversal.

### **Participantes**

El presente estudio considera a 65 hombres adultos, todos ellos estudiantes universitarios sedentarios con edades comprendidas entre los 20 y los 30 años ( $25,4 \pm 3,18$  años). Los participantes fueron reclutados a través de anuncios públicos y redes sociales. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: hábito de ejercicio físico expresado al menos 3 veces por semana, tabaquismo, sujetos con hipertensión, enfermedades cardiopulmonares y mórbidas, uso de drogas o medicamentos que afecten al SNA. Antes de la evaluación, se pidió a los participantes que no hubieran consumido bebidas alcohólicas y/o estimulantes durante las 24 horas anteriores a las mediciones, que no hubieran realizado ninguna actividad física de intensidad moderada o alta el día anterior, y que hubieran completado un periodo de ayuno de 12 horas, además de firmar el consentimiento informado. Todos los participantes firmaron un consentimiento

informado por escrito antes de someterse a la investigación, y este estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética de la universidad implicada (CEC UST N°52/2019).

## **Procedimiento**

El estudio se realizó en el laboratorio de fisiología del ejercicio. La sala estaba climatizada, controlando la temperatura que oscile entre 22 °C y 24 °C, la humedad relativa entre el 50 % y el 60 %, y una iluminación tenue. Los 65 participantes se distribuyeron en tres grupos - el primer grupo estaba formado por 24 adultos, identificados como grupo Normopeso (grupo NP) ( $IMC = 21,78 \pm 1,38 \text{ kg/m}^2$ ), el segundo grupo estaba compuesto por 20 adultos clasificados como sobrepeso (grupo SP) ( $IMC = 27,4 \pm 4,08 \text{ kg/m}^2$ ), y el último grupo incluía 21 adultos clasificados como obesos (grupo OB) ( $IMC = 33,79 \pm 2,74 \text{ kg/m}^2$ ).

## **Evaluación de la Función Autonómica**

Antes de la evaluación de la VFC, los participantes permanecieron en reposo en posición supina y la banda cardiaca (marca Polar, modelo H7) evaluó las funciones autonómicas. El software Cardiomood registró los intervalos R-R del complejo QRS durante un período de 10 minutos para la extracción y el análisis de los datos. El análisis del espectral se basa en las transformadas rápidas de Fourier (FFT). Analizamos los componentes del dominio de la frecuencia, como la alta frecuencia (HF), que va de 0,15 a 0,4 hercios (Hz), y la baja frecuencia (LF), que va de 0,04 a 0,15 hercios. El componente LF refleja una modulación simpática, mientras que el componente HF de modulación vagal y la relación LF/HF son un índice indirecto del equilibrio vagal-simpático (Klabunde, 2011). Todos los parámetros del dominio de la frecuencia se expresan en unidades normalizadas (nu). Además, analizamos los componentes del dominio temporal, como la SDNN (desviación estándar para todos los intervalos R-R), que describe variaciones cortas o largas en los intervalos R-R, NN50 (número de intervalos adyacentes que varían en más de 50 ms, expresado en %), que es una variable derivada de la diferencia de los intervalos R-R, y RMSSD (cuadrado de la raíz media de la unión de los intervalos R-R adyacentes), que proporciona un indicador del control cardíaco errante (Schlaich et al. 2015).

## **Evaluaciones de las Variables Antropométricas y Hemodinámicas**

Después de registrar la VFC, los especialistas, utilizando la auscultación cardíaca con el equipo Omrom m6/comfort midieron a ciegas la PA, la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), en la posición sentada. En el mismo contexto, evaluaron la frecuencia cardíaca (FC) mediante la banda cardíaca utilizada anteriormente. Con la información registrada calcularon el doble producto (DP) como  $FC \text{ (lpm)} \times PAS \text{ (mmHg)}$ , y la presión arterial media (PAM), que es la presión de perfusión para los órganos del cuerpo (Klabunde, 2011). En dos ocasiones se midieron la PAS y la FC al mismo tiempo a intervalos de tres minutos.

Para determinar el IMC y categorizar su nivel de obesidad, medimos y pesamos a los participantes. Con una cinta antropométrica (SECA - 203; precisión, 0,1 cm) se registraron dos veces la CC utilizando como punto medio la referencia anatómica entre la cresta ilíaca anterosuperior y la décima costilla y promediando ambas medidas para el análisis (Waninge et al. 2010). Además, se calculó la relación índice cintura-estatura (ICE), que se considera un mejor indicador del riesgo cardiometabólico que el IMC y el CC entre los adultos, con un punto de corte de corte en 0,5 cm, lo que significa que un valor superior a 0,5 representa un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la obesidad, independientemente de la edad, el sexo edad, el sexo o la etnia (Lo et al. 2021). Se tuvieron en cuenta estas 3 medidas antropométricas antropométricas y sus promedios para el análisis.

### **Análisis Estadístico**

Para las estadísticas se utilizó el software GraphPad Prism 5 para Windows®. para Windows®. Los datos del perfil de la población se describieron mediante estadística descriptiva, y los resultados se presentaron como media desviación estándar, coeficiente de variación y valores numéricos absolutos. En el análisis inferencial se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para establecer la distribución de los datos. La comparación entre grupos se realizó mediante un ANOVA de un factor y una comparación post hoc con la prueba de Bonferroni, en función de las pruebas de normalidad y homocedasticidad. La correlación de Pearson o la prueba de correlación de Spearman, en función de la normalidad y homocedasticidad. Las diferencias en estas pruebas se consideraron consideradas estadísticamente significativas cuando  $p < 0,05$ .

Además, se realizó un análisis de regresión lineal para modelar la relación entre el CC y la relación entre las variables de LF y HF en estudio.

### 6.2.3. Resultados

Todos los participantes completaron el estudio y la tabla I muestra las características antropométricas, hemodinámicas y de función autonómica de todos los grupos. De los 65 participantes estudiados, 24 eran mujeres (63,09 %) y 41 hombres (36,9 %), con una edad media de  $25,4 \pm 3,18$  años (20 a 29 años), distribuidos de la siguiente manera: 36,9 % en el grupo NP, 30,7 % en el grupo SP y 32,3 % en el grupo OB. En relación con las características antropométricas, el IMC medio fue de  $27,22 \pm 5,17$  kg/m<sup>2</sup> para todo el grupo estudiado. La media de la cintura fue de  $98,35 \pm 20,57$  cm para los individuos, distribuidos en  $78,46 \pm 7,22$  cm en el grupo NP,  $102,21 \pm 11,14$  cm en el grupo SP, y  $120,83 \pm 14,39$  cm en el grupo OB. Los resultados hemodinámicos se presentan en la tabla 1.

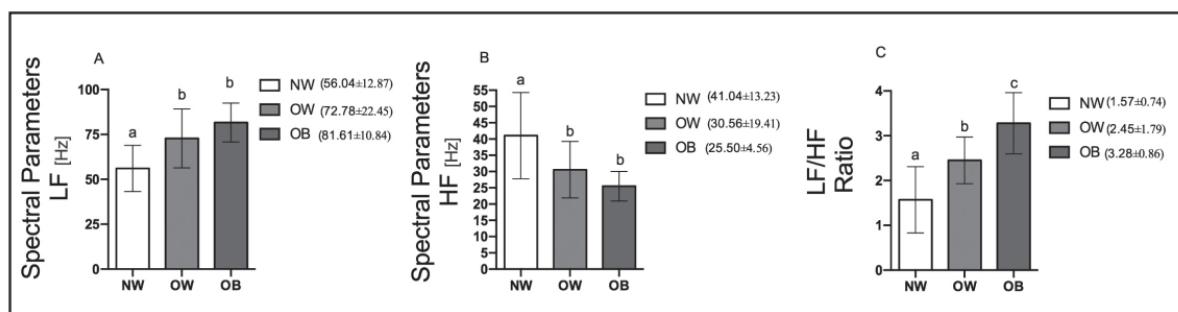
En cuanto al análisis de la VFC, la figura 1 muestra los diferentes parámetros de la VFC en los dominios de frecuencia según el estado nutricional. Se observa que hay diferencias significativas en las frecuencias (A) LF, (B) HF y (C) LF/HF según el estado nutricional. Al analizarlas, se observa que las personas con NP tienen significativamente menos LF que el grupo SP ( $p \leq 0,001$ ) y el OB ( $p \leq 0,001$ ). Además, se observó que las personas con NP tienen una HF significativamente mayor que el grupo SP ( $p = 0,002$ ) y el grupo OB ( $p \leq 0,001$ ). Además, la figura 1 presenta el mayor predominio de la modulación simpática autónoma (LF  $81,61 \pm 10,84$  nu) en el grupo OB, así como la menor modulación parasimpática (HF  $25,50 \pm 4,56$  nu). Asimismo, la relación LF/HF aumenta desde los grupos NP y SP hacia el grupo OB, con valores de  $1,57 \pm 0,74$  nu,  $2,45 \pm 1,79$  nu y  $3,28 \pm 0,86$  nu, respectivamente.

**Tabla 1.** Características antropométricas, hemodinámicas y de función autonómica de los grupos de estudio.

Parameters	Variables	NW Group (n = 24)	OW Group (n = 20)	OB Group (n = 21)
Anthropometric	Age (years)	22 ± 2.29	23 ± 2.07	22 ± 1.87
	Weight (kg)	60.75 ± 8.28	77.54 ± 17.54	93.57 ± 15.39
	Height (mts)	1.67 ± 0.09	1.67 ± 0.10	1.66 ± 0.10
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.78 ± 1.38	27.40 ± 4.08	33.79 ± 2.74
	WC (cm)	78.46 ± 7.22	102.21 ± 11.14	120.83 ± 14.39
	WHiR	0.47 ± 0.03	0.59 ± 0.07	0.73 ± 0.10
Hemodynamic	SBP (mm Hg)	105.00 ± 13.51	113.14 ± 11.23	117.86 ± 11.02
	DBP (mm Hg)	60.42 ± 6.9	66.28 ± 8.9	77.38 ± 13.10
	MAP (mm Hg)	75.28 ± 7.73	80.33 ± 8.98	90.87 ± 10.82
	HR	75.67 ± 20.94	72.23 ± 10.54	74.76 ± 10.39
	DP	8015.00 ± 2851.85	8195.50 ± 1472.95	8811.9 ± 1472.53
Autonomic function	LF (nu)	56.04 ± 12.87	72.78 ± 22.45	81.61 ± 10.84
	HF (nu)	41.04 ± 13.23	30.56 ± 19.41	25.50 ± 4.56
	LF/HF (nu)	1.57 ± 0.74	2.45 ± 1.79	3.28 ± 0.68
	SDNN (ms)	65.00 ± 19.34	84.65 ± 36.90	74.97 ± 36.58
	RMSSD (ms)	55.16 ± 27.22	61.96 ± 48.03	64.22 ± 24.97
	PNN50 (%)	31.47 ± 17.99	31.28 ± 24.41	32.47 ± 20.85

Valores expresados como media ± desviación estándar. NW: grupo de peso normal (NP); OW: grupo de sobrepeso (SP); OB: grupo de obesidad; BMI: Índice de masa corporal; WC: perímetro de cintura; RCC: relación índice cintura-estatura; PAS: presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardiaca; DP: doble producto; LF: baja frecuencia; HF: alta frecuencia; SDNN: desviación estándar de los intervalos NN; RMSSD: raíz cuadrada media de las diferencias de los intervalos RR sucesivos; PNN50: porcentaje de intervalos RR sucesivos que difieren en más de 50 ms.

**Figura 1.** Gráfico descriptivo que muestra los parámetros VFC en el dominio de la frecuencia en los grupos NP, SP y OB.



A. LF (baja frecuencia); B. HF (alta frecuencia); y C. LF/HF (relación LF-to-HF). El análisis estadístico se realizó con un ANOVA de un factor (NW: grupo de peso normal; OW: grupo de sobrepeso; OB: grupo de obesidad; a,b,c dentro de una columna con una letra diferente indica diferencias significativas entre grupos [ANOVA de un factor y comparación post hoc con la prueba de Bonferroni]. Se consideró un valor  $p < 0,05$  para todos los análisis).

Del análisis de correlación simple, el mayor número de asociaciones se encuentran en el grupo OB, observándose una correlación positiva correlación entre CC, ICE, FC y DP con LF y la relación LF/HF ( $p \leq 0,05$ ), y una correlación negativa entre CC e ICE con los valores de HF ( $p \leq 0,05$ ). Del mismo modo, en el grupo SP se muestra una correlación positiva entre las variables CC, ICE y PAM y la relación LF/HF ( $p \leq 0,05$ ), y una correlación negativa entre los valores de CC e ICE con la HF ( $p \leq 0,05$ ). Por último, se muestra una correlación negativa en el NP grupo entre el CC y el ICE con HF ( $p \leq 0,05$ ), como se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2.** Correlación entre las medidas de la VFC en el tiempo y en el dominio de la frecuencia con el CC, la PAS, la PAD, la FC y el DP en el grupo NP.

Variables NW Group (n = 24)									
Variables	Frequency-domain measures								
	LF (Hz)			HF (Hz)			LF/HF (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	0.3418	0.08774	0.007	*0.0175	-0.4320	0.1866	0.0734	0.305	0.093
WHtR (cm)	0.2754	0.1281	0.01642	*0.0428	-0.3583	0.1284	0.1093	0.2607	0.0679
SBP (mm Hg)	0.280	0.124	0,027	0.2416	-0.150	0.0187	0.2917	0.1179	0.02156
DBP (mm Hg)	0.349	-0.0831	0.0043	0.2428	0.1495	0.02818	0.2535	-0.1423	0.02153
MAP (mm Hg)	0.4431	0.0308	0.0032	0.407	0.0506	0.00039	0.4158	-0.0458	0.0951
HR (bpm)	0.322	0.0992	0.0325	0.305	0.1093	0.0177	0.4690	-0.01676	0.00958
DP	0.3065	0.108	0.00308	0.420	0.0435	0.00395	0.4795	0.0110	0.00084
Variables	Time-domain measures								
	SDNN (ms)			RMSSD (ms)			PNN50 (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	P	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	0.2605	0.1377	0.01896	0.4219	-0.0424	0.00180	0.2881	-0.1201	0.01442
WHtR (cm)	0.3100	0.1066	0.00113	0.3212	-0.0998	0.00997	0.1342	-0.2353	0.05535
SBP (mm Hg)	0.1608	-0.2113	0.1141	0.0858	-0.2885	0,1181	0.0710	-0.3088	0.0746
DBP (mm Hg)	0.3381	-0.0899	0.0053	0.410	0.0490	0,00024	0.2910	0.1183	0.01154
MAP (mm Hg)	0.1545	-0.2167	0.0575	0.2563	-0.1405	0.0363	0.3625	-0.0757	0.00905
HR (bpm)	0.4422	0.0313	0.00450	0.2103	0.1724	0.00466	0.0511	0.4179	0.1254
DP	0.3108	-0.1061	0.00117	0.4928	0.00391	0.0147	0.1913	0.1866	0.0406

NW: grupo de peso normal; WC: perímetro de cintura; SBP: presión arterial sistólica; DBP: presión arterial diastólica; MAP: presión arterial media; HR: frecuencia cardíaca; DP: producto doble; LF: baja frecuencia; HF: alta frecuencia; LF/HF: relación entre LF y HF; SDNN: desviación estándar de los intervalos NN; RMSSD: raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas de los intervalos RR de los intervalos RR sucesivos; PNN50: porcentaje de intervalos RR sucesivos que difieren en más de 50 ms. \*Valor con diferencia estadística en las medidas de frecuencia y dominio temporal de la VFC del grupo NW con las variables antropométricas y hemodinámicas (prueba de Pearson;  $p < 0,05$ ).



El componente del dominio del tiempo sólo muestra una diferencia significativa en el grupo OB y SP. El primer grupo revela una correlación negativa entre las variables PAS y DP con SDNN, añadiendo también una correlación negativa entre la PAS y la RMSSD ( $p \leq 0,05$ ), como se muestra en la tabla 4. Asimismo, para el grupo SP se observa una correlación negativa se observa en las variables FC y DP con PNN50 ( $p \leq 0,05$ ), como se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3.** Correlación entre las medidas de la VFC en el tiempo y en el dominio de la frecuencia con el CC, la PAS, la PAD, la FC y el DP en el grupo SP.

OW Group (n = 20)									
Variables	Frequency-domain measures								
	LF (Hz)			HF (Hz)			LF/HF (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	0.4643	-0.0214	0.0004	*0.0416	-0.3968	0.1574	*0.0008	0.6607	0.4365
WhtR (cm)	0.4423	-0.0346	0.0012	*0.0436	-0.3711	0.1377	*0.0061	0.5487	0.3010
SBP (mm Hg)	0.1717	0.2236	0.0500	0.1364	0.2576	0.01853	0.2121	0.1893	0.03582
DBP (mm Hg)	0.0738	0.3359	0.1291	0.2888	0.1325	0.01756	0.2924	0.1301	0.1643
MAP (mm Hg)	0.0648	0.3506	0.1229	0.2617	0.1517	0.0230	*0.0538	0.3708	0.1375
HR (bpm)	0.2045	0.1954	0.7145	0.3221	0.1100	0.0214	0.2374	0.1695	0.0287
DP	0.1164	0.3506	0.0780	0.2687	0.1466	0.02149	0.1246	0.2702	0.0730
Variables	Time-domain measures								
	SDNN (ms)			RMSSD (ms)			PNN50 (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	P	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	0.2344	-0.1718	0.02952	0.2015	-0.1979	0.0391	0.3790	-0.0735	0.0054
WhtR (cm)	0.3912	0.0659	0.00435	0.4074	0.05593	0.00312	0.3008	0.1243	0.01545
SBP (mm Hg)	0.4936	0.00384	0.00589	0.3215	-0.1105	0.01220	0.2440	-0.1646	0.0270
DBP (mm Hg)	0.1186	0.2770	0.0020	0.3791	0.0734	0.0033	0.2085	-0.1922	0.0430
MAP (mm Hg)	0.3282	0.1060	0.01124	0.3600	-0.0855	0.0073	0.1798	-0.2164	0.0468
HR (bpm)	0.4401	-0.0360	0.0012	0.2761	-0.1414	0.01998	*0.0163	-0.4791	0.2296
DP	0.4620	-0.0228	0.0005	0.2344	-0.1718	0.02952	*0.0166	-0.4774	0.2279

OW: grupo de sobrepeso; WC: perímetro de cintura; SBP: presión arterial sistólica; DBP: presión arterial diastólica; MAP: presión arterial media; HR: frecuencia cardíaca; DP: producto doble; LF: baja frecuencia; HF: alta frecuencia; LF/HF: relación entre LF y HF; SDNN: desviación estándar de los intervalos NN; RMSSD: raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas de los intervalos RR de los intervalos RR sucesivos; PNN50: porcentaje de intervalos RR sucesivos que difieren en más de 50 ms. \*Valor con diferencia estadística en las medidas de frecuencia y dominio temporal de la VFC del grupo NW con las variables antropométricas y hemodinámicas (prueba de Pearson;  $p < 0,05$ ).

Por último, se observa una fuerte correlación positiva entre el CC y la relación LF/HF en el grupo SP ( $p = 0,0008$ ,  $r = 0,6607$ ;  $r^2 = 0,4365$ ) (tabla 3) y en el grupo OB ( $p = 0,0001$ ,  $r = 0,8286$ ,  $r^2 = 0,6866$ ), tabla 4.

**Tabla 4.** Correlación entre las medidas de la VFC en el tiempo y en el dominio de la frecuencia con el CC, la PAS, la PAD, la FC y el DP en el grupo OB.

OB Group (n = 21)									
Variables	Frequency-domain measures								
	LF (Hz)			HF (Hz)			LF/HF (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	*0.0033	0.5737	0.3291	*0.0093	-0.5084	0.2585	*0.0001	0.8286	0.6866
WhtR (cm)	*0.0014	0.6195	0.3838	*0.0326	-0.4096	0.1677	*0.0001	0.7981	0.6369
SBP (mm Hg)	0.3329	0.1001	0.01003	0.4647	-0.0206	0.00042	0.3897	0.0650	0.00422
DBP (mm Hg)	0.0926	0.3008	0.0904	0.4114	-0.0520	0.00270	0.1579	0.2300	0.0529

OB Group (n = 21)									
Variables	Frequency-domain measures								
	LF (Hz)			HF (Hz)			LF/HF (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
MAP (mm Hg)	0.1124	0.2766	0.0765	0.4165	-0.0489	0.00239	0.1832	0.2076	0.04311
HR (bpm)	*0.0035	0.5696	0.3245	0.4462	0.03146	0.00098	*0.0340	0.4057	0.1646
DP	*0.0059	0.5379	0.2894	0.4889	0.00644	0.00785	*0.0410	0.4057	0.1646
Variables	Time-domain measures								
	SDNN (ms)			RMSSD (ms)			PNN50 (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	P	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	0.2178	-0.1797	0.03230	0.2617	0.1475	0.02176	0.2319	-0.1690	0.00285
WhtR (cm)	0.2759	-0.1376	0.01894	0.1265	0.2611	0.06816	0.3510	-0.0887	0.00787
SBP (mm Hg)	*0.0029	-0.5799	0.3363	*0.0042	-0.3902	0.1523	0.3227	-0.1067	0.01138
DBP (mm Hg)	0.2041	-0.1905	0.03628	0.1983	0.1952	0.03809	0.4806	0.01130	0.00012
MAP (mm Hg)	0.0597	-0.3505	0.1228	0.4572	0.02496	0.00062	0.4535	-0.0271	0.00073
HR (bpm)	0.1226	-0.2652	0.0703	0.2750	0.1383	0.01912	0.3471	-0.0912	0.00831
DP	*0.0054	-0.5444	0.2964	0.3591	-0.0837	0.00701	0.3203	-0.1082	0.01171

OB: grupo obeso; WC: perímetro de cintura; SBP: presión arterial sistólica; DBP: presión arterial diastólica; MAP: presión arterial media; HR: frecuencia cardíaca; DP: producto doble; LF: baja frecuencia; HF: alta frecuencia; LF/HF: relación entre LF y HF; SDNN: desviación estándar de los intervalos NN; RMSSD: raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas de los intervalos RR de los intervalos RR sucesivos; PNN50: porcentaje de intervalos RR sucesivos que difieren en más de 50 ms. \*Valor con diferencia estadística en las medidas de frecuencia y dominio temporal de la VFC del grupo NW con las variables antropométricas y hemodinámicas (prueba de Pearson;  $p < 0,05$ ).

#### 6.2.4. Discusión

La obesidad central es un importante precursor de diferentes enfermedades metabólicas (Schlaich et al. 2015) y, por ello, este estudio evaluó la relación entre los dominios de tiempo y frecuencia de la VFC con obesidad central y sus variables hemodinámicas, destacando una importante actividad simpática en condiciones de reposo en adultos obesos y adultos con sobrepeso en comparación con los de peso normal.

Nuestros principales resultados mostraron que los adultos con obesidad y sobrepeso presentan una mayor modulación simpática en reposo a través de los dominios de tiempo y frecuencia de la VFC, y también presentan una importante correlación con el CC y la relación ICE. La investigación protocolos que miden indicadores de salud que sean fáciles de monitorizar como la VFC, son importantes porque estas personas mostraron un retraso en la recuperación debido a la arritmia y a la patología coronaria aguda patología coronaria aguda causada por su estado de hipercoagulabilidad y su disfunción autonómica dada por la obesidad y la diabetes (Zhao et al. 2020). Por lo tanto estos indicadores pueden utilizarse para la prevención y el cribado de enfermedades cardiovasculares.

La evaluación de la VFC en sus dominios de frecuencia y tiempo ha sido ha sido reconocida como un método no invasivo y de bajo coste de diagnóstico para diferentes enfermedades cardiovasculares y disautonomía en el SNA (Liao et al. 2017). En este sentido, los niveles bajos de VFC son un importante factor de predicción de trastornos cardiovasculares y enfermedades mórbidas (Thorp and Schlaich 2015; Thayer et al. 2010), pero sobre todo son un predictor de mortalidad - las personas con desequilibrio autonómico tienen 5,3 veces más probabilidades de sufrir una muerte súbita (Thayer et al. 2010).

La relación entre la hiperactividad del sistema simpático y la hipoactividad del sistema parasimpático expresa el desequilibrio autonómico reflejado en los resultados de este estudio, evidenciado por el comportamiento en el dominio de la frecuencia de la población estudiada (Espinoza-Salinas et al. 2015; de Sant Anna Junior et al. 2015) (Fig. 1). En este contexto, el dominio temporal descrito en este estudio (Tabla I) presenta una tendencia a la disminución de estos valores del grupo NP al grupo OB, como se describe en la siguiente evidencia científica de Yadav et al. (2017) - comparando los individuos obesos con los de peso normal los primeros presentan una disminución de los parámetros vagales (SDNN = 35,55 ms, RMSSD = 28,75 ms, pNN50 = 6,4 %), con un valor normal en el grupo NP (SDNN = 46,15, RMSSD = 41,55, pNN50 = 25,65 %) (Yadav et al. 2017).

Asimismo, Sant Anna Junior et al. (2015), también confirman los resultados encontrados en nuestro estudio, que evaluó a 80 sujetos con obesidad mórbida y 30 sujetos con peso normal. Los resultados mostraron bajos niveles de variables de VFC en los sujetos con obesidad mórbida ( $SDNN = 40,0 \pm 18,0$  ms,  $RMSSD = 23,7 \pm 13,0$  ms,  $pNN50 = 14,8 \pm 10,4\%$ ) en comparación con el grupo NP ( $SDNN = 70,0 \pm 27,8$  ms,  $RMSSD = 40,3 \pm 22,4$  ms,  $pNN50 = 25,9 \pm 7,2\%$ ) (de Sant Anna Junior et al. 2015).

El comportamiento en el dominio de la frecuencia observado en este trabajo evidencia que los niveles de LF y la relación LF/HF (Fig. 1) describen una importante modulación sobre el predominio simpático en los grupos OB y SP a diferencia del grupo NP donde se observa un predominio de la modulación vagal y se describe en los niveles HF, estando en equilibrio autonómico. Hallazgos similares fueron descritos por Rossi et al. (2015), quienes evaluaron a 92 sujetos divididos en los grupos NP y OB. La función autonómica del grupo OB tenía un predominio del sistema nervioso simpático dado por sus valores del dominio de la frecuencia ( $LF = 58,50 \pm 12,93$  Hz;  $HF = 41,49 \pm 12,93$  Hz), mientras que en el grupo NP el predominio fue para la función parasimpática ( $LF = 48,65 \pm 12,59$  Hz;  $HF = 51,53 \pm 12,56$  Hz) (Rossi et al. 2015). Del mismo modo, en el estudio de Sant Ann Junior et al. (2015), la variable relación LF/HF presentó un predominio de la función autonómica simpática predominio de la función autonómica simpática en el grupo con OB mórbida ( $5,0 \pm 2,8$  nu/Hz) y un equilibrio simpático-vagal en el grupo control ( $1,0 \pm 0,9$  nu/Hz) (de Sant Anna Junior et al. 2015).

También se observó una correlación positiva entre la actividad simpática y las variables antropométricas, especialmente el peso corporal, en el grupo OB, mientras que el grupo NP muestra un comportamiento vagal (Tabla I). En este contexto, nuestros hallazgos son apoyados por Oliveira et al. (2020), que analizaron a 64 sujetos obesos con PC elevado ( $118,83 \pm 10,66$  cm). Las variables de VFC mostraron un fuerte predominio de la modulación simpática ( $LF 56,44 \pm 20,31$  Hz) en contraste con una disminución de la modulación parasimpática ( $HF 42,52 \pm 19,18$  Hz) (Oliveira et al. 2020). Rastovi et al. (2017) obtuvieron los mismos resultados en su estudio con 63 mujeres obesas, donde las variables del dominio de la frecuencia de la VFC ( $LF 55,09 \pm 13,77$  Hz /  $HF 44,91 \pm 13,77$  Hz) presentaron un desequilibrio en su SNA más favorable a la función simpática, corroborando la relación entre el tejido adiposo visceral y los parámetros de VFC (Rastović et al. 2017).

Del mismo modo, el ICE es una variable que cuantifica con mayor precisión la obesidad central debido a su independencia de la edad, el sexo y el género (Lo et al. 2021). Los valores superiores a 0,5 cm se consideran un indicador de enfermedades cardiovasculares, e indican una estrecha relación con la actividad simpática y una relación inversa con actividad vagal (Vanderlei et al. 2010). En este sentido, los grupos OB y SP presentan valores superiores a 0,5 cm, mostrando una probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular mientras que el grupo NP se mantiene por debajo de 0,5 cm, mostrando que tienen menos probabilidades de padecer una enfermedad cardiovascular (Tabla 1). Además, la evidencia científica muestra que las variables antropométricas como el peso corporal, el porcentaje de grasa corporal, el IMC, el CC y la relación ICE tienen una estrecha relación con el desequilibrio del SNA.

En consecuencia, Grassi et al. (2019) en su metaanálisis, que incluyó 45 estudios y participaron 1438 personas, mostraron que el aumento de la actividad simpática es detectable en personas obesas y con sobrepeso en relación con los factores de composición corporal (Grassi et al. 2019). Del mismo modo, Pontiroli et al. (2013) observaron y siguieron a 24 personas obesas que redujeron su peso corporal en 6 meses, algunas mediante cirugía de banda gástrica y otros a través de la reducción calórica basada en la dieta, mostrando que ambos grupos demostraron cambios significativos en sus variables de frecuencia y variables temporales de la VFC (Pontiroli et al. 2013). De acuerdo con los resultados presentados en este trabajo, es posible observar que al reducir la obesidad central hay una modificación en la función del SNA.

Considerando las variables hemodinámicas, observamos en nuestro estudio que los parámetros de PAS, PAD, PAM y DP tienen valores más altos en el grupo OB y SP que en el grupo NP (Tabla I). La evidencia científica indica que el aumento de la actividad simpática está relacionado con un aumento de la PA, debido a la modulación del control autonómico sobre el tono vasomotor arteriovenoso (Indumathy et al. 2015); y un aumento de la expresión simpática también podría conducir a una neuropatía autonómica cardíaca en los diabéticos, lo que puede conducir a una intervención terapéutica con antagonistas del receptor de la angiotensina 2 en una fase temprana (Williams et al. 2019). En este contexto, Indumathy et al. (2015) compararon un grupo de personas obesas ( $n = 45$ ) con un grupo de peso normal ( $n = 43$ ), lo que demostró que las variables PAS, PAD, PAM y DP eran significativamente altas ( $114,53 \pm 9,28$  mm Hg,  $76,67 \pm 7,26$  mm Hg,  $89,29 \pm 6,01$  mm Hg y  $88,14 \pm 13,11$  mm Hg/min) en comparación

con el grupo de control ( $108,05 \pm 8,60$  mm Hg,  $67,88 \pm 6,78$  mm Hg,  $81,27 \pm 6,81$  mm Hg,  $76,29 \pm 12,09$  mm Hg/min), y al mismo tiempo todas estas variables se correlacionaron significativamente con el dominio de la frecuencia de la relación LF/HF (Indumathy et al. 2015). Asimismo, Oliveira et al. (2020), en su estudio, analizaron a 64 sujetos obesos en reposo que presentaban una PA elevada (PAS  $126,66 \pm 17,02$  mm Hg y PAD  $84,33 \pm 10,05$  mm Hg) y un aumento de la variable del dominio de la frecuencia relacionada con el sistema simpático LF ( $56,44 \pm 20,31$  Hz), y un valor disminuido en el componente del sistema parasimpático HF ( $42,52 \pm 19,18$  Hz) (Oliveira et al. 2020). Este fenómeno podría explicarse por la relación entre la PA elevada y el aumento de los ácidos grasos libres, lo que conduce a un estado de hiperinsulinemia e hiperleptinemia, causado por la sensibilidad de la respuesta mediada por el  $\alpha 1$ -adrenoceptor, que aumenta la PA por activación del sistema nervioso simpático, de los riñones y de los músculos esqueléticos (Indumathy et al. 2015; Oliveira et al. 2020).

Los resultados y conclusiones de este estudio sobre los parámetros de la VFC con la obesidad central podrían explicarse por el exceso de energía que se acumula en los depósitos de grasa visceral, estableciendo un aumento del adipocito por un mecanismo de hipertrofia. Esta acumulación de mediadores inflamatorios del tejido graso induce un proceso inflamatorio que se relaciona con cambios en la estructura y la función (Schlaich et al. 2015). En este contexto, un mayor balance energético genera una mayor actividad de los macrófagos con características proinflamatorias (Schlaich et al. 2015), que son responsables de la secreción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Esta participación de las citocinas representa un papel fundamental en la resistencia a la insulina, afectando a la sensibilidad de la insulina en los adipocitos a través de inhibidores en la vía de señalización de esta hormona, estableciendo un estado de hiperinsulinemia e hiperleptinemia (Wu and Ballantyne 2017). Además, se ha intentado explicar que las señales periféricas transmitidas por la insulina al hipotálamo están relacionadas con la activación de la vía de la proopiomelanocortina (POMC), que a su vez activa los receptores de melanocortina (MC4). De hecho, la activación del receptor MC4 modula la activación simpática periférica, presumiblemente mediante procesos de señalización directa e indirecta. Sin embargo, las pruebas actuales sugieren que un aumento del TNF- $\alpha$  circulante produciría un fallo de la señalización intracelular en las neuronas eferentes simpáticas y parasimpáticas del tronco cerebral, aumentando la

descarga simpática cardíaca y renal sin mejorar la termogénesis (Williams and Smith 2006).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Los participantes seleccionados para este estudio eran un grupo de adultos generalmente sanos. Por lo tanto, nuestros resultados pueden no ser generalizables a toda la población en este rango de edad, y esto debe tenerse en cuenta al examinar la VFC en personas con ciertas enfermedades o dolencias, como el síndrome metabólico. La VFC no es una medida apropiada para evaluar la actividad simpática; otros estudios podrían utilizar métodos más precisos.

#### 6.2.5. Conclusión

El estudio revela que los adultos con obesidad y sobrepeso presentan una mayor modulación simpática en reposo a través de los dominios de tiempo tiempo y frecuencia de la VFC, y también presentan una importante correlación con el CC y la relación Índice cintura-estatura. Los resultados de este estudio podrían ser considerados para una probable línea de investigación orientada a retrasar las complicaciones cardiovasculares causadas por una respuesta simpática desequilibrada a largo plazo.

#### 6.2.6. Referencias

- Ayer J, Charakida M, Deanfield JE, Celermajer DS. Lifetime risk: childhood obesity and cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2015;36:1371-6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv089
- Chintala KK, Krishna BH, N MR. Heart rate variability in overweight health care students: correlation with visceral fat. *J Clin Diagn Res* 2015;9:CC06-8. DOI: 10.7860/JCDR/2015/12145.5434
- Espinoza-Salinas A, Zafra-Santos E, Pavez-Von Martens G, Cofré-Bolados C, Lemus-Zúñiga J, Sánchez-Aguilera P. Heart rate variability and insulin resistance among obese males. *Rev Med Chil* 2015;143:1129-35. DOI: 10.4067/S0034-98872015000900005
- Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Quarti Trevano F, Dell’Oro R, Corrao G, et al. Sympathetic Neural Overdrive in the Obese and Overweight State. *Hypertension* 2019;74:349-58. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12885
- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *IJNRD* 2014;7:75-88. DOI: 10.2147/IJNRD.S39739
- Indumathy J, Pal GK, Pal P, Ananthanarayanan PH, Parija SC, Balachander J, et al. Association of sympathovagal imbalance with obesity indices, and abnormal

- metabolic biomarkers and cardiovascular parameters. *Obes Res Clin Pract* 2015;9:55-66. DOI: 10.1016/j.orcp.2014.01.007
- Klabunde R. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011 [accessed 23 June 2020]. Available from: <https://www.cvphysiology.com/>
- Liao C-D, Tsao J-Y, Hsiao D-J, Liou T-H, Huang S-W, Lin L-F. Association of physical capacity with heart rate variability based on a short-duration measurement of resting pulse rate in older adults with obesity. *PLoS One* 2017;12:e0189150. DOI: 10.1371/journal.pone.0189150
- Licht CMM, de Geus EJC, Penninx BWJH. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2484-93. DOI: 10.1210/jc.2012-3104
- Lo K, Huang Y-Q, Shen G, et al. Effects of waist to height ratio, waist circumference, body mass index on the risk of chronic diseases, all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Postgrad Med J* 2021;97(1147):306-11. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137542
- Oliveira C, Silveira EA, Rosa L, Santos A, Rodrigues AP, Mendonça C, et al. Risk Factors Associated with Cardiac Autonomic Modulation in Obese Individuals. *J Obes* 2020;2020:7185249. DOI: 10.1155/2020/7185249
- Pontiroli AE, Merlotti C, Veronelli A, Lombardi F. Effect of weight loss on sympatho-vagal balance in subjects with grade-3 obesity: restrictive surgery versus hypocaloric diet. *Acta Diabetol* 2013;50:843-50. DOI: 10.1007/s00592-013-0454-1
- Rastovi M, Srdi -Gali B, Barak O, Stokic E. Association between anthropometric measures of regional fat mass and heart rate variability in obese women. *Nutr Diet* 2017;74:51-60. DOI: 10.1111/1747-0080.12280
- Rossi RC, Vanderlei LCM, Gonçalves ACCR, Marques Vanderlei F, Barbosa Bernardo AF, Higashibara Yamada KM, et al. Impact of obesity on autonomic modulation, heart rate and blood pressure in obese young people. *Auton Neurosci* 2015;193:138-41. DOI: 10.1016/j.autneu.2015.07.424
- Rychter AM, Ratajczak AE, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Ka mierzak I. Non-Systematic Review of Diet and Nutritional Risk Factors of Cardiovascular Disease in Obesity. *Nutrients* 2020;12(3):814. DOI: 10.3390/nu12030814
- Sant Anna Junior M de, Carneiro JRI, Carvalhal RF, Torres D de F, Cruz GG, Quaresma JC, et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Morbid Obesity. *Arq Bras Cardiol* 2015;105:580-7. DOI: 10.5935/abc.20150125
- Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:148-57. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70033-6



- Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* 2017;5:258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258 9. WHO Europe. Body mass index – BMI; 2021 [accessed 9 April 2021]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010;141:122-31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.09.543
- Thorpe AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res* 2015;2015:341583. DOI: 10.1155/2015/341583
- Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am* 2018;102:13-33. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.004
- Vanderlei LCM, Pastre CM, Freitas Júnior IF, Fernandes de Godoy M. Analysis of cardiac autonomic modulation in obese and eutrophic children. *Clinics* 2010;65:789-92. DOI: 10.1590/S1807-59322010000800008
- Vecchié A, Dallegri F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med* 2018;48:6-17. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.10.020
- Waninge A, Ligthart KAM, Kramer J, Hoeve S, van der Schans CP, Haisma HH. Measuring waist circumference in disabled adults. *Res Dev Disabil* 2010;31:839-47. DOI: 10.1016/j.ridd.2010.02.009
- Wewege MA, Thom JM, Rye K-A, Parmenter BJ. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2018;274:162-71. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.002
- Williams KW, Smith BN. Rapid inhibition of neural excitability in the nucleus tractus solitarius by leptin: implications for ingestive behaviour. *J Physiol* 2006;573:395-412. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.106336
- Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther* 2019;10:1995-2021. DOI: 10.1007/s13300-019-00693-0
- World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Overweight and obesity in the Western Pacific Region: an equity perspective. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific; 2017 [accessed 23 June 2020]. Available from: <https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/13583/9789290618133-eng.pdf>.
- Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest* 2017;127:43-54. DOI: 10.1172/JCI88880

Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration - a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:57-64. DOI: 10.2147/DMSO.S123935

Yeh T-L, Chen H-H, Tsai S-Y, Lin C-Y, Liu S-J, Chien K-L. The Relationship between Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res* 2019;8(8):1228. DOI: 10.3390/jcm8081228

Zhao M, Wang M, Zhang J, Huang JY, Liu L, Yu YL, et al. Advances in the relationship between coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother* 2020;127:110230. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110230

### **6.3. Estudio 3. Is Active Lifestyle Related to Autonomic Nervous System Function and Lipid Profile in People with Overweight? A Study Pilot**

#### 6.3.1. Introducción

La obesidad y el sobrepeso suponen uno de los mayores retos para la salud pública. La inactividad física y la obesidad son una pandemia mundial con enormes consecuencias para la salud y la economía. Los crecientes costes médicos de la obesidad no pueden ser gestionados por ningún sistema sanitario (Kohl et al. 2012; James 2013). A pesar de los numerosos avances en nuestra comprensión de los beneficios para la salud de la actividad física y de las estrategias conductuales, ambientales y políticas para aumentar la actividad física, los niveles mundiales de inactividad física, obesidad o sobrepeso siguen siendo elevados (Pratt et al. 2020; Swinburn et al. 2011). Partiendo de una fuerte identidad independiente y de una mayor base de pruebas, la integración de las acciones dentro de los sistemas existentes, tanto en el sector sanitario como en el no sanitario, puede aumentar en gran medida el impacto y la sostenibilidad de las políticas para combatir esta pandemia. Las soluciones integrales que se aplican al entorno y afectan a toda la población tienen puntos fuertes en comparación con los programas centrados únicamente en la educación y los programas de promoción de la salud (Kohl et al. 2012; Da Cuña Carrera et al. 2017). En la evolución de esta afección intervienen varios factores de riesgo, entre ellos un estilo de vida de baja actividad física (Da Cuña Carrera et al. 2017; Díaz-Martínez et al. 2018; Pazzianotto-Forti et al. 2020), que suele estar asociado a las altas densidades urbanas, el tabaquismo y el uso excesivo de la tecnología. Este último, a su vez, es cada vez más común en las sociedades contemporáneas y genera un aumento de la morbilidad (Biadgilign et al. 2017). Según la OMS, alrededor de 1900 millones de personas estaban afectadas por el sobrepeso en 2016, lo que representa el 13% de la población mundial (Obesity and Overweight 2020). En este contexto, la obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación excesiva de grasa corporal que induce un estado de inflamación crónica y resistencia a la insulina (RI) (Liao et al. 2017; Voulgari et al. 2013).

La OMS define el índice de masa corporal (IMC) como un simple indicador de la relación entre el peso y la talla corporal, y se utiliza con frecuencia para identificar el sobrepeso y la obesidad en personas adultas. En esta línea, el aumento del tejido adiposo se acumula inicialmente en el tejido adiposo subcutáneo. Sin embargo,

cuando el tejido subcutáneo supera su capacidad de almacenar lípidos adicionales, la grasa visceral comienza a acumularse. Esto induce un aumento de los mediadores inflamatorios del tejido adiposo, lo que provoca una remodelación estructural y funcional, promoviendo así un proceso inflamatorio (Russo and Lumeng 2018). Uno de los métodos más utilizados para evaluar el tejido adiposo visceral es la circunferencia de la cintura (CC) (Ayer et al. 2015), que es un factor de riesgo cardiovascular (Wewege et al. 2018).

Los factores de riesgo asociados al aumento de la adiposidad en el sobrepeso y la obesidad son los niveles anormales de lípidos plasmáticos (dislipidemias) (Guarino et al. 2017), que se definen como cualquier desequilibrio en las concentraciones normales de colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TG) (Jokinen 2015). Estas alteraciones son inducidas por la aterosclerosis, que provoca el secuestro de las partículas LDL-Cho oxidadas por los macrófagos en la matriz subendotelial. Esto, a su vez, está vinculado a un proceso inflamatorio que involucra al tejido conectivo y al músculo liso, formando así la placa de ateroma, lo que contribuye a una lesión endotelial (Ridker. 2017, National Cholesterol Education Program...). Estudios realizados en las últimas décadas han demostrado que varios componentes del síndrome metabólico, como las dislipidemias, se asocian a marcadores adrenérgicos que generan un aumento de la actividad del Sistema Nervioso Simpático (SNS) (Paschoal et al. 2009).

En consecuencia, el sobrepeso se ha relacionado con la alteración funcional del sistema nervioso autónomo (SNA), debido al desequilibrio de las descargas autonómicas en el nodo sinusal (Espinoza-Salinas et al. 2015; Costa et al. 2019). Por lo tanto, el desequilibrio autonómico suele asociarse a un estilo de vida poco saludable, al desequilibrio energético, al sedentarismo y a las anomalías metabólicas (Hegde and Solomon 2015; Rabbone et al. 2009). En este contexto, el aumento de la grasa corporal se correlaciona con una mayor actividad simpática en reposo, con niveles hasta un 50% superiores respecto a los individuos sanos (Alvarez et al. 2002), y con una menor actividad parasimpática asociada a una disminución de la sensibilidad barorrefleja (Liao et al. 2017; Voulgari et al. 2013; Farah et al. 2018; Chen et al. 2015). Se ha demostrado que, en personas con sobrepeso y obesidad, existe un predominio simpático sobre el balance de la actividad autonómica, lo que

implica una disminución de la actividad vagal asociada a un mayor riesgo de enfermedad coronaria aguda (Chintala et al. 2015; Mehta 2015). Por lo tanto, es importante evaluar la función del sistema nervioso autónomo, y una forma sencilla y no invasiva de conseguirlo es analizar la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) (Böhm et al. 2015), así como las enfermedades del SNA (Badrov et al. 2013). El análisis de la VFC abarca diferentes métodos para la determinación de este parámetro, que incluyen componentes lineales y no lineales. Los métodos lineales proporcionan información sobre los dominios temporal y frecuencial de la VFC (Poddar et al. 2015) y los no lineales, que informan sobre el comportamiento fractal de la VFC en su aleatoriedad de los patrones de frecuencia entre las series temporales de intervalos R-R (Fred Shaffer 2017). Ambos métodos relacionan la VFC con la función del sistema nervioso autónomo mostrando su reequilibrio en personas con sobrepeso y obesidad con el predominio simpático sobre la función vagal. Además, las dislipidemias se asocian a una disminución de la VFC, lo que sugiere un mayor riesgo de muerte cardíaca. Por lo tanto, es necesario considerar y vigilar los parámetros lipídicos en función del sistema cardiovascular y su control neural (Williams et al. 2019).

Entre las estrategias para controlar el sobrepeso y la obesidad, destacan los programas de actividad física, especialmente los enfocados a la pérdida de peso. Las guías actuales de actividad física en esta población, según la evidencia disponible, recomiendan 150-300 min de actividad física de intensidad moderada cada semana y 75-150 min de intensidad vigorosa, lo que recoge la máxima reducción de riesgo para los resultados de salud (Bull et al. 2020). Sin embargo, los efectos sobre el peso corporal son limitados, aunque este régimen de ejercicio se ha asociado a una disminución significativa de los factores de riesgo cardiovascular y a una mejora sustancial de la calidad de vida (Reinehr, 2011).

El objetivo de este estudio fue analizar el perfil lipídico, la resistencia a la insulina y la respuesta del sistema nervioso autónomo en personas con obesidad, así como comparar y examinar sus relaciones según el nivel de actividad física.

### 6.3.2. Métodos

#### **Método**

Este estudio presenta un diseño transversal no experimental, descriptivo, correlacional y causal.

#### **Participantes**

La muestra estaba formada por 28 hombres con sobrepeso (IMC,  $26,7 \pm 1,5$  kg-m-2 ) sin antecedentes de enfermedad cardiorrespiratoria y con una edad media de  $24,1 \pm 2,17$  años. Los participantes fueron clasificados como físicamente activos ( $n = 14$ ) (grupo PA) y físicamente inactivos ( $n = 14$ ) (grupo PI) según una encuesta autoguiada. Los participantes fueron reclutados a través de un anuncio publicado en la Universidad de Santo Tomás, al que respondieron voluntariamente en Santiago de Chile. El reclutamiento se realizó por muestreo de conveniencia, con los siguientes criterios de inclusión (i) Hombre, (ii) no consumo de fármacos que se sabe que afectan la función del sistema nervioso autónomo, (iii) IMC entre 25 y 29,9, (iv) ayuno de al menos 12 h antes de la evaluación, y (v) consentimiento informado firmado.

#### **Procedimiento**

El estudio se realizó en el laboratorio de fisiología de la Universidad de Santo Tomás (Santiago de Chile). En primer lugar, se clasificó el nivel de actividad física de los participantes aplicando el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ). El IPAQ es un cuestionario autoguiado que mide el nivel de actividad física: Si alguien practica actividad física tres o más días a la semana o gasta entre 1.500 y 3.000 Mets-minutos/semana se considera físicamente activo, y alguien que no cumple ninguna de esas dos categorías se considera físicamente inactivo. Aunque el IPAQ podría tener algunas limitaciones para evaluar la aptitud física, ha sido validado para evaluar el nivel de actividad física (Mantilla Toloza, 2007). A continuación, se midieron el IMC y la CC.

En la siguiente etapa, se evaluó la función del sistema nervioso autónomo de los participantes a través de la VFC, utilizando un pulsómetro Polar H7®, que registra las variaciones del intervalo RR y el software Cardiomood®, que expresa los métodos lineales y no lineales. Este software analiza el componente lineal LF/HF (Low Frequency/High Frequency) Ratio, que es un índice indirecto del equilibrio

vagal frente al simpático. En cuanto a los componentes no lineales, el software registra el DFA- $\alpha 1$  (Detrended Fluctuation analysis), que describe las fluctuaciones a corto plazo, y el SD1, que es la desviación estándar del gráfico de Poincaré perpendicular a la línea de identidad. Ambos componentes no lineales están correlacionados con la relación LF/HF. En este sentido, una relación LF/HF baja refleja la dominancia parasimpática, mientras que una relación LF/HF alta indica la dominancia simpática (Shaffer y Ginsberg, 2017). Todas las mediciones de la VFC se realizaron todos los días entre las 8 y las 10 de la mañana. La VFC se midió con los participantes en posición supina, y los intervalos RR se registraron durante 15 min, con los últimos 5 min en reposo. Durante este tiempo, se registró la frecuencia respiratoria, para lo cual se pidió previamente a los participantes que respiraran normalmente, idealmente 12 ciclos por minuto, evitando las maniobras de Valsalva. A continuación se tomaron las muestras de sangre. La sangre endovenosa se extrajo por punción percutánea, utilizando agujas y jeringas adecuadas, y se recogió en tubos (5 mL) con anticoagulantes. Se utilizó un analizador de química clínica Siemens Advia 2400® para determinar el perfil lipídico, la insulina basal y la glucemia. Para el cálculo del HOMA-IR se utilizó la siguiente ecuación  $HOMA-IR = (\text{insulinemia en ayunas } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucemia en ayunas (mg/dL)})/405$ .

### **Análisis Estadístico**

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, con el valor medio y la desviación estándar, utilizando el software GraphPad Prism 5 para Windows®. Además, se llevó a cabo un análisis inferencial, utilizando la prueba de Shapiro-Wilk para verificar si los datos seguían una distribución normal, y la prueba de Levene para determinar la homocedasticidad. La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney, en función de las pruebas de normalidad y homocedasticidad. Se realizó la prueba de correlación de Pearson o de Spearman, en función de la normalidad y la homocedasticidad. Además, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal simple para determinar la relación entre las variables del estudio. El nivel estadístico aceptado como significativo fue del 5% ( $p < 0,05$ ).

### 6.3.3. Resultados

La tabla 1 muestra los resultados obtenidos en las variables analizadas, comparando las respuestas entre los participantes en función de su nivel de actividad física. Existen diferencias significativas en todas las variables, excepto en el HDL y no significativo en los marcadores de función autonómica SD1 y DFA  $\alpha$ 1. El Grupo AF muestra mejores valores en comparación con el Grupo PI en las variables antropométricas (IMC:  $22,5 \pm 0,55$  frente a  $26,7 \pm 1,54$  y CG  $97 \pm 9,11$  frente a  $112 \pm 5,41$ ). En cuanto al perfil lipídico, el grupo PI es significativamente peor en todas las variables excepto en HDL. Por último, el ratio LF/HF es significativamente menor en el Grupo PA.

**Tabla 1.** Comparaciones entre grupos. Parámetros antropométricos, perfil lipídico y función del sistema nervioso autónomo (Medias  $\pm$  SD).

Variables		PI Group (n = 14)	PA Group (n = 14)	p Value *	Effect Size †
Anthropometric variables	Age (year)	24.7 $\pm$ 2.90	23.3 $\pm$ 2.12	0.0219	-0.55
	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.7 $\pm$ 1.54	22.5 $\pm$ 0.55	0.0001	-3.72
	WC (cm)	112 $\pm$ 5.41	97 $\pm$ 9.11	0.004	-2.00
Lipid profile	Insulin (uU/mL)	11.8 $\pm$ 3.54	2.91 $\pm$ 1.26	0.0001	-3.35
	HDL (mg/dL)	42.86 $\pm$ 6.43	44.93 $\pm$ 8.12	0.3667	0.28
	LDL (mg/dL)	102.54 $\pm$ 36.35	49.79 $\pm$ 32.12	0.0004	-1.54
	VLDL (mg/dL)	29.85 $\pm$ 13.59	16.29 $\pm$ 6.24	0.0033	-1.28
	TG (mg/dL)	139.07 $\pm$ 58.84	81.21 $\pm$ 30.86	0.004	-1.23
	TC (mg/dL)	175.86 $\pm$ 34.34	110.14 $\pm$ 35.22	0.0001	-1.89
	HOMA-IR	2.53 $\pm$ 1.93	0.53 $\pm$ 0.17	0.0001	-1.46
Autonomic nervous system function	LF/HF	2.26 $\pm$ 0.39	1.36 $\pm$ 0.33	0.0001	-2.49
	SD1	24.68 $\pm$ 10.27	28.49 $\pm$ 9.53	0.2906	0.38
	DFA $\alpha$ 1	1.07 $\pm$ 0.25	0.98 $\pm$ 0.29	0.4762	-0.33

Grupo PI (Grupo físicamente inactivo), Grupo PA (Grupo físicamente activo), IMC (Índice de masa corporal), CW (Circunferencia de cintura), HDL (lipoproteínas de alta densidad), LDL (lipoproteínas de baja densidad), VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), TG (Triglicéridos), TC (Colesterol total), HOMA (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance), LF/HF (Low Frequency/High Frequency Ratio), SD1 (Poincaré Plot Standard Deviation), DFA  $\alpha$ 1 (Análisis de Fluctuación Detrended). \* Prueba T de Student o prueba U de Mann-Whitney, según normalidad y homocedasticidad. † Tamaño del efecto Cohen (d < 0,3 pequeño, d = 0,3-0,5 moderado, d = 0,5-0,7 grande, d = 0,7-0,9 muy grande y d > 0,9 extremadamente grande).

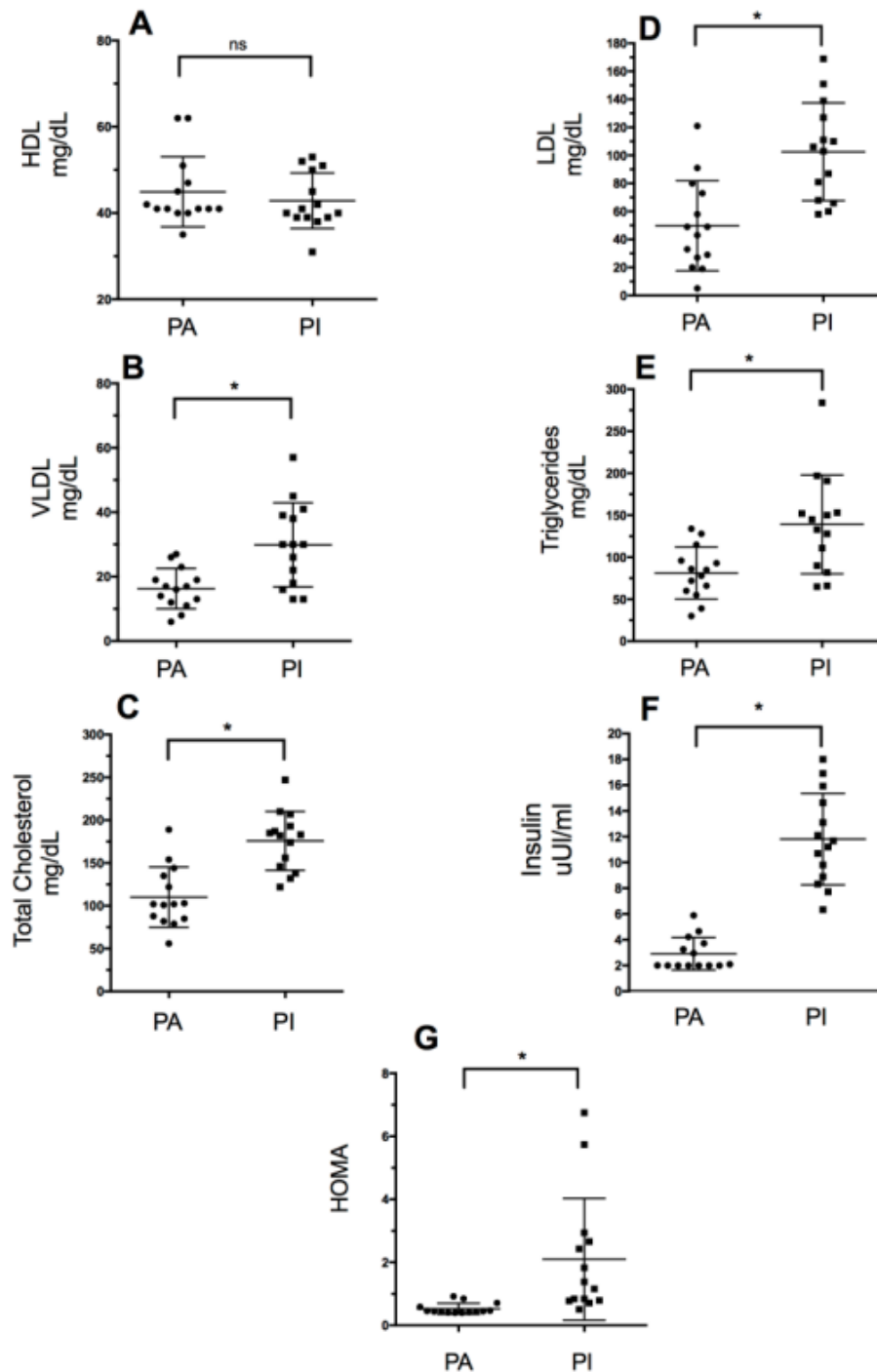
#### Perfil Lipídico

La figura 1 muestra los valores del perfil lipídico (comparaciones entre grupos): lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos (TG) y colesterol total. Se observaron diferencias significativas en los valores séricos de colesterol total (p =



0,0001), triglicéridos ( $p = 0,004$ ), LDL ( $p = 0,0004$ ) y VLDL ( $p = 0,0033$ ) (Tabla 1). Además, hubo diferencias estadísticamente significativas en el HOMA-IR y el nivel de insulina ( $p = 0,0001$ ) entre los grupos, mostrando el grupo de IP valores más altos en ambas variables.

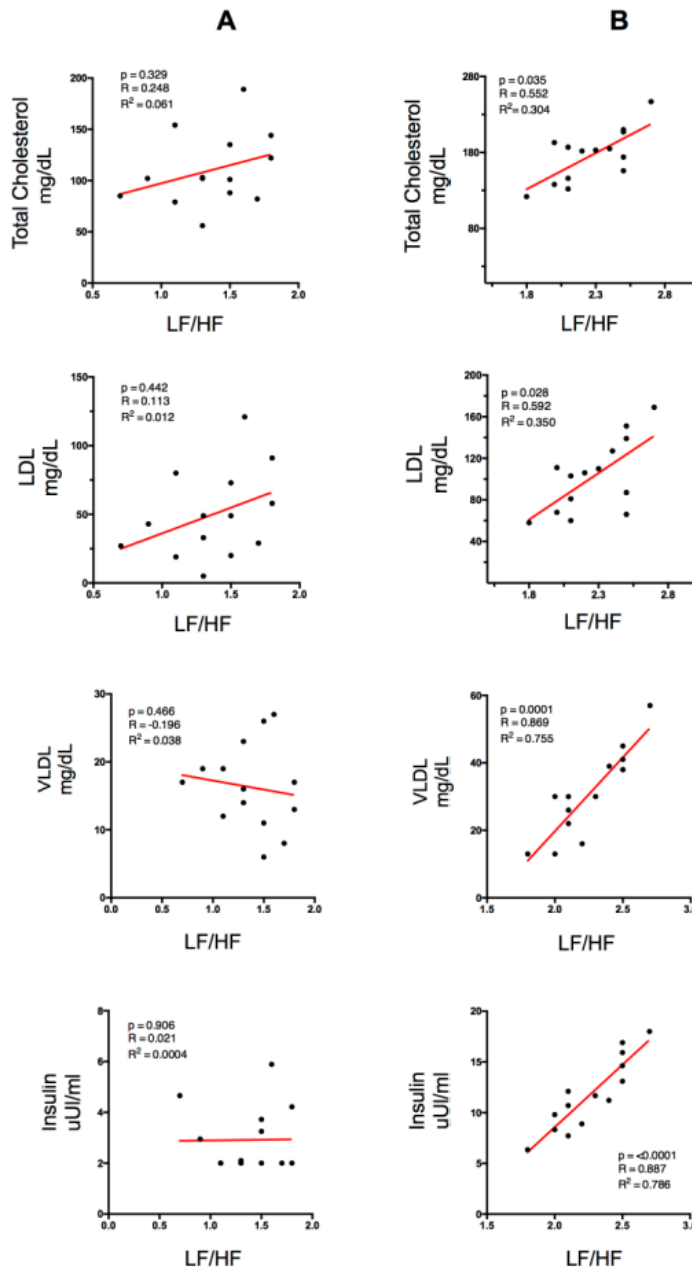
**Figura 1.** Valores del perfil lipídico en función del nivel de actividad física.



AF: Físicamente Activo, PI: Físicamente Inactivo (A): Lipoproteínas de Alta Densidad, (B): Lipoproteínas de muy baja densidad, (C): Colesterol total, (D): Lipoproteínas de alta densidad, (E): Triglicéridos, (F): Insulina, (G): HOMA-IR. \* Diferencias significativas entre grupos ( $p < 0,05$ ); ns: sin diferencias significativas ( $p > 0,05$ ).

La figura 2 muestra las correlaciones entre el perfil lipídico (colesterol total, LDL, VLDL), el nivel plasmático de insulina y la variable espectral ratio LF/HF. La columna A representa el grupo físicamente activo (AF) y la columna B representa el grupo físicamente inactivo (PI). En el grupo PI, se encontró una correlación positiva significativa con el colesterol total y una correlación negativa significativa con el VLDL. Sin embargo, en el grupo de AF no se encontraron correlaciones significativas.

**Figura 2.** Correlación entre el perfil lipídico y la insulina con la variable espectral ratio LF/HF para el grupo PA (columna A) y el grupo PI (columna B).



LDL (lipoproteínas de baja densidad), VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad).  $p < 0,05$  (diferencias significativas), R (coeficiente de correlación), R<sup>2</sup> (coeficiente de determinación).

#### 6.3.4. Discusión

Este estudio correlaciona parámetros de la función del sistema nervioso autónomo con el perfil lipídico y la insulina en individuos con sobrepeso en función de su nivel de actividad física. El grupo físicamente inactivo se correlacionó con indicadores de actividad simpática en reposo, así como con un aumento del perfil lipídico y de los niveles de insulina.

Además de medir la función cardiovascular, la VFC permite estimar indicadores de la función del sistema nervioso autónomo (SNA). Así, la relación LF/HF se considera un indicador fiable del equilibrio entre la actividad del SNA vagal y simpático, que está alterado en las personas con sobrepeso (Liao et al. 2017; La Rovere and Christensen 2015). Además, el aumento de la concentración de lípidos en sangre está fuertemente correlacionado con un aumento del riesgo cardiovascular, por ejemplo, debido a un aumento del índice aterogénico (Contreras-Leal and Santiago-García 2011; Saxton et al. 2019; Hamjane et al. 2020). Los resultados muestran una correlación significativa entre el ratio LF/HF y el perfil lipídico en el grupo PI (Figura 2). Esta asociación es estadísticamente significativa en el colesterol total ( $p = 0,035$ ,  $R^2 = 0,304$ ) y en el LDL ( $p = 0,028$ ,  $R^2 = 0,35$ ), aunque hubo una alta correlación directa entre el VLDL y el ratio LF/HF ( $p = 0,0001$ ,  $R^2 = 0,755$ ), lo que demuestra que la dislipidemia elevada es un indicador de mayor actividad simpática y de menores niveles de actividad parasimpática (Figura 2). Estos resultados coinciden con los reportados por Thayer et al. 2013, quienes analizaron la relación entre los parámetros parasimpáticos de la VFC durante 24 h y los niveles de colesterol plasmático para medir la función del SNA en 611 individuos sanos (Thayer and Fischer 2013). Los resultados mostraron una correlación negativa entre los componentes temporales relacionados con la actividad vagal (SDNN, pNN50 y RMSSD) y los componentes del perfil lipídico plasmático (TC, LDL y ratio LDL/HDL). Por otra parte, hubo una correlación positiva entre SDNN/RMSSD (como indicador del equilibrio simpático/vagal) y el CT, LDL y LDL/HDL. Sin embargo, en el grupo de AF, los niveles de la relación LF/HF no aumentaron significativamente con los incrementos de los niveles de lípidos, lo que podría deberse a un efecto modulador de la práctica de actividad física sobre el exceso de función simpática. En ese sentido, podría indicar que en el análisis de la actividad física existe una relación directa entre el componente parasimpático y el nivel de actividad física y una respuesta inversa para las personas sedentarias (Oliveira et al. 2020).

El aumento de los niveles de insulina es una consecuencia habitual de la obesidad y el sobrepeso, ya que la secreción de grandes cantidades de adipocinas, especialmente el TNF alfa, aumenta la fosforilación de residuos de tirosina en el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), responsable de la señal intracelular de esta hormona, y disminuye la expresión génica de la proteína transportadora de glucosa GLUT-4 que responde a la insulina (Hillebrand et al. 2015). Esta correlación está establecida por varios estudios, que revelan que, entre los factores de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina y la adiposidad central se asociaron de forma independiente con la modulación autonómica cardíaca en individuos obesos (Saxton et al. 2019; Silva et al. 2017). En este estudio, se observó que el grupo de AF obtuvo mejores resultados tanto en las concentraciones de insulina como en los niveles HOMA-IR que el grupo de IP (Tabla 1 y Figura 1). Numerosos estudios han establecido una relación directa entre los valores elevados del perfil lipídico y los niveles elevados de insulina plasmática medidos a través del Steady-state Plasma Glucose (SSPG) y el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI), respectivamente (Hegde and Solomon 2015; Rabbone et al. 2009; Hirano 2018; Ormazabal et al. 2018). Asimismo, el grupo PI obtuvo una fuerte correlación entre los niveles de insulina y la relación HL/HF ( $p = 0,0001$ ,  $R^2 = 0,786$ ) (Figura 2). La RI provocaría una alteración en la estimulación del SNA sobre la actividad en el nodo sinusal, modificando su sensibilidad. Así, se ha demostrado que existe una correlación entre la hiperinsulinemia y la elevada activación simpática (Poon et al. 2020). Hay dos mecanismos que podrían explicar la estimulación simpática ligada a la hiperinsulinemia. A nivel central, habría una activación desde el núcleo arqueado del hipotálamo, que es la vía que hiperpolariza las neuronas del núcleo motor dorsal del vago y del núcleo del tracto solitario, asociada a un aumento de los niveles plasmáticos de insulina (Zhao et al. 2013; Williams and Smith 2006). Por otro lado, a nivel periférico, estos mecanismos compensatorios estarían asociados a corrientes iónicas específicas en los mecanorreceptores de los cuerpos carotídeos, como la desensibilización de una vía vagal aferente, estimulada por la colecistoquinina gástrica y la leptina (Lambert et al. 2015). Diferentes estudios han demostrado que el sobrepeso y la RI se asocian a un aumento de la FC en reposo debido a la estimulación adrenérgica (Contreras-Leal and Santiago-García 2011; Oliveira et al. 2020; O'Connell and Genest 2001; Katsogiannos et al. 2020). Los hallazgos descritos coinciden con los reportados en un estudio que asoció el grado de activación autonómica con la RI, reportando también una correlación negativa entre el

HOMA-IR y los niveles de modulación parasimpática (Oliveira et al. 2020). Esto podría deberse a la inflamación crónica de bajo nivel que suelen tener las personas con obesidad, que se caracteriza por una elevada producción de adipocinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$  y la interleucina 1 (IL-1). En este sentido, el TNF- $\alpha$  sería el precursor de la RI, ya que, en primer lugar, promueve una disminución de la capacidad de fosforilación de los residuos de tirosina del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) (necesario para la señalización intracelular de la insulina) y, en segundo lugar, reduce la expresión génica de la proteína de transporte de glucosa sensible a la insulina GLUT-4 (Windham et al. 2012). Como se indicó anteriormente, estos hallazgos concuerdan con los resultados obtenidos en este estudio, que muestran una tendencia estadísticamente significativa entre la potencia espectral determinada por la relación LF/HF (un indicador de mayor actividad simpática) y el nivel de insulina en personas con sobrepeso que además son sedentarias (Figura 2).

En cuanto al perfil lipídico, se sabe que las personas con sobrepeso tienden a mostrar dislipidemia aterogénica, que se caracteriza por un aumento de los TG y LDL y una disminución de los niveles de HDL (Hamjane et al. 2020). Así, los resultados del presente estudio muestran que el grupo con IP tuvo mayores niveles de lípidos en sangre, con diferencias entre TC, TG, LDL, VLDL y WC en función del nivel de actividad física (Tabla 1, Figura 1). El grupo de AF mostró niveles significativamente más bajos en todos los indicadores de dislipidemia. Por lo tanto, se podría afirmar que tener un estilo de vida físicamente activo protege contra este factor de riesgo cardiovascular incluso en personas con sobrepeso. Este resultado se confirma en un estudio en el que un grupo de personas con obesidad, con diabetes de tipo 2 y enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), realizó un protocolo de entrenamiento HIIT de ocho semanas. Estos individuos obtuvieron mayores descensos en los niveles de lípidos (CT pre  $191,4 \pm 9,5$  vs. post  $176,5 \pm 8,2$ ; LDL pre  $96,3 \pm 5,4$  vs. post  $90,4 \pm 4,7$ ; VLDL pre  $86,2 \pm 4,3$  vs. post  $81,4 \pm 3,9$ ), lo que sugiere que las personas con obesidad con altos niveles de perfil lipídico podrían mejorar en gran medida sus niveles de dislipidemia mediante programas de intervención basados en el ejercicio físico (en este caso el entrenamiento HIIT) (Abdelbasset et al. 2019).

Ser físicamente activo, aumentar los minutos diarios de actividad física vigorosa y/o moderada, y reducir los hábitos sedentarios juegan un papel fundamental en la respuesta

metabólica y autonómica. Un estilo de vida físicamente activo puede relacionarse con mejores indicadores de composición corporal (IMC, WC), que se asocian con menores factores de riesgo cardiovascular y mejor calidad de vida (Pazzianotto-Forti et al. 2020; Dias et al. 2021; Zouhal et al. 2020). Esta afirmación coincide con los resultados obtenidos en este trabajo (Tabla 1). En el presente estudio, el nivel de actividad física se evaluó mediante la aplicación del cuestionario IPAQ. Independientemente de la intensidad del ejercicio físico declarado, el grupo de AF mostró mejores valores tanto en el perfil lipídico como en los indicadores de función del SNA (Tabla 1). En concordancia con estos resultados, una intervención de ejercicio físico, en la que se compararon diferentes intensidades de entrenamiento (intensidad alta y moderada) para determinar la intensidad que producía mejor respuesta en los parámetros cardiovagales, reportó que ambos protocolos de entrenamiento mostraron cambios en SDNN, HF y LF a favor de una mayor modulación de la función vagal sobre la función simpática (Silva et al. 2019). El proceso de reclutamiento para conseguir muchos participantes voluntarios entre personas con sobrepeso u obesidad para este tipo de estudios no es fácil, sin embargo, hay que reconocer que el pequeño tamaño de la muestra es una limitación para generalizar los resultados con garantías.

#### 6.3.5. Conclusión

Los resultados muestran que existe una correlación directa y significativa entre la actividad simpática, los niveles de insulina y los indicadores de dislipidemia en el grupo de personas que declararon llevar un estilo de vida sedentario. También hubo mejores valores del perfil lipídico y de la composición corporal en el grupo que declaró ser físicamente activo. Un estilo de vida físicamente activo podría prevenir alteraciones perjudiciales en el perfil lipídico, incluso en personas con sobrepeso, y conducir a una mayor actividad parasimpática. Teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra analizada no es representativo, son necesarias más investigaciones con muestras más grandes y pruebas de aptitud física para conocer el nivel de actividad física.

## 6.2.6. Referencias

- Abdelbasset, W.K.; Tantawy, S.A.; Kamel, D.M.; Alqahtani, B.A.; Soliman, G.S. A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine* 2019, 98, e14918.
- Alvarez, G.E.; Beske, S.D.; Ballard, T.P.; Davy, K.P. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002, 106, 2533–2536.
- Ayer, J.; Charakida, M.; Deanfield, J.E.; Celermajer, D.S. Lifetime risk: Childhood obesity and cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2015, 36, 1371–1376.
- Badrov, M.B.; Bartol, C.L.; DiBartolomeo, M.A.; Millar, P.J.; McNevin, N.H.; McGowan, C.L. Effects of isometric handgrip training dose on resting blood pressure and resistance vessel endothelial function in normotensive women. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013, 113, 2091–2100.
- Biadgilign, S.; Mgutshini, T.; Haile, D.; Gebremichael, B.; Moges, Y.; Tilahun, K. Epidemiology of obesity and overweight in sub-Saharan Africa: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017, 7, e017666.
- Böhm, M.; Reil, J.-C.; Deedwania, P.; Kim, J.B.; Borer, J.S. Resting heart rate: Risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2015, 128, 219–228.
- Bull, F.C.; Al-Ansari, S.S.; Biddle, S.; Borodulin, K.; Buman, M.P.; Cardon, G.; Carty, C.; Chaput, J.P.; Chastin, S.; Chou, R.; et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br. J. Sports Med.* 2020, 54.
- Chen, W.; Leo, S.; Weng, C.; Yang, X.; Wu, Y.; Tang, X. Mechanisms mediating renal sympathetic nerve activation in obesity-related hypertension. *Herz* 2015, 40 (Suppl. S2), 190–196.
- Chintala, K.K.; Krishna, B.H.; N, M.R. Heart rate variability in overweight health care students: Correlation with visceral fat. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015, 9, CC06-8.
- Contreras-Leal, É.A.; Santiago-García, J. Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. *Rev. Ordem Med.* 2011, 22, 103–115.
- Costa, J.; Moreira, A.; Moreira, P.; Delgado, L.; Silva, D. Effects of weight changes in the autonomic nervous system: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2019, 38, 110–126.
- Da Cuña Carrera, I.; Lantarón Caeiro, E.M.; González González, Y.; Gutiérrez Nieto, M. Repercusión del sedentarismo en la respuesta cardiorrespiratoria en estudiantes universitarios / Sedentarism Impact on Cardio-Respiratory Response in College Students. *RIMCAFD* 2017.

- Dias, A.R.L.; de Souza, K.A.; Dos Santos, K.M.; Peçanha, T.; Ferreira, J.C.; Cambri, L.T.; Arsa, G. Acute Exercise Increases the Ambulatory Cardiac Modulation of Young Men with Overweight/Obesity. *Res. Q. Exerc. Sport* 2020, 1–9.
- Díaz-Martínez, X.; Petermann, F.; Leiva, A.M.; Garrido-Méndez, A.; Salas-Bravo, C.; Martínez, M.A.; Labraña, A.M.; Duran, E.; Valdivia-Moral, P.; Zagalaz, M.L.; et al. Association of physical inactivity with obesity, diabetes, hypertension and metabolic syndrome in the Chilean population. *Rev. Med. Chil.* 2018, 146, 585–595.
- Espinoza-Salinas, A.; Zafra-Santos, E.; Pavez-Von Martens, G.; Cofré-Bolados, C.; Lemus-Zúñiga, J.; Sánchez-Aguilera, P. Heart rate variability and insulin resistance among obese males. *Rev. Med. Chil.* 2015, 143, 1129–1135.
- Farah, B.Q.; Andrade-Lima, A.; Germano-Soares, A.H.; Christofaro, D.G.D.; de Barros, M.V.G.; do Prado, W.L.; Ritti-Dias, R.M. Physical Activity and Heart Rate Variability in Adolescents with Abdominal Obesity. *Pediatr. Cardiol.* 2018, 39, 466–472.
- Guarino, D.; Nannipieri, M.; Iervasi, G.; Taddei, S.; Bruno, R.M. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front. Physiol.* 2017, 8, 665.
- Hamjane, N.; Benyahya, F.; Nourouti, N.G.; Mechita, M.B.; Barakat, A. Cardiovascular diseases and metabolic abnormalities associated with obesity: What is the role of inflammatory responses? A systematic review. *Microvasc. Res.* 2020, 131, 104023.
- Hegde, S.M.; Solomon, S.D. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015, 17, 77.
- Hillebrand, S.; Swenne, C.A.; Gast, K.B.; Maan, A.C.; le Cessie, S.; Jukema, J.W.; Rosendaal, F.R.; den Heijer, M.; de Mutsert, R. The role of insulin resistance in the association between body fat and autonomic function. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015, 25, 93–99.
- Hirano, T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018, 25, 771–782. [CrossRef] [PubMed] 46. Ormazabal, V.; Nair, S.; Elfeky, O.; Aguayo, C.; Salomon, C.; Zúñiga, F.A. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018, 17, 122.
- James, W.P. Obesity—A modern pandemic: The burden of disease. *Endocrinol. Nutr.* 2013, 60 (Suppl. S1).
- Jokinen, E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatr.* 2015, 67, 25–32.
- Katsogiannos, P.; Kamble, P.G.; Wiklund, U.; Sundbom, M.; Espes, D.; Hammar, U.; Karlsson, F.A.; Pereira, M.J.; Eriksson, J.W. Rapid changes in neuroendocrine regulation may contribute to reversal of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *Endocrine* 2020, 67, 344–353.



- Kohl, H.W.; Craig, C.L.; Lambert, E.V.; Inoue, S.; Alkandari, J.R.; Leetongin, G.; Kahlmeier, S. The pandemic of physical inactivity: Global action for public health. *Lancet* 2012, 380.
- La Rovere, M.T.; Christensen, J.H. The autonomic nervous system and cardiovascular disease: Role of n-3 PUFAs. *Vascul. Pharmacol.* 2015, 71, 1–10.
- Lambert, E.A.; Teede, H.; Sari, C.I.; Jona, E.; Shorakae, S.; Woodington, K.; Hemmes, R.; Eikelis, N.; Straznicky, N.E.; De Courten, B.; et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. *Clin. Endocrinol.* 2015, 83, 812–819.
- Liao, C.-D.; Tsauo, J.-Y.; Hsiao, D.-J.; Liou, T.-H.; Huang, S.-W.; Lin, L.-F. Association of physical capacity with heart rate variability based on a short-duration measurement of resting pulse rate in older adults with obesity. *PLoS ONE* 2017, 12, e0189150.
- Mantilla Toloza, S.C.; Gómez-Conesa, A. El Cuestionario Internacional de Actividad Física. Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional. *Rev. Iberoam. Fisioter. Kinesiol* 2007, 10, 48–52.
- Mehta, R.K. Impacts of obesity and stress on neuromuscular fatigue development and associated heart rate variability. *Int. J. Obes.* 2015, 39, 208–213.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002, 106, 3143–3421.
- O’Connell, B.J.; Genest, J., Jr. High-density lipoproteins and endothelial function. *Circulation* 2001, 104, 1978–1983.
- Obesity and Overweight. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 2 December 2020).
- Oliveira, C.; Silveira, E.A.; Rosa, L.; Santos, A.; Rodrigues, A.P.; Mendonça, C.; Silva, L.; Gentil, P.; Rebelo, A.C. Risk Factors Associated with Cardiac Autonomic Modulation in Obese Individuals. *J. Obes.* 2020, 2020, 7185249.
- Paschoal, M.A.; Trevizan, P.F.; Scodeler, N.F. Heart rate variability, blood lipids and physical capacity of obese and non-obese children. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009, 93, 239–246.
- Pazzianotto-Forti, E.M.; Moreno, M.A.; Plater, E.; Baruki, S.B.S.; Rasera-Junior, I.; Reid, W.D. Impact of Physical Training Programs on Physical Fitness in People with Class II and III Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys. Ther.* 2020, 100, 963–978.

- Poddar, M.G.; Kumar, V.; Sharma, Y.P. Automated diagnosis of coronary artery diseased patients by heart rate variability analysis using linear and non-linear methods. *J. Med. Eng. Technol.* 2015, 39, 331–341.
- Poon, A.K.; Whitsel, E.A.; Heiss, G.; Soliman, E.Z.; Wagenknecht, L.E.; Suzuki, T.; Loehr, L. Insulin resistance and reduced cardiac autonomic function in older adults: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020, 20, 217.
- Pratt, M.; Ramirez Varela, A.; Salvo, D.; Hw, K.I.; Ding, D. Attacking the pandemic of physical inactivity: What is holding us back? *Br. J. Sports Med.* 2020, 54.
- Rabbone, I.; Bobbio, A.; Rabbia, F.; Bertello, M.C.; Ignaccolo, M.G.; Saglio, E.; Morello, F.; Veglio, F.; Pacini, G.; Cerutti, F. Early cardiovascular autonomic dysfunction, beta cell function and insulin resistance in obese adolescents. *Acta Biomed.* 2009, 80, 29–35.
- Reinehr, T. Effectiveness of lifestyle intervention in overweight children. *Proc. Nutr. Soc.* 2011, 70, 494–505.
- Ridker, P.M.; Everett, B.M.; Thuren, T.; MacFadyen, J.G.; Chang, W.H.; Ballantyne, C.; Fonseca, F.; Nicolau, J.; Koenig, W.; Anker, S.D.; et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1119–1131.
- Russo, L.; Lumeng, C.N. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* 2018, 155, 407–417.
- Saxton, S.N.; Clark, B.J.; Withers, S.B.; Eringa, E.C.; Heagerty, A.M. Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure: Role of Perivascular Adipose Tissue. *Physiol. Rev.* 2019, 99, 1701–1763.
- Shaffer, F.; Ginsberg, J.P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front. Public Health* 2017, 5, 258.
- Silva, L.R.B.; Gentil, P.R.V.; Beltrame, T.; Basso Filho, M.A.; Alves, F.M.; Silva, M.S.; Pedrino, G.R.; Ramirez-Campillo, R.; Coswig, V.; Rebelo, A.C.S. Exponential model for analysis of heart rate responses and autonomic cardiac modulation during different intensities of physical exercise. *R. Soc. Open Sci.* 2019, 6, 190639.
- Silva, L.R.B.E.; Zamunér, A.R.; Gentil, P.; Alves, F.M.; Leal, A.G.F.; Soares, V.; Silva, M.S.; Vieira, M.F.; Simões, K.; Pedrino, G.R.; et al. Cardiac Autonomic Modulation and the Kinetics of Heart Rate Responses in the On- and Off-Transient during Exercise in Women with Metabolic Syndrome. *Front. Physiol.* 2017, 8, 542.
- Swinburn, B.A.; Sacks, G.; Hall, K.D.; McPherson, K.; Finegood, D.T.; Moodie, M.L.; Gortmaker, S.L. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011, 378.

- Thayer, J.F.; Fischer, J.E. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine, and plasma cholesterol in apparently healthy human adults. *Int. J. Cardiol.* 2013, 162, 240–244.
- Voulgari, C.; Pagoni, S.; Vinik, A.; Poirier, P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism* 2013, 62, 609–621.
- Wewege, M.A.; Thom, J.M.; Rye, K.-A.; Parmenter, B.J. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2018, 274, 162–171.
- Williams, K.W.; Smith, B.N. Rapid inhibition of neural excitability in the nucleus tractus solitarius by leptin: Implications for ingestive behavior. *J. Physiol.* 2006, 573, 395–412.
- Williams, S.M.; Eleftheriadou, A.; Alam, U.; Cuthbertson, D.J.; Wilding, J.P.H. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther.* 2019, 10, 1995–2021.
- Windham, B.G.; Fumagalli, S.; Ble, A.; Sollers, J.J.; Thayer, J.F.; Najjar, S.S.; Griswold, M.E.; Ferrucci, L. The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *J. Obes.* 2012, 2012, 149516.
- Zhao, K.; Ao, Y.; Harper, R.M.; Go, V.L.W.; Yang, H. Food-intake dysregulation in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats: Hypothesized role of dysfunctional brainstem thyrotropin-releasing hormone and impaired vagal output. *Neuroscience* 2013, 247, 43–54.
- Zouhal, H.; Ben Abderrahman, A.; Khodamoradi, A.; Saeidi, A.; Jayavel, A.; Hackney, A.C.; Laher, I.; Algotar, A.M.; Jabbour, G. Effects of physical training on anthropometrics, physical and physiological capacities in individuals with obesity: A systematic review. *Obes. Rev.* 2020, 21, e13039.

## **6.4. Estudio 4. Efectos del entrenamiento cardiovascular en la respuesta autonómica en personas con sobrepeso**

### 6.4.1. Introducción

La obesidad es un trastorno metabólico de origen multifactorial. Su incidencia ha ido en aumento, tanto en países desarrollados como Estados Unidos y en vías de desarrollo, y ha llevado a un incremento de comorbilidades asociadas, principalmente diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (Cuadri-Fernández, 2017; Torres, 2015; Hall, 2014).

En ella, el incremento de tejido adiposo se asocia a una mayor liberación de adipocitoquinas. Un ejemplo de esto son la leptina, interleuquinas y adiponectina, que pueden mediar cambios metabólicos como: la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina (RI) y dislipidemia. En esta línea, la obesidad ha sido asociada con alteraciones en la función del sistema nervioso autónomo (SNA), debido a una alteración del balance autonómico sobre el nódulo sinusal (Sekine, 2001; Marques, Pastre, Freitas & Fernandes, 2010). Un incremento del tejido adiposo se ha relacionado con una mayor descarga simpática en condiciones de reposo (Álvarez, Stacy, Beske, Ballar & Kevyn, 2002), además de tener una menor actividad vagal vinculada a una disminución de la sensibilidad barorrefleja (Farah, Wagner, Thiago & Raphael, 2013; Skrapari et al., 2007).

Adicionalmente, se ha establecido que en la población obesa existe una fuerte asociación con la RI y un estado de hiperinsulinemia, generando una alteración en el balance autonómico del corazón (Windham, 2012; Straznicky, 2014), estableciendo, así, una disminución de la sensibilidad del nódulo sinusal a las influencias del SNA. (Kuller et al., 1991).

Uno de los métodos para valorar la función autonómica es la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) (Stein et al., 2009), la cual engloba el análisis de las variaciones de los intervalos entre ondas R sucesivas en un electrocardiograma (Kingsley & Figueroa, 2014). La VFC no solo aporta información acerca de la regulación electrofisiológica y autonómica, sino también de las fluctuaciones respiratorias, respuestas barorreflejas y modificaciones circadianas que determinan la frecuencia cardíaca (Force, 1996). Existen diferentes métodos de valoración de la VFC, entre los cuales encontramos los métodos lineales, no lineales y espectrales (Poddar et al, 2015; Stein et al, 2009; Lewis & McNarry, 2013). Los métodos lineales entregan información de los dominios de tiempo y frecuencia del VFC (Poddar et al., 2015). Los no lineales

nos informan acerca del comportamiento fractal de la VFC (aleatoriedad de los patrones de frecuencia entre las series de tiempo de los intervalos R-R) y del balance simpático vagal. Por último, los métodos espectrales cuantifican la cantidad de variación en los intervalos R-R a diferentes frecuencias, entregando información de la actividad del SNA, pero también del sistema renina angiotensina aldosterona y del patrón respiratorio (Stein et al., 2009). Se ha observado que las personas obesas presentan mayores alteraciones en la VFC, con una modulación simpática aumentada y paralelamente una disminución de la actividad vagal (Skrapari et al., 2007).

El ejercicio de forma regular está asociado con adaptaciones positivas en la composición corporal, condición física, niveles de inflamación crónica e índices de VFC favorables, especialmente reflejados en un aumento de la modulación vagal y una reducción de la activación del Sistema Nervioso Simpático (SNS) (Straznicky et al., 2014). Esta modificación del balance autonómico, que favorece la activación del Sistema Nervioso Parasimpático (SNP), se ha asociado a una inhibición de la inflamación crónica por descarga simpática, suprimiendo la síntesis y liberación de citoquinas pro inflamatorias (Windham et al., 2012). Debido al mayor riesgo que se presenta en esta población en desarrollar anormalidades en la VFC y de padecer eventos cardíacos, es que ha sido muy difícil establecer la dosificación de ejercicio físico en este grupo etario (Straznicky et al., 2014).

Históricamente, los programas de ejercicio en modalidad aeróbica continua y últimamente de fuerza, han sido utilizados como los principales métodos de intervención no invasiva para mejorar los parámetros de la VFC y disminuir el riesgo de padecer una Enfermedad Cardiovascular (ECV). Además, la combinación de ambos protocolos de ejercicio es la vía más efectiva para alcanzar resultados beneficiosos (Windham et al., 2012).

En las últimas décadas ha emergido una nueva estrategia de ejercicio, denominado entrenamiento interválico de alta intensidad (EIAI), que ha demostrado ser eficaz en la mejora del estado físico asociado a la salud de las personas (Gist et al., 2013). Este método consiste en cortas, pero intensas series de ejercicio intercalados, con breves periodos de pausa activa o pasiva (Guiraud et al., 2012; Dupont et al., 2003). La principal ventaja del EIAI es el corto periodo de tiempo que se necesita para completar el entrenamiento, requiriendo un mínimo de equipamiento y adaptaciones físicas. El EIAI produce iguales o mayores ganancias cardiometabólicas en el corto plazo, en comparación al ejercicio

aeróbico continuo (Costigan et al., 2015), presentando una percepción del esfuerzo menor, menores niveles de catecolaminas plasmáticas y aumentos en las concentraciones de lactato en sangre (Meyer et al., 1996). Se ha demostrado, además, que el EIAI reduce el riesgo de padecer una ECV en adultos sanos (Lee et al., 2003). Incluso, sorprendentemente, con protocolos de una sola sesión de EIAI a la semana, fue suficiente para reducir el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares en hombres y mujeres, comparado con sujetos sedentarios (Wisløff et al., 2006; Duarte et al., 2013).

Este estudio busca dejar evidencia del efecto de un protocolo interválico de alta intensidad en la actividad cardiovagal en personas con sobrepeso.

#### 6.4.2. Material y método

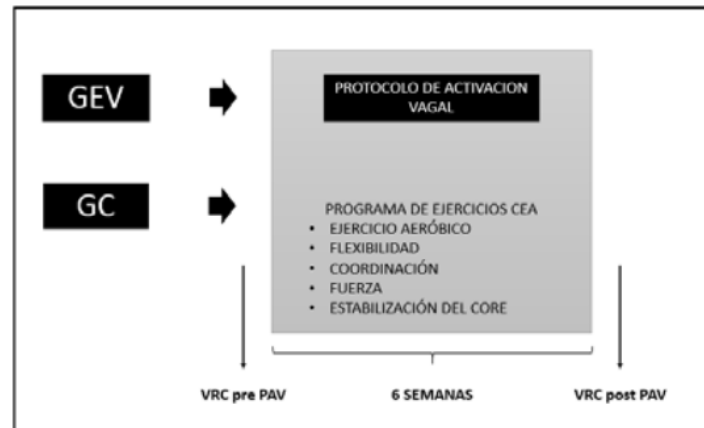
##### **Diseño**

Este trabajo presenta un diseño de tipo cuasi experimental, longitudinal, correlacional-causal.

##### **Participantes**

Formaron parte de la muestra 20 personas con sobrepeso, sin otros antecedentes mórbidos. La edad de los participantes fue de  $24,6 \pm 2,17$  años; índice de masa corporal (IMC) de  $27,11 \pm 1,38$  kg•m<sup>-2</sup>; presión arterial sistólica de  $126,4 \pm 2,49$  mmHg y presión arterial diastólica de  $86,1 \pm 1,85$  mmHg. El muestreo fue realizado por conveniencia. Los individuos participaban en un programa de ejercicio y salud, pertenecientes al Centro de Ejercicio Adaptado (CEA), YMCA, Santiago, Chile. El trabajo consistió en la realización de ejercicio aeróbico continuo, flexibilidad, coordinación, fuerza y estabilización lumbo pélvica, supervisado por educadores físicos, kinesiólogos y médicos. Todos los participantes son físicamente activos (> 150 minutos de actividad física de intensidad moderada o vigorosa por semana). Los criterios de exclusión fueron: presión arterial (PA) sobre 130/85 mmHg no controlada y/o alguna patología músculo esquelética, metabólica o sistémica agudas o crónicas, que les impidieran realizar el protocolo de ejercicios o que modificaran los valores de la VFC. Se consideraron las normas de la Declaración de Helsinki para intervención con seres humanos. Todos los voluntarios firmaron el consentimiento informado. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Santo Tomás, Santiago de Chile.

**Figura 1.** Diseño del modelo experimental.



Ambos grupos de intervención (GEV) y control (GC) participaron programa de ejercicios del CEA durante un periodo de seis semanas asistiendo tres veces durante la semana. El grupo de entrenamiento vagal (GEV) realizó el protocolo de activación vagal (PAV) en conjunto con el programa de ejercicios.

### Procedimiento

En el Laboratorio de Fisiología de la Universidad Santo Tomás, Santiago de Chile, se desarrolló el estudio, en conjunto con el CEA. Las 20 personas fueron distribuidas en dos grupos al azar, grupo de intervención (GI) (n=10) y grupo control (GC) (n=10). Los dos grupos se mantuvieron en el programa de ejercicios del CEA durante seis semanas, con una frecuencia de tres veces a la semana. El GI, además del protocolo de base, llevó a cabo el programa de activación vagal. Durante la mañana (entre las ocho y 10 horas), se realizó la medición de la VFC y PA, dos días antes y después de las seis semanas que duró la intervención, (figura 1). Se controló la correcta hidratación de los participantes y se evitó el consumo de alimentos en las dos horas anteriores a la medición. Se valoró la frecuencia cardíaca (FC), PA, y percepción de esfuerzo, por medio de la escala Borg, con fines de seguridad y control, considerando que un valor sobre 15 se interrumpe el protocolo.

### Función autonómica

Antes de la medición de la VFC, los participantes debían estar durante 15 minutos en la posición decúbito supino. Para su implementación, se hizo uso de un cardiotacómetro (POLAR modelo RS800CX, Finlandia), que registra la variación de los intervalos R-R en el tiempo. Los intervalos RR fueron medidos durante un periodo de cinco minutos. A través del software POLAR PROTRAINER 5, se registraron y convirtieron los datos a intervalos en milisegundos (ms) en formato TXT. Estos últimos fueron analizados por el

software Kubios HRV® Analysis V2.0 (Universidad de Kuopio, Finlandia), con las respectivas autorizaciones, determinando las características no lineales (SD1) y espectrales (LF, HF y la relación LF/HF) de la VFC.

### **Variables Hemodinámicas**

Previo a comenzar el protocolo, se determinaron la PA máxima y la FC. Después de 20 minutos de reposo en posición sentada, la PA se midió a ciegas, mediante auscultación, por un especialista, utilizando el equipo Omrom m6 / confort, mientras que la FC se evaluó con un oxímetro de pulso (Saturómetro Heal Force® Prince 100F). El doble producto se calculó como FC (lpm) x presión sistólica (PAS) (mmHg). PAS y FC se midieron al mismo tiempo, en dos oportunidades, con intervalos de tres minutos.

### **Protocolo de activación vagal**

Protocolo de Activación Vagal (PAV) lo definimos como un EIAI de transición ejercicio-reposo de alta intensidad, cuyo objetivo es modificar el balance autonómico, aumentando la activación vagal y favoreciendo una retirada simpática. Desde el punto de vista operacional, nos referimos específicamente al protocolo de Duarte y cols. 2013. Este protocolo se ejecuta sobre un cicloergómetro sin resistencia externa (Monark, modelo Ergomedic 874E), ajustado ergonómicamente a cada individuo, quienes recibieron previamente instrucciones de la ejecución del protocolo. Consta de dos fases: Una, el individuo permanece sentado durante 55 segundos sin pedalear (fase pasiva); Dos, pedaleo a máxima intensidad durante cinco segundos (fase activa). El individuo repite este ciclo cinco veces, con una duración total de cinco minutos. Durante la fase activa, el individuo es alentado a realizarlo a la máxima intensidad. La prueba se realizó en un ambiente indoor, en las instalaciones del CEA.

### **Análisis estadístico**

En cuanto a las variables cuantitativas, se emplearon la media y la desviación estándar como estadígrafos de descripción. En este estudio, se empleó un análisis de varianza de un factor como medidas repetidas. Los tratamientos o factores en esta prueba fueron grupo control y grupo experimental, y como medidas repetidas se emplearon dos evaluaciones en el tiempo (una y seis semanas). Para estimar las diferencias, se usó EMMEANS, que muestra las medias marginales estimadas de la variable dependiente y



sus errores estándar de las medias para los factores especificados. Como significancia estadística, se empleó un valor  $p < .05$ . Por último, todas las pruebas estadísticas se realizaron con el programa SPSS V20 (IBM 2011).

### 6.4.3. Resultados

#### Variabiles hemodinámicas y antropométricas

La información recopilada de los 20 participantes se presenta en la Tabla 1. No se observaron diferencias en el peso corporal, FC de reposo, doble producto y PA, entre los GC y GI previo a la evaluación (Tabla 1). Posterior a la intervención, se observó una tendencia a disminuir de la FC de reposo en el GI, desde  $75,8 \pm 4,26$  a  $70,8 \pm 4,26$  latidos por minuto. Adicionalmente, en este grupo se mostró una marcada tendencia a disminuir el doble producto ( $94,9 \pm 7$  a  $88,1 \pm 7,7$ ) y la PAS ( $120 \pm 4,35$  a  $115 \pm 2,57$  mmHg). Ambos grupos no presentaron cambios en el peso corporal posterior a la intervención.

**Tabla 1.** Datos de los participantes del grupo control (GC) y de intervención (GI) pre y post aplicación del protocolo de activación vagal (PAV).

Variables	GC		GI	
	Pre PAV	Post PAV	Pre PAV	Post PAV
Peso (kg)	74,5 (5,31)	75 (3,26)	81,2 (3,87)	81 (3,83)
FC (lpm)	76,25 (3,83)	74,25 (2,62)	75,8 (4,26)	70,8 (4,26)
Doble Producto	95,9 (7,3)	91,1 (6,1)	94,9 (7)	88,1 (7,4)
PAS (mmHg)	124 (2,42)	119 (1,78)	120 (4,35)	115 (2,57)
PAD (mmHg)	83 (3,46)	82 (5,02)	79 (2,18)	80 (3,53)
LF (ms <sup>2</sup> )	2524 (5,71)	2431 (3,87)	2176 (5,17)	1986 (3,21)
HF (ms <sup>2</sup> )	1179 (6,33)	1197 (7,09)	993 (6,43)	1154 (4,73)
LF/HF	2,14 (0,25)	2,03 (0,19)	2,19 (0,22)	1,72 (0,16)*
SD1 (ms)	39,8 (2,9)	40,7 (1,2)	38,6 (2,8)	59 (7,32)*

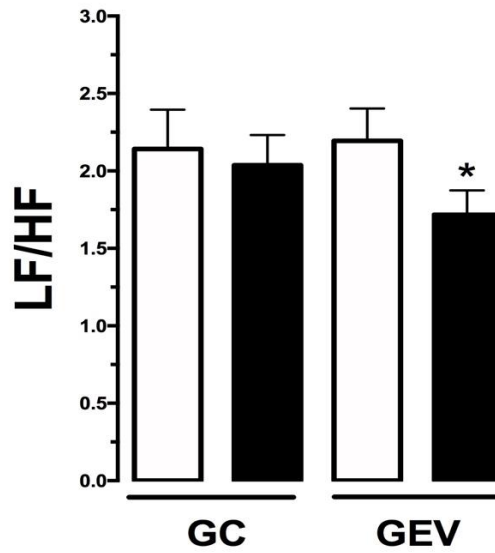
Los valores están expresados por la media y desviación estándar. \* $p < .05$ .

#### Variabilidad de la frecuencia cardiaca

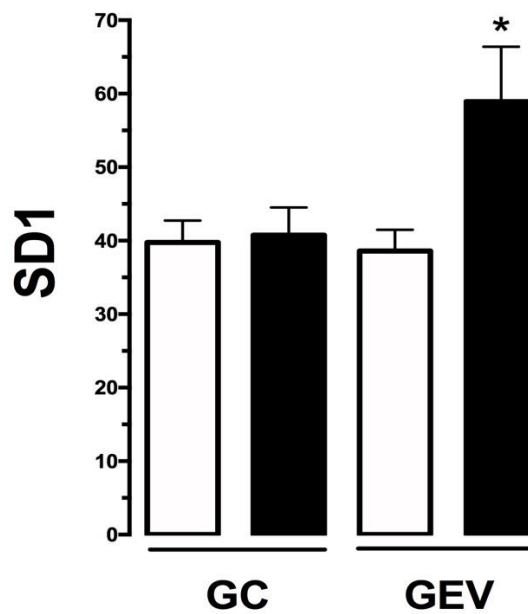
Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el GI y GC. Diferencias significativas existen en los tiempos donde los valores de inicio son menores que a la sexta semana (F: 16, 565; G.L.=1; 7;  $p = .005$ ) y solo existe diferencia estadística entre el valor LF/HF del GI, entre la semana uno > semana seis (EMMEANS = .474;  $p =$

.002), figura 2. El valor eta-cuadrado parcial calculado para las evaluaciones (Tiempo) fue .703. Considerado como un tamaño del efecto fuerte (Bakeman et al., 2005).

**Figura 2.** Valores promedio para LF/HF en el grupo control (GC) y grupo de entrenamiento vagal (GEV).



**Figura 3.** Valores promedio para SD1 en el grupo control (GC) y grupo de entrenamiento vagal (GEV)



En el caso de la SD1, los resultados muestran que existen diferencias significativas entre el GI y GC. Diferencias significativas existen en los tiempos donde los valores de inicio son menores que a la sexta semana (F: 120,412; G.L.=1; 7; p= .003). Asimismo, hay diferencia estadística entre el valor SD1 del GC > GI (F: 6,700; G.L.=1; 7; p= .036) y solamente en el GI, entre la semana uno > semana seis (EMMEANS =10,400; p= .001), figura 3. El valor eta-cuadrado parcial calculado para las evaluaciones (Tiempo) fue .745. Considerado como un tamaño del efecto fuerte (Bakeman et al., 2005).

#### 6.4.5. Discusión

En este trabajo de investigación se analizó la función autonómica, a partir del comportamiento electrofisiológico del corazón, frente a la adaptación que implica un ejercicio de transición rápida reposo-ejercicio de alta intensidad. Específicamente, en una modalidad que da énfasis en la activación del SNP. Los resultados muestran que, tras seis semanas de intervención con un PAV, aumentó la modulación vagal de reposo en personas con sobrepeso. Lo anterior, a través de un protocolo de bajo costo y alto beneficio cardiovascular, comparado con otros tipos de estrategias, como es el caso del ejercicio aeróbico continuo.

Duarte et al. no definen el motivo ni los argumentos que respalden la articulación de tiempos e intensidades del protocolo de que utilizamos como modelo. Sin embargo, en este estudio, el protocolo de entrenamiento tuvo gran impacto en las variables cardiovasculares evaluadas. Los dos valores implicados en el balance autonómico mejoraron sustancialmente, tanto a nivel de la distribución de los patrones frecuenciales (valores espectrales), como en el comportamiento multifractal de la VFC (valores no lineares). A pesar de que ambos grupos pertenecían a un programa regular de ejercicio físico, solo el entrenamiento vagal mostró cambios en los parámetros de VFC al término de la intervención. Al parecer el mecanismo fisiológico que responde a las modificaciones cardiovagales, corresponde en un inicio a una disminución inmediata del tono vagal, incrementando el gasto cardiaco y FC durante los primeros cinco segundos. El cese del ejercicio produce sobrecarga de volumen/presión en los cuerpo carotídeos y activación del barorreflejo. Con un período de entrenamiento de múltiples repeticiones, la reeducación del arco reflejo vuelva a la activación vagal inducida por el ejercicio. Inmediatamente finalizado el protocolo de ejercicio se observa una cinética de la FC con un comportamiento bifásico (Wisløff et al., 2006; Gladwell et al., 2010; Marques et al.,

2015), caracterizándose por una rápida disminución debido a un incremento de la actividad vagal, seguido de una segunda fase más prolongada en la disminución de la FC en el tiempo por una lenta retirada simpático-adrenal. El PAV repite constantemente esta serie de eventos fisiológicos, generando cambios cíclicos del balance del SNA. La recuperación de la FC está modulada por el balance autonómico y dependerá de los diferentes sistemas que controlen la modulación de la respuesta del SNA posterior al ejercicio, entre ellos está los mecanismos centrales, el metabolorreflejo y el barorreflejo (Wisløff et al., 2006; Gladwell et al., 2010). Esto nos indica, fuertemente, que la incorporación de un PAV es útil para lograr adaptaciones cardiovasculares óptimas.

La relevancia de la función que realiza el SNP está en la fase inicial de recuperación post ejercicio, donde existe una rápida disminución de la FC seguida de una fase más lenta de recuperación. Este comportamiento no solo se debe a un aumento de la actividad vagal, sino que también a una depresión del SNS, mostrando un comportamiento exponencial (Duarte et al., 2013). La literatura reporta que la fase rápida estaría comandada por el sistema nervioso central y la fase lenta por el clearance de metabolitos y señales neurohumorales que modularían el balance autonómico (Marques et al., 2015).

Diferentes tipos de entrenamientos generarán diferentes patrones de recuperación de la FC y por lo tanto una predominancia variable de las dos ramas del SNA (Wisløff et al., 2006). La predominancia vagal posterior a la realización de este tipo de entrenamiento podría explicarse en parte por las características del patrón de recuperación de la FC generado, aunque son necesarios nuevos estudios que correlacionen estas variables.

Por último, la alta prevalencia de la obesidad y sobrepeso, sumado a los costos económicos asociados, hacen necesario la incorporación de nuevas estrategias para el control y mejora de esta enfermedad. El PAV es una herramienta terapéutica que implica una mayor accesibilidad, menor tiempo de entrenamiento y requiere de un equipamiento de bajo costo, generando mayor adherencia a un programa de entrenamiento.

#### 6.4.5. Conclusión

Como conclusión, los resultados sugieren que sumar un protocolo específico de activación vagal a un programa de entrenamiento multiparamétrico, en sujetos con sobrepeso, mejora sustancialmente la modulación autonómica evaluada por VFC, al compararla con el programa multiparamétrico sin componente cardiovagal. Sin embargo,

es necesario una mayor exploración en el área, de tal forma de poder entender los mecanismos fisiológicos implicados y su compatibilidad y extrapolación a otras poblaciones.

#### 6.4.6. Referencias

- Ahmadian, M., Roshan, V. D., & Hosseinzadeh, M. (2015). Parasympathetic reactivation in children: influence of two various modes of exercise. *Clinical Autonomic Research*, 25(4), 207-212.
- Alvarez, G. E., Beske, S. D., Ballard, T. P., & Davy, K. P. (2002). Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*, 106(20), 2533-2536.
- Bakeman, R. (2005). Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behav Res Methods*. 37(3):379-84.
- Cuadri Fernández, J., Tornero Quiñones, I., Sierra Robles, Á., & Sáez Padilla, J. (2017). Revisión sistemática sobre los estudios de intervención de actividad física para el tratamiento de la obesidad (Systematic Review of Physical Activity Programs for the treatment of Obesity). *Retos*, 0(33), 261-266.
- Cunha, F. A., Midgley, A. W., Gonçalves, T., Soares, P. P., & Farinatti, P. (2015). Parasympathetic reactivation after maximal CPET depends on exercise modality and resting vagal activity in healthy men. *SpringerPlus*, 4(1), 100.
- Droguett, V. S. L., da Cruz Santos, A., de Medeiros, C. E., Marques, D. P., do Nascimento, L. S., & do Socorro Brasileiro-Santos, M. (2015). Cardiac autonomic modulation in healthy elderly after different intensities of dynamic exercise. *Clinical interventions in aging*, 10, 203.
- Duarte, C., de Castro, C., & de Araujo, C. (2013). Treinamento para disfunção vagal cardíaca com repetições da transição repouso-exercício. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, 18(6), 688-688.
- Dupont, G., Blondel, N., & Berthoin, S. (2003). Performance for short intermittent runs: active recovery vs. passive recovery. *European journal of applied physiology*, 89(6), 548-554.
- Farah, B. Q., Prado, W. L. D., Tenório, T. R. D. S., & Ritti-Dias, - 122 - *Retos*, número 38, 2020 (2º semestre) R. M. (2013). Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. *Einstein (Sao Paulo)*, 11(3), 285-290.
- Force, T. (1996). 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*, 93(5), 1043-1065.

- Gist, N. H., Fedewa, M. V., Dishman, R. K., & Cureton, K. J. (2014). Sprint interval training effects on aerobic capacity: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*, 44(2), 269-279.
- Gladwell, V. F., Sandercock, G. R. H., & Birch, S. L. (2010). Cardiac vagal activity following three intensities of exercise in humans. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 30(1), 17-22.
- Guiraud, T., Nigam, A., Gremeaux, V., Meyer, P., Juneau, M., & Bosquet, L. (2012). High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports medicine*, 42(7), 587-605.
- Hall, M. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Juncos, L. A., Wang, Z., & Hall, J. E. (2014). Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 7, 75.
- Kingsley, J. D., & Figueroa, A. (2016). Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability. *Clinical physiology and functional imaging*, 36(3), 179-187.
- Kuller, L. H., Eichner, J. E., Orchard, T. J., Grandits, G. A., McCallum, L., Tracy, R. P., & Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. (1991). The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *American journal of epidemiology*, 134(11), 1266- 1277.
- Lee, I. M., Sesso, H. D., Oguma, Y., & Paffenbarger Jr, R. S. (2003). Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation*, 107(8), 1110-1116.
- Lewis, M. J., & McNarry, M. A. (2013). Influence of age and aerobic fitness on the multifractal characteristics of electrocardiographic RR time-series. *Frontiers in physiology*, 4, 100
- Meyer, K., Samek, L., Schwaibold, M., Westbrook, S., Hajric, R., Lehmann, M., ... & Roskamm, H. (1996). Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure—application to exercise training. *European heart journal*, 17(7), 1040-1047.
- Poddar, M. G., Kumar, V., & Sharma, Y. P. (2015). Automated diagnosis of coronary artery diseased patients by heart rate variability analysis using linear and non-linear methods. *Journal of medical engineering & technology*, 39(6), 331-341.
- Sekine, M., Izumi, I., Yamagami, T., & Kagamimori, S. (2001). Obesity and cardiac autonomic nerve activity in healthy children: Results of the toyama birth cohort study. *Environmental health and preventive medicine*, 6(3), 149.
- Skrapari, I., Tentolouris, N., Perrea, D., Bakoyiannis, C., Papazafiropoulou, A., & Katsilambros, N. (2007). Baroreflex sensitivity in obesity: relationship with cardiac autonomic nervous system activity. *Obesity*, 15(7), 1685- 1693.

- Stein, P. K., Barzilay, J. I., Chaves, P. H., Domitrovich, P. P., & Gottdiener, J. S. (2009). Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age and ageing*, 38(2), 212-218.
- Straznicky, N. E., Grima, M. T., Sari, C. I., Eikelis, N., Lambert, G. W., Nestel, P. J., ... & Dixon, J. B. (2014). A randomized controlled trial of the effects of pioglitazone treatment on sympathetic nervous system activity and cardiovascular function in obese subjects with metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(9), E1701-E1707.
- Suzic Lazic, J., Dekleva, M., Soldatovic, I., Leischik, R., Suzic, S., Radovanovic, D., ... & Mazic, S. (2017). Heart rate recovery in elite athletes: the impact of age and exercise capacity. *Clinical physiology and functional imaging*, 37(2), 117-123.
- Torres Luque, G., García-Martos, M., Villaverde Gutiérrez, C., & Garatachea Vallejo, N. (2015). Papel del ejercicio físico en la prevención y tratamiento de la obesidad en adultos (The role of physical exercise in prevention and treatment of obesity in adults). *Retos*, 0(18), 47-51.
- Vanderlei, L. C. M., Pastre, C. M., Freitas Júnior, I. F., & Godoy, M. F. D. (2010). Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca em crianças obesas e eutróficas. *Arq Bras Card*, 95(1), 35-40.
- Windham, B. G., Fumagalli, S., Ble, A., Sollers, J. J., Thayer, J. F., Najjar, S. S., ... & Ferrucci, L. (2012). The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *Journal of obesity*, 2012.
- Wisløff, U., Nilsen, T. I., Drøyvold, W. B., Mørkved, S., Slørdahl, S. A., & Vatten, L. J. (2006). A single weekly bout of exercise may reduce cardiovascular mortality: how little pain for cardiac gain? 'The HUNT study, Norway'. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 13(5), 798-804.

## **6.5. Estudio 5. Effect of Autonomic Responses After Isometric Training at Different Intensities on Obese People**

### 6.5.1. Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial y compleja (Vaněčková et al. 2014) que se caracteriza por ser un estado subclínico de inflamación leve (Liao et al. 2017; Voulgari et al. 2013) y está vinculada a la aparición de otras patologías y/o comorbilidades. Constituye un reto sanitario mundial ya que su incidencia (Martínez-Martínez et al. 2014) y la prevalencia casi se ha duplicado en las últimas décadas (Guarino et al. 2017). Esta patología es una condición causada por diversos factores, que van desde la genética y la predisposición al nacimiento hasta factores socioculturales y ambientales (Suárez Carmona et al. 2017), así como los bajos niveles de actividad física (Díaz-Martínez et al. 2018) y el alto consumo de alimentos calóricos (Hegde and Solomon 2015). Además, los niveles económicos y educativos más bajos de los países en desarrollo también pueden influir en la obesidad (Carriere et al. 2013). La obesidad está vinculada a mecanismos patogénicos: un estado de hiperleptinemia (Martínez-Martínez et al. 2014), hipersecreción de citoquinas proinflamatorias (Ramírez Alvarado and Sánchez Roitz 2012) e hiperinsulinemia (Vaněčková et al. 2014) que se asocian al desarrollo de condiciones secundarias que suelen producirse como reacciones a largo plazo (Liao et al. 2014), como la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular (Kalil and Haynes 2012), la diabetes mellitus de tipo II (Martínez-Martínez et al. 2014), el síndrome metabólico (Thorp and Schlaich 2015) y la dislipidemia (Vaněčková et al. 2014). Cada uno de ellos está asociado a un estado de desequilibrio autonómico que está presente en los sujetos obesos (Costa et al. 2019) desde las fases iniciales de la enfermedad.

En la obesidad se produce un mecanismo de resistencia selectiva a los efectos de la leptina (Guarino et al. 2017; Mark 2013), donde la disfunción comienza con la disminución de los efectos anorexígenos y termogénicos de la leptina en el hipotálamo, con una disminución de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a esta sustancia en el Núcleo Arcuato (ARC), lo que favorece el aumento de peso (Guarino et al. 2017; Hall et al. 2010). Este fenómeno se traduce en un proceso de acumulación de grasa, especialmente en el compartimento central, activando el proceso inflamatorio y un aumento de la circulación de leptina (Bell and Rahmouni 2016). Esta gran circulación de leptina, incapaz de activar el CRA, afecta a los núcleos ventromedial y dorsomedial que



regulan la actividad simpático-excitatoria cardíaca y renal, aumentando así la presión arterial (PA) (Kalil and Haynes 2012; Mark 2013; Seravalle and Grassi 2016). Esto produce un aumento de la liberación de la enzima renina en el riñón, aumentando su cantidad en sangre (Hall et al. 2010; Chen et al. 2015). A continuación, el mayor número de adipocitos provoca un aumento de la secreción de angiotensinógeno (sustrato de la renina) (Seravalle and Grassi 2016) que, al interactuar con la renina, se transforma en angiotensina I (Kalil and Haynes 2012). Ésta, a su vez, interactúa con una tercera enzima denominada enzima convertidora de angiotensina y finalmente produce angiotensina II (Kalil and Haynes 2012; Chen et al. 2015), que cumple dos funciones fundamentales para este estudio: un efecto constrictor a nivel vascular, y una estimulación de la corteza suprarrenal para la liberación de aldosterona que potencia el efecto vasoconstrictor y aumenta la reabsorción renal de sodio para incrementar el volumen sanguíneo (Hall et al. 2015) aumentando así la PA y predisponiendo a los individuos a la hipertensión (Kalil and Haynes 2012; Hall et al. 2010; Seravalle and Grassi 2016; Hall et al. 2015).

Estos procesos dan lugar a un desequilibrio autonómico, caracterizado por una mayor actividad nerviosa simpática en comparación con la actividad nerviosa parasimpática en reposo (Costa et al. 2019), que puede cuantificarse mediante un análisis de la VFC (Badrov et al. 2013): un método ampliamente utilizado en la actualidad debido a su sencillez y rapidez de aplicación (Liao et al. 2017; Paschoal et al. 2009; Farah et al. 2017). La VFC responde a la diferencia de tiempo en milisegundos entre los intervalos RR (Farah et al. 2018) en el complejo QRS que se traza en un electrocardiograma (ECG) como representación de la señal eléctrica del corazón (Jeria et al. 2011). Para interpretar estos resultados, hay que tener en cuenta que existe una mayor activación simpática en el caso de la diferencia de tiempo entre los distintos complejos RR de una serie registrada en el ECG (Indumathy et al. 2015). Se considera un estímulo constante. Es desproporcionado con respecto al nodo sinusal del corazón en el Sistema Nervioso Simpático, que aumenta la frecuencia cardíaca (FC) en reposo (Espinoza-Salinas et al. 2015). Por el contrario, existe un predominio Parasimpático cuando la distancia entre los intervalos RR es mayor con una menor FC en reposo y una mayor variación del intervalo entre latidos (Chintala et al. 2015), lo que supone un estímulo normal y adecuado hacia el nodo sinusal (Espinoza-Salinas et al. 2015). Así, el aumento de la VFC es una respuesta a una menor activación simpática y un mayor predominio parasimpático (Voulgari et al. 2013). El desequilibrio autonómico se traduce así en una mayor actividad simpática y una

menor actividad vagal (Chintala et al. 2015; Mehta 2015), que es uno de los factores desencadenantes de las comorbilidades asociadas a la obesidad, como la hipertensión arterial (Indumathy et al. 2015), el síndrome metabólico (Thorp and Schlaich 2015) y la DM2 (Pal et al. 2013).

Sin embargo, dado que la hipertensión relacionada con la obesidad es una causa importante de comorbilidad y mortalidad, es fundamental analizar los tratamientos no farmacológicos para reducir la PA. El método más eficaz hasta ahora es el entrenamiento isométrico de la fuerza de presión manual o "handgrip" (Badrov et al. 2013; Badrov et al. 2016; Somani et al. 2018; Araújo et al. 2011), que se centra en grupos musculares pequeños como los músculos flexores profundos y superficiales de los dedos (Duque et al. 1995). El entrenamiento isométrico de fuerza de presión manual (EIFPM) ha mostrado efectos potencialmente significativos en cuanto a la reducción de la PA en comparación con otros ejercicios (Jin et al. 2017) como el entrenamiento de fuerza o el entrenamiento aeróbico (Carlson et al. 2014). Carlson descubrió que el uso de la terapia de fuerza de presión manual reducía significativamente la presión sistólica (PS) en -5,20 mmHg, la presión diastólica (PD) en -3,91 mmHg y la presión arterial media (PAM) en -3,33 mmHg (Carlson et al. 2016). Además, se ha demostrado que los resultados del EIFPM fáciles de ejecutar, tienen una alta adherencia y pueden realizarse en poco tiempo (Souza et al. 2018), además de ser una herramienta útil para quienes no pueden o no quieren utilizar la farmacología (McGowan et al. 2017).

Por último, el ejercicio isométrico favorece la vasodilatación dependiente del endotelio (Badrov et al. 2013; Badrov et al. 2016), disminuyendo así la PA y previniendo su aparición además de normalizar el equilibrio autonómico (Costa et al. 2019; Araújo et al. 2011). Parece que la dilatación arterial se produce debido a un aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) (Souza et al. 2018), un potente vasodilatador (Carlson et al. 2014; Lawrence et al. 2015; Millar et al. 2011). Junto a esto, se ha evaluado el efecto generado por el entrenamiento de fuerza isométrica en grandes masas musculares mediante sentadillas y pesos libres al 30% de la fuerza máxima, y los efectos fueron beneficiosos para la regulación de la PA (Lawrence et al. 2015); sin embargo, la evidencia es escasa (Farah et al. 2018), y otros estudios han demostrado que este tipo de entrenamiento es menos efectivo (Carlson et al. 2014).

El objetivo de este estudio fue comparar las respuestas de la PA tras el ejercicio generadas por diferentes protocolos de ejercicio isométrico a distintas intensidades, en

grupos musculares grandes frente a grupos musculares pequeños, en personas sedentarias de peso normal que en aquellas con sobrepeso, de edades comprendidas entre los 20 y los 29 años.

### 6.5.2. Material y método

Este estudio presenta un diseño cuasi-experimental, longitudinal.

#### **Participantes**

En el estudio participaron en 93 sujetos de ambos sexos, divididos en 2 grupos. El primer grupo estaba formado por sujetos con desnutrición por exceso (sobrepeso u obesidad) y el otro por sujetos eutróficos. Todos los participantes eran adultos sedentarios de 20 a 29 años (el grupo con sobrepeso tenía una media de  $22 \pm 2,29$  años; el grupo eutrófico tenía una media de  $22 \pm 2,07$  años). Todos los participantes eran estudiantes de la Universidad Santo Tomás de Santiago de Chile, sin ninguna otra enfermedad cardiovascular diagnosticada o declarada, resistencia a la insulina o diabetes de tipo 2. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Del total de sujetos, 57 fueron categorizados como sobrepeso y 36 como peso normal (eutróficos). Los participantes fueron contactados personalmente y debían cumplir los siguientes requisitos para ser seleccionados: mayores de 19 años y menores de 30, categorizados como peso normal, sobrepeso u obesidad a través del Índice de Masa Corporal (IMC) (18,5 -24,9 peso normal, 24,9-29,9 sobrepeso y  $> 29,9$  obesidad), normotensos o hipertensos pero no tratados farmacológicamente, y sedentarios según la encuesta GPAQ. Los factores de exclusión incluían: consumo de fármacos excitadores del sistema simpático, traumatismos recientes en las extremidades superiores o inferiores, posibilidad de embarazo o patología metabólica conocida. Se firmó un consentimiento informado antes del experimento.

#### **Procedimiento**

El estudio piloto se realizó en el gimnasio de la Universidad Santo Tomás, Santiago. Para facilitar la realización del estudio se utilizó un dinamómetro digital de mano, una prensa de piernas, un esfigmomanómetro aneroide, un estetoscopio, un cardiotacómetro y el programa informático CARDIOMOOD.

El cálculo de la fuerza máxima de la prensa de piernas se realizó mediante un método indirecto validado conocido como Método Brzycki, que consiste en la siguiente fórmula  $1RM = 100 * Kg / (102,78 - 2,78 * Rep)$  (Nascimento et al. 2007), donde Kg es el peso utilizado y Rep es el número de repeticiones realizadas. La fuerza máxima de los flexores de los dedos se midió directamente con el dinamómetro de mano, utilizando un valor medio de 5 contracciones máximas voluntarias.

El protocolo duró una semana, contando un día de evaluación inicial y un día de evaluación final. Ambas evaluaciones consistieron en la medición de la VFC y de la presión sistólica braquial (PSB), la presión diastólica braquial (PDB) y la presión sistólica podal (PSP), la presión diastólica podal (PDP) en las extremidades dominantes y una medición antropométrica con un cálculo del IMC en la evaluación inicial. El dispositivo utilizado para medir la VFC fue un cardiotacómetro POLAR™ RS800 y el programa CARDIOMOOD, mientras que la presión arterial se midió con un esfigmomanómetro aneroide Riester™ 1350 Exacta® utilizando el método de Korotkoff. Para la medición de la VFC, se colocó a la persona en posición supina en un entorno sin ruido y bajo una luz tenue, y se realizó un registro de los intervalos RR durante 10 minutos: los primeros 5 minutos fueron de adaptación y los últimos 5 minutos de análisis. La frecuencia respiratoria se mantuvo entre 12 y 20 ciclos por minuto durante la monitorización. Tras este registro, se midió la PA en posición decúbito y, por último, se midió la PA braquial en posición sedente.

El entrenamiento se realizó durante 5 días con sesiones diarias consistentes en 4 repeticiones de 2 minutos de contracción isométrica sostenida, con una pausa de 2 minutos entre contracciones. Los participantes se dividieron en grupos de trabajo: 29 sujetos con sobrepeso se dividieron aleatoriamente en 2 grupos para realizar el trabajo de fuerza de prensión manual: 16 personas trabajaron al 50% 1RM y 13 personas trabajaron al 30% 1RM; 28 sujetos con sobrepeso se dividieron aleatoriamente en 2 grupos para el trabajo de prensa de piernas: 13 personas trabajaron al 50% 1RM y 15 personas trabajaron al 30% 1RM; 19 sujetos con sobrepeso se dividieron en 2 grupos para el trabajo de fuerza de prensión manual: 11 personas al 50% 1RM y 8 personas al 30% 1RM; 17 sujetos eutróficos se dividieron en 2 grupos para el trabajo de prensa de piernas: 8 personas al 50% 1RM y 9 personas al 30% 1RM. Todo el entrenamiento de agarre manual se realizó con el miembro superior dominante. El análisis estadístico se realizó al final de los 7 días

de intervención. El protocolo fue evaluado y autorizado por el comité de ética de la Universidad Santo Tomás.

### **Análisis Estadístico**

El análisis estadístico se desarrolló con el programa SPSS v20 (IBM 2011), que compara las diferencias entre los resultados iniciales, los resultados obtenidos tras (primera evaluación) Tiempo 1 (tras la primera semana), los obtenidos tras (última evaluación) Tiempo 2 (tras la segunda semana). Se trata de un análisis de varianza de 3 factores de medidas repetidas (estado nutricional, grupos musculares e intensidad de entrenamiento). En el análisis a posteriori se utilizó la prueba HSD de Tukey (Sokal and Rohlf 2008; Hernández 2014). Las variables de respuesta utilizadas en este estudio fueron la PA (BSPBDP / PSP- PDP), el índice tobillo-brazo (ABI), la FC y la VFC. Para cada análisis, las diferencias con  $p \leq 0,05$  se consideraron estadísticamente significativas.

#### 6.5.3. Resultados

Las características antropométricas de los grupos de ejercicio se resumen en la Tabla 1. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad de los sujetos.

Los resultados del estudio mostraron que cuatro de las variables presentaron cambios estadísticamente significativos tras la intervención, expresados como BSP, PSP, ABI y HR, todos ellos ajustados por el IMC de cada sujeto. La comparación de las medias de los valores BSP/BMI (Fig. 1) muestra una tendencia a una mayor reducción en los siguientes grupos para ambos estados nutricionales: fuerza de prensión manual (30% 1RM) y prensa (30% 1RM). Los valores más bajos de BSP/BMI se encontraron en el grupo de agarre de mano eutrófico (30% 1RM). Se observaron diferencias significativas al comparar los estados nutricionales ( $p=0,016$ ) y al comparar las intensidades de ejercicio ( $p=0,036$ ). Al comparar los estados nutricionales, los sujetos eutróficos mostraron una mayor disminución del BSP/BMI que el grupo con sobrepeso, con un valor medio de BSP/BMI de 37,823 frente a 51,661 para los grupos eutróficos y con sobrepeso, respectivamente. Al comparar la intensidad del ejercicio, la mayor reducción de los valores de BSP/BMI se atribuyó a los grupos que se ejercitaron al 30% de 1RM. Al comparar los tipos de ejercicios, no se encontraron diferencias significativas para esta variable.

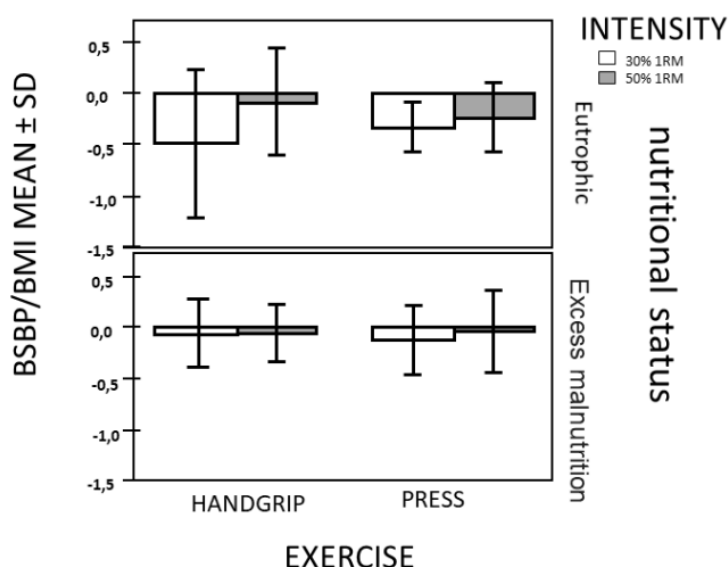
**Tabla 1.** Características antropométricas de los grupos de estudio.

Variable	Eutrophics	Overweight	U-Mann- Whitney	p	
Age, years	22 ± 2.29	22 ± 2.07	864.5	0.496	NS
Wheight, Kg	59.65 ± 7.59	81.3 ± 17.18	223.5	< 0.001	*
Height, meters	1.64 ± 0.08	1.65 ± 0.11	852.5	0.072	NS
BMI, Kg/mts	21.9 ± 1.34	28.92 ± 3.9	13	< 0.01	*
Waist	80.5 ± 6.7	96 ± 11.59	154.5	< 0.001	*
Systolic Pressure, mmHg	105.62 ± 12.68	11.91 ± 10.45	660	0.012	*
Dyastolic Pressure, mmHg	60.31 ± 7.82	65.83 ± 9.57	668.5	0.011	*

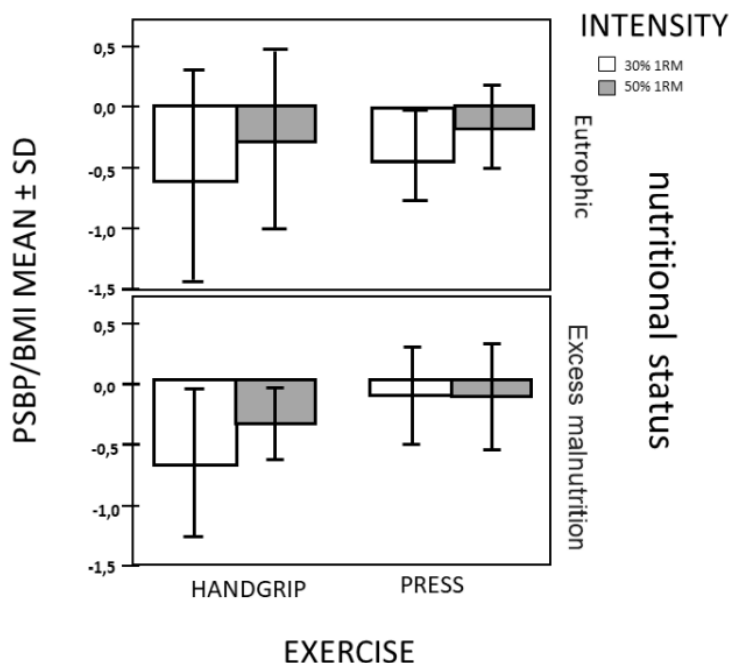
BMI (Índice de masa corporal). Waist (perímetro de la cintura)

La Fig. 2 muestra una comparación de las medias de los valores de PSP ajustados por el IMC, donde se muestra una tendencia de mayor reducción de PSP cuando se trabaja al 30% de 1RM, particularmente en el grupo con exceso de peso, que alcanzó los valores más bajos de PSP / IMC en Handgrip 30%, 1RM. Se encontraron diferencias significativas al comparar los tipos de ejercicios ( $p = 0,029$ ), donde los ejercicios de fuerza de presión manual redujeron la PSP /BMI en mayor medida que los ejercicios de prensa de piernas, con medias de PSP /BMI de 40,416 y 53,147 para fuerza de presión manual y la prensa de piernas, respectivamente. Al comparar los estados nutricionales y la intensidad, no se encontraron cambios estadísticamente significativos para esta variable.

**Figura 1.** Presión sistólica braquial ajustada al IMC.

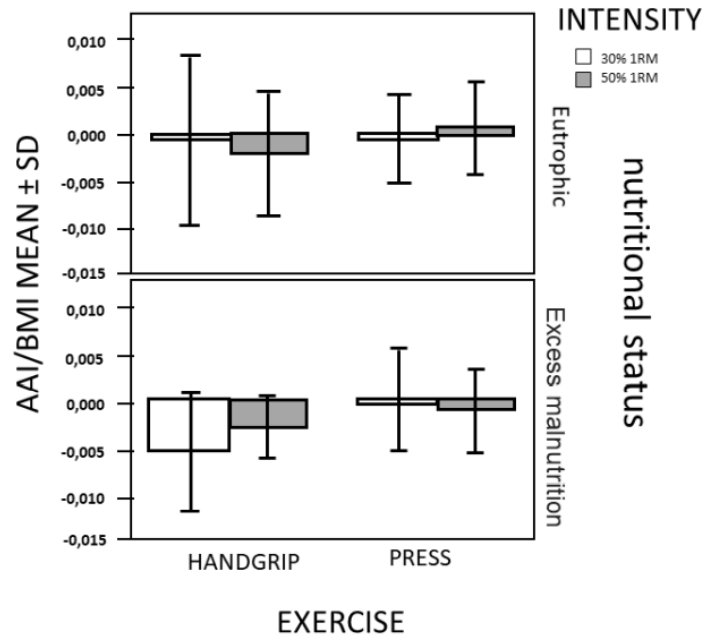


**Figura 2.** Presión sistólica podal ajustada al IMC

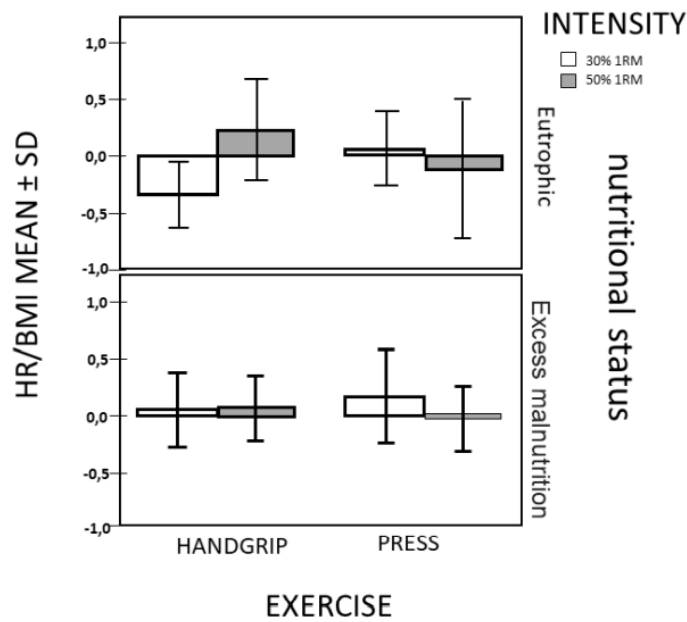


La comparación de las medias de los valores de ABI ajustados por el IMC se muestra en la Fig. 3, encontrándose la mayor diferencia para el handgrip 30%, 1RM en el grupo de personas con exceso de peso- el grupo que alcanzó los valores más bajos de ABI. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los tipos de ejercicio ( $p=0,035$ ), donde los ejercicios de handgrip obtuvieron valores más bajos de ABI/BMI que los ejercicios de prensa de piernas, con una media de -0,003 y 0,00 para los ejercicios de fuerza de presión manual y prensa de piernas, respectivamente. Al comparar el estado nutricional y la intensidad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

**Figura 3.** Índice tobillo-braza ajustado al IMC



**Figura 4.** Frecuencia cardíaca ajustada al IMC



La Fig. 4 muestra la comparación de los valores medios de la FC ajustados por el IMC, donde los valores de la FC disminuyeron en los sujetos eutróficos cuando entrenaron con agarre de manos al 30%, 1RM; sin embargo, cuando los sujetos eutróficos trabajaron al 50%, los valores de la FC aumentaron. Al entrenar esta misma población en



la prensa de piernas al 30%, los valores se elevaron; sin embargo, al trabajar al 50% disminuyeron. Tras el entrenamiento de ambas modalidades e intensidades, la FC aumentó para los sujetos con sobrepeso. Se encontraron diferencias significativas al comparar la intensidad de trabajo y el tipo de ejercicio ( $P = 0,006$ ). Al comparar los tipos de ejercicio, el entrenamiento de presión manual mostró valores más bajos que la prensa de piernas, donde la media de los valores de FC/IMC fue de  $-0,063$  para la presión manual. Al comparar la intensidad, los valores más bajos de FC/IMC se encontraron para los ejercicios al 30% de 1RM. Al comparar el factor de estado nutricional, no se encontraron diferencias significativas para esta variable.

#### 6.5.5. Discusión

El objetivo del estudio fue comparar las respuestas autonómicas generadas por el EIFPM a diferentes intensidades en grupos musculares grandes y pequeños. Se evaluaron los parámetros de la PA, la FC y la VFC antes y después del protocolo isométrico. A pesar de que existen numerosos estudios similares en la literatura, éste es el primero que analiza las disminuciones de la PA después de diferentes intensidades de ejercicio, así como examina si la conocida respuesta normotensiva se representa de la misma manera después de estimular a nivel proximal y distal.

Existen estudios originales que han demostrado que la respuesta normotensiva modulada por el ejercicio de fuerza isométrica en grupos musculares pequeños, como el ejercicio la fuerza de presión manual, se asocia a una retirada de la actividad simpática, lo que se traduce en una menor descarga hacia el músculo liso arteriolar (Badrov et al. 2013). Así, el efecto normotensivo en los grupos musculares grandes podría explicarse por una mayor producción de óxido nítrico endotelial, asociada a los cambios de flujo, que disminuye la biodisponibilidad del calcio en el músculo arteriolar y permite la vasodilatación (Badrov et al. 2016). Esto es coherente con los resultados presentados en este estudio, que presentó resultados estadísticamente significativos (Tabla 2 (a, b)).

**Tabla 2a.** Los efectos y cambios fisiológicos que se produjeron en la población eutrófica con diferentes tipos de entrenamiento se muestran en la Tabla 2a.

Variable	EUTROPHICS											
	Handgrip						Leg Press					
	30% 1 RM			50% 1 RM			30% 1 RM			50% 1 RM		
	pre	post	p	pre	post	p	pre	post	p	pre	post	p
<i>BSP</i>	120±15.53	100±7.07	**	100±12.14	110±10.36	**	100±7.07	90±5		110±12.46	105±10.61	
<i>BDP</i>	65±10.61	60±6.41		60±7.75	60±9.05		60±9.28	60±7.82		60±10.35	60±11.65	
<i>PSP</i>	120±18.31	115±11.16	**	120±9.32	120±11.28	**	120±7.82	110±7.07		120±10.69	120±11.26	
<i>PDP</i>	80±16.04	70±10.69		70±7.01	70±8.76		70±7.07	70±6.01		70±9.16	70±7.07	
<i>ABI</i>	1.17±0.13	1.13±0.11		1.18±0.13	1.09±0.13		1.2±0.11	1.18±0.05		1.18±0.09	1.16±0.09	
<i>HR</i>	70.5±12.62	66±9.86		69±10.35	70±12.17		72±9.14	72±9.79		70.5±11.8	69±7.98	**

\*\*Diferencia significativa entre la formación previa y la posterior (valor  $p \leq 0,05$ ).

**Tabla 2b.** Las respuestas fisiológicas en relación con las variables para el grupo con sobrepeso se pueden observar.

Variable	OVERWEIGHT											
	Handgrip						Leg Press					
	30% 1 RM			50% 1 RM			30% 1 RM			50% 1 RM		
	pre	Post	p	Pre	post	p	pre	post	p	pre	post	p
<i>BSP</i>	110±10.5	110±9.9		120±9.46	110±7.93		110±7.94	105±7.04		110±11.97	110±10.13	
<i>BDP</i>	70±9.16	60±10.68		65±9.57	60±7.72		60±5.88	60±9.61		60±11.93	60±9.16	
<i>PSP</i>	150±27.57	130±12.22	**	135±8.56	120±10.91		120±12.66	120±8.38		120±12.14	120±13.17	
<i>PDP</i>	80±16.05	70±8.7		80±5.77	75±5.16		70±5.94	70±6.76		80±7.51	70±6.4	
<i>ABI</i>	1.25±0.23	1.15±0.12	**	1.16±0.06	1.09±0.09		1.14±0.14	1.1±0.08		1.14±0.07	1.1±0.09	
<i>HR</i>	67±10.89	68±9.52		71.5±10.13	72.5±9.04		75±8.32	77±14.27		74±8.19	77±6.29	**

\*\*Diferencia significativa entre la formación previa y la posterior (valor  $p \leq 0,05$ ).

Estos hallazgos se relacionan con el trabajo de McGowan (McGowan et al. 2017), quien evaluó el efecto del ejercicio isométrico en 16 sujetos, con un régimen consistente en 4 repeticiones de 2 min de contracción al 30% de 1RM durante 8 semanas. Los resultados demostraron una disminución de la PA, y los autores argumentaron que esto se debía principalmente a una mayor producción de NO. Esto también fue apoyado por el trabajo de Jin y Yan (Jin et al. 2017) quienes, tras examinar 6 artículos, observaron resultados similares a los obtenidos en esta investigación, y argumentaron que existen 3 tipos de adaptación que podrían desencadenar esta vasodilatación post-entrenamiento isométrico (Farah et al. 2018): adaptaciones cardíacas, adaptaciones vasculares y

adaptaciones del SNA. Estas dos últimas pueden explicarse por la mayor liberación de NO, que mejoraría el funcionamiento endotelial y la retirada simpática en el músculo liso arterial, disminuyendo así la resistencia vascular periférica (RVP) y generando vasodilatación por dos mecanismos sinérgicos (Farah et al. 2018; Millar et al. 2013). Los expertos coinciden en que la hipertensión relacionada con la obesidad está impulsada por mecanismos complejos que implican un aumento de la descarga simpática; en el contexto de la disautonomía por sobrepeso y obesidad, tanto los factores nutricionales como los genéticos/epigenéticos son fundamentales. Los alimentos densos en calorías y ultraprocesados son desencadenantes independientes de la resistencia a la insulina, la hiperleptinemia y la descarga simpática y, al igual que cualquier otra forma de disautonomía como la relacionada con el Parkinson, las sinucleinopatías y la atrofia multisistémica. La actividad del SNA depende de múltiples genes y tiene un patrón de herencia complejo que no es el ámbito de este estudio (Klein and Berkovic 2014; Norcliffe-Kaufmann et al. 2017). En cualquier caso, este protocolo examina uno de los procesos fisiopatológicos específicos implicados en la génesis de esta enfermedad que afecta especialmente a una población joven.

Este efecto normotensivo podría explicarse por un fenómeno relacionado con el funcionamiento endotelial en la reducción de la RVP, mediado por el NO y los metabolitos del ácido araquidónico (Gilligan et al. 1994; Wray et al. 2011), que activa los mecanismos vasodilatadores después del ejercicio.

Al comparar los sujetos de ambos estados nutricionales, se observó una reducción de la PA en reposo en todos los casos; sin embargo, esta tendencia es más evidente en el grupo eutrófico frente al grupo con sobrepeso. Este fenómeno de reducción o baja respuesta al ejercicio en el grupo con sobrepeso podría explicarse por la condición de mayor descarga simpática del resto de estos sujetos (Mark 2013). Esto se asociaría a una mayor RVP modulada por la vasoconstricción del músculo liso arterial y estaría desencadenada por el estado de hiperleptinemia observado en este grupo (Mark 2013; Seravalle and Grassi 2017), que determina condiciones fisiopatológicas que conducen a la hipertensión (Mark 2013) y podría disminuir la respuesta normopresiva.

En cuanto a los resultados obtenidos para la intensidad del ejercicio, el efecto normopresivo generado por el entrenamiento al 30% de la 1RM fue más efectivo en todos los casos, mostrando una mayor tendencia a la disminución de los valores de PA en la intensidad más baja. Este fenómeno podría deberse a que la mayor intensidad de trabajo

se relaciona con una elevada demanda metabólica local en las zonas músculo-activas, requiriendo y desencadenando una mayor descarga adrenérgica cardiovascular para suplir los requerimientos energéticos del ejercicio. Por otro lado, algunos autores sugieren que la menor acumulación de lactato asociada al ejercicio de baja intensidad podría determinar disminuciones significativas de la actividad nerviosa simpática debido a un menor estímulo quimiorreceptor (Mostoufi-Moab et al. 1998; Taylor et al. 2003).

Esto llevaría a reducciones de la PA relacionadas con los datos obtenidos para la FC, que disminuyó tras el ejercicio de baja intensidad para el grupo eutrófico. A pesar de esta evidencia, todos los protocolos de entrenamiento disminuyeron los valores de PA pero no fueron estadísticamente significativos, lo que podría deberse al factor tiempo. El período del presente estudio fue de 5 días continuos de entrenamiento, aplicado en cada modalidad y a cada individuo, pero según Millar y McGowan (Millar et al. 2013), es necesario un período de 8 semanas de entrenamiento para obtener resultados significativos en cuanto a la respuesta vasodilatadora del ejercicio isométrico en las piernas y el antebrazo. Farah demostró que el efecto agudo sobre los parámetros cardiovasculares del ejercicio no era significativo y que la terapia isométrica de agarre de manos a largo plazo genera respuestas normopresivas con mayor significación (Farah et al. 2017).

#### 6.5.6. Conclusión

En este estudio se desarrolló un programa de ejercicios isométricos consistente en ejercicios de fuerza de prensión manual y prensa de piernas a diferentes intensidades para diferentes grupos de estados nutricionales (eutróficos versus sobrepeso-obesidad), y se compararon estas modalidades de entrenamiento para encontrar cuál tiene mayor respuesta normopresiva. Este estudio se convirtió en un modelo piloto para el desarrollo de futuros estudios, que deberán valorar si un mayor número de sujetos evaluados y un mayor tiempo de intervención podrían mostrar resultados más concluyentes respecto a las diferentes modalidades e intensidades disponibles para la realización del ejercicio isométrico como tratamiento no farmacológico de la hipertensión. El EIFPM resultó ser un método de entrenamiento eficaz para el manejo de la presión arterial, con una alta relevancia clínica otorgada por su simplicidad, costo-efectividad, portabilidad del dispositivo de entrenamiento y resultados beneficiosos.

### 6.3.7. Referencias

- Araújo CG, Duarte CV, Gonçalves FdeA, Medeiros HB, Lemos FA, Gouvêa AL. Hemodynamic responses to an isometric handgrip training protocol. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(5): 413-9. [<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000102>] [PMID: 22011802]
- Badrov MB, Bartol CL, DiBartolomeo MA, Millar PJ, McNevin NH, McGowan CL. Effects of isometric handgrip training dose on resting blood pressure and resistance vessel endothelial function in normotensive women. *Eur J Appl Physiol* 2013; 113(8): 2091-100. [<http://dx.doi.org/10.1007/s00421-013-2644-5>] [PMID: 23588257]
- Badrov MB, Freeman SR, Zokvic MA, Millar PJ, McGowan CL. Isometric exercise training lowers resting blood pressure and improves local brachial artery flow-mediated dilation equally in men and women. *Eur J Appl Physiol* 2016; 116(7): 1289-96. [<http://dx.doi.org/10.1007/s00421-016-3366-2>] [PMID: 27137950]
- Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep* 2016; 5(4): 397-404. [<http://dx.doi.org/10.1007/s13679-016-0231-x>] [PMID: 27665107]
- Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(3): 327-34. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.10.030>] [PMID: 24582191]
- Carlson DJ, Inder J, Palanisamy SK, McFarlane JR, Dieberg G, Smart NA. The efficacy of isometric resistance training utilizing handgrip exercise for blood pressure management: A randomized trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(52): e5791. [<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005791>] [PMID: 28033302]
- Carriere C, Langevin C, Lamireau T, Maurice S, Thibault H. Dietary behaviors as associated factors for overweight and obesity in a sample of adolescents from Aquitaine, France. *J Physiol Biochem* 2013; 69(1): 111-8. [<http://dx.doi.org/10.1007/s13105-012-0194-7>] [PMID: 22773296]
- Chen W, Leo S, Weng C, Yang X, Wu Y, Tang X. Mechanisms mediating renal sympathetic nerve activation in obesity-related hypertension. *Herz* 2015; 40(S2)(Suppl. 2): 190-6. [<http://dx.doi.org/10.1007/s00059-014-4072-7>] [PMID: 24609799]
- Chintala KK, Krishna BH, N MR. Heart rate variability in overweight health care students: correlation with visceral fat. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(1): CC06-8. [<http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2015/12145.5434>] [PMID: 25737980]

- Costa J, Moreira A, Moreira P, Delgado L, Silva D. Effects of weight changes in the autonomic nervous system: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.01.006] [PMID: 29395374]
- Díaz-Martínez X, Petermann F, Leiva AM, et al. No cumplir con las recomendaciones de actividad física se asocia a mayores niveles de obesidad, diabetes, hipertensión y síndrome metabólico en población chilena. *Rev Med Chil* 2018; 146(5): 585-95. <http://www.revistamedicadechile.cl/ojs/index.php/rmedica/article/view/5689/4004> [http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000500585] [PMID: 30148922]
- Duque J, Masset D, Malchaire J. Evaluation of handgrip force from EMG measurements. *Appl Ergon* 1995; 26(1): 61-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-6870(94)00003-H] [PMID: 15677002]
- Espinoza-Salinas A, Zafra-Santos E, Pavez-Von Martens G, CofréBolados C, Lemus-Zúñiga J, Sánchez-Aguilera P. Análisis de variabilidad del ritmo cardiaco y su relación con la sensibilidad insulínica en pacientes obesos y con sobrepeso. *Rev Med Chil* 2015; 143(9): 1129-35. [http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000900005] [PMID: 26530195]
- Farah BQ, Andrade-Lima A, Germano-Soares AH, et al. Physical Activity and Heart Rate Variability in Adolescents with Abdominal Obesity. *Pediatr Cardiol* 2018; 39(3): 466-72. a [http://dx.doi.org/10.1007/s00246-017-1775-6] [PMID: 29164276]
- Farah BQ, Christofaro DGD, Cavalcante BR, et al. Cutoffs of Short-Term Heart Rate Variability Parameters in Brazilian Adolescents Male. *Pediatr Cardiol* 2018; 39(7): 1397-403. [http://dx.doi.org/10.1007/s00246-018-1909-5] [PMID: 29766226]
- Farah BQ, Germano-Soares AH, Rodrigues SLC, et al. Acute and chronic effects of isometric handgrip exercise on cardiovascular variables in hypertensive patients: a systematic review. *Sports (Basel)* 2017; 5(3): 55. a [http://dx.doi.org/10.3390/sports5030055] [PMID: 29910415]
- Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, Waclawiw MA, Casino PR, Quyyumi AA. Contribution of Endothelium-Derived Nitric Oxide to Exercise-Induced Vasodilation. 2015; p. 2853–2859. [48] Wray DW, Witman MA, Ives SJ, et al. Progressive handgrip exercise : evidence of nitric oxide-dependent vasodilation and blood flow regulation in humans. 2011; p. 1101–1108. [http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01115.2010]
- Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol* 2017; 8(SEP): 665. [http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2017.00665] [PMID: 28966594]
- Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 2010; 285(23): 17271-6. [http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R110.113175] [PMID: 20348094]

- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015; 116(6): 991-1006. [<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305697>] [PMID: 25767285]
- Hegde SM, Solomon SD. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function 2016; 17(10): 1-13. [<http://dx.doi.org/10.1007/s11906-015-0588-3.Influence>]
- Hernández S. Metodología de la investigación. Colombia: McGraw-Hill 2014; p. 0-132.
- Indumathy J, Pal GK, Pal P, et al. Association of sympathovagal imbalance with obesity indices, and abnormal metabolic biomarkers and cardiovascular parameters. *Obes Res Clin Pract* 2015; 9(1): 55-66. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2014.01.007>] [PMID: 25660176]
- Jeria C, Hernández R, Benn C. Alteración de la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST: Experiencia preliminar. *Rev Chil Cardiol* 2011; 30(2): 104-12. [<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602011000200003>]
- Jin YZ, Yan S, Yuan WX. Effect of isometric handgrip training on resting blood pressure in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fitness* 2017; 57(1-2): 154-60. [PMID: 26558836]
- Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res* 2012; 35(1): 4-16. [<http://dx.doi.org/10.1038/hr.2011.173>] [PMID: 22048570]
- Klein KM, Berkovic SF. Genetics of vasovagal syncope. *Auton Neurosci* 2014; 184: 60-5. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2014.03.008>] [PMID: 24794249]
- Lawrence MM, Cooley ID, Huet YM, Arthur ST, Howden R. Factors influencing isometric exercise training-induced reductions in resting blood pressure. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25(2): 131-42. [<http://dx.doi.org/10.1111/sms.12225>] [PMID: 24750330]
- Liao CD, Tsao JY, Hsiao DJ, Liou TH, Huang SW, Lin LF. Association of physical capacity with heart rate variability based on a short-duration measurement of resting pulse rate in older adults with obesity. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189150. [<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0189150>] [PMID: 29267296]
- Liao D, Rodríguez-Colón SM, He F, Bixler EO. Childhood obesity and autonomic dysfunction: risk for cardiac morbidity and mortality. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014; 16(10): 342. [<http://dx.doi.org/10.1007/s11936-014-0342-1>] [PMID: 25143120]
- Mark AL. Selective leptin resistance revisited. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305(6): R566-81. [<http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00180.2013>] [PMID: 23883674]

- Martínez-Martínez E, Jurado-López R, Cervantes-Escalera P, Cachofeiro V, Miana M. Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 18(1): 3- 14. [<http://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2013-0060>] [PMID: 25389996]
- McGowan CL, Proctor DN, Swaine I, Brook RD, Jackson EA, Levy PD. Isometric Handgrip as an Adjunct for Blood Pressure Control: a Primer for Clinicians. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(6): 51. [<http://dx.doi.org/10.1007/s11906-017-0748-8>] [PMID: 28528376]
- Mehta RK. Impacts of obesity and stress on neuromuscular fatigue development and associated heart rate variability. *Int J Obes* 2015; 39(2): 208-13. [<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2014.127>] [PMID: 25042859]
- Millar PJ, Levy AS, McGowan CL, McCartney N, MacDonald MJ. Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients. *Scand J Med Sci Spor* 2012. [<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01435.x>]
- Millar PJ, MacDonald MJ, McCartney N. Effects of isometric handgrip protocol on blood pressure and neurocardiac modulation. *Int J Sports Med* 2011; 32(3): 174-80. [<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1268473>] [PMID: 21165806]
- Mostoufi-moab S, Widmaier EJ, Cornett JA, Gray K, Sinoway LI, Widmaier EJ. Fore L IS Forearm training reduces the exercise pressor reflex during ischemic rhythmic handgrip. 2018; p. 277– 283.
- Nascimento MA, Cyrino ES, Nakamura FY, Romanzini M, Pianca HJ, Queiróga MR. Validation of the Brzycki equation for the estimation of 1-RM in the bench press. *Rev Bras Med Esporte* 2007; 13(1): 40-2. [<http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922007000100011>]
- Norcliffe-Kaufmann L, Slaugenhaupt SA, Kaufmann H. Familial dysautonomia: History, genotype, phenotype and translational research. *Prog Neurobiol* 2017; 152: 131-48. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.06.003>] [PMID: 27317387]
- Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH, et al. Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in young prehypertensives. *Am J Cardiol* 2013; 112(11): 1757-62. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.040>] [PMID: 24035167]
- Paschoal MA, Trevizan PF, Scodeler NF. Heart rate variability, blood lipids and physical capacity of obese and non-obese children. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(3): 239-46. [<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000900007>] [PMID: 19851651]
- Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitz C. El factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutrición Hospitalaria: Organo Oficial de La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral* 2012; 27(6):1751–1757. Retrieved from [http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4084259&orden=368759&info=link%5Cnhttp://dialnet.unirioja.es/servlet/extart?cod\\_igo=4084259](http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4084259&orden=368759&info=link%5Cnhttp://dialnet.unirioja.es/servlet/extart?cod_igo=4084259)



- Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* 2017; 122: 1-7. [http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013] [PMID: 28532816]
- Seravalle G, Grassi G. Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23(3): 175-9. [http://dx.doi.org/10.1007/s40292-016-0137-4] [PMID: 26942609]
- Sokal RR, Rohlf FJ. "Introducción a la bioestadística". 2008; Editorial reverté.
- Somani YB, Baross AW, Brook RD, Milne KJ, McGowan CL, Swaine IL. Acute Response to a 2-Minute Isometric Exercise Test Predicts the Blood Pressure-Lowering Efficacy of Isometric Resistance Training in Young Adults. *Am J Hypertens* 2018; 31(3): 362-8. [http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpx173] [PMID: 29036548]
- Souza LR, Vicente JB, Melo GR, et al. Acute Hypotension After Moderate-Intensity Handgrip Exercise in Hypertensive Elderly People. *J Strength Cond Res* 2018; 32(10): 2971-7. [http://dx.doi.org/10.1519/JSC.0000000000002460] [PMID: 29384998]
- Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr* 2017; 44(3): 226-33. [http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182017000300226]
- Taylor AC, McCartney N, Kamath MV, Wiley RL. Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(2): 251-6. [http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000048725.15026.B5] [PMID: 12569213]
- Thorp AA, Schlaich MP. Review Article Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. 2015. [http://dx.doi.org/10.1155/2015/341583]
- Vaněčková I, Maletínská L, Behuliak M, Nagelová V, Zicha J, Kuneš J. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol* 2014; 223(3): R63-78. [http://dx.doi.org/10.1530/JOE-14-0368] [PMID: 25385879]
- Voulgari C, Pagoni S, Vinik A, Poirier P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism* 2013; 62(5): 609-21. [http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.005] [PMID: 23084034]

## 7. Conclusiones generales

En este apartado se muestran las conclusiones obtenidas a partir de los estudios realizados así como de los ya existentes, reflejados en el marco teórico:

- a) Los trastornos vinculados con la obesidad, como enfermedades cardiovasculares, insulinoresistencia y la DM2, están relacionados con alteraciones del sistema nervioso simpático.
- b) La activación nerviosa simpática promueve eventos fisiopatológicos que subyacen a la obesidad simpática.
- c) Personas con obesidad y sobrepeso presentan una mayor modulación simpática en reposo, además de una importante correlación con la circunferencia de cintura y la relación cintura-talla.
- d) Existe una correlación entre el sistema nervioso simpático, la actividad física, los niveles de insulina y los indicadores de dislipidemia en personas que presentan un estilo de vida sedentario.
- e) Las personas con parámetros del perfil lipídico no saludable presentan una mayor actividad simpática en reposo.
- f) Incorporar un entrenamiento específico de activación vagal a un programa de ejercicio multiparamétrico en personas con obesidad y sobrepeso, mejora el balance autonómico.
- g) Un programa de ejercicio de fuerza isométrico es un método de entrenamiento efectivo para generar una respuesta hipotensora, además contribuye en mejorar el balance autonómico en personas con sobrepeso y obesidad.

## 8. Aplicaciones prácticas

Las aplicaciones prácticas que se derivan de esta Tesis doctoral son:

- a) Se reconoce que el IMC no siempre es una medida fiable para categorizar el nivel de obesidad, incluir un parámetro de salud como la circunferencia de cintura que es considerada como una variable precursora de la respuesta inflamatoria y autonómica, y además se asocia a un mayor riesgo cardiovascular.
- b) Es esperable que una persona normopeso con obesidad central (abdomen prominente) presente una mayor descarga simpática en reposo. Del mismo modo, una persona con obesidad y abdomen prominente presenta una respuesta simpática mayor al caso anterior.
- c) Los ejercicios de fuerza isométrica al 30% de la fuerza máxima son una forma segura y válida para generar una respuesta hipotensora, por lo anterior, se recomienda incorporar este método a los programas de entrenamiento de personas con obesidad.
- d) Tradicionalmente en los programas de pérdida de peso se incorporan ejercicios para favorecer la oxidación de los ácidos grasos. Por lo anterior, es útil incorporar un protocolo de ejercicio cardiovagal que modifique de forma eficiente el desbalance autonómico, pudiendo contribuir en mejorar y controlar la respuesta cardiovascular.

## 9. Limitaciones

Una limitación de esta tesis doctoral es el reducido tamaño muestral en algunos estudios como en los casos del estudio 3 y el estudio 4, (*Is Active Lifestyle Related to Autonomic Nervous System Function and Lipid Profile in People with Overweight? A Study Pilot* y *Efectos del entrenamiento cardiovagal en la respuesta autonómicas en personas con sobrepeso*). Si bien es cierto que desde nuestro grupo de investigación se programó un reclutamiento de un mayor número de participantes, no fue fácil conseguir una muestra más amplia de participantes que cumplieran con los criterios de inclusión específicos de estos estudios.

Asimismo, en los estudios 4 y 5 (*Effect of Autonomic Responses After Isometric Training at Different Intensities on Obese People* y *Efectos del entrenamiento cardiovagal en la respuesta autonómicas en personas con sobrepeso*), un mayor tiempo de intervención podría haber evidenciado resultados más concluyentes. Hay que decir que protocolos de intervención de mayor duración conlleva el riesgo de abandono por parte de los participantes, por lo que se trataría de encontrar el equilibrio adecuado entre el tamaño muestral y la duración de la intervención mínima para partir con garantías de conseguir los objetivos de investigación.

En el estudio 4, se incluyeron solamente participantes con sobrepeso, quienes mejoraron sustancialmente la modulación autonómica en reposo. No obstante, al no incluir un grupo de personas obesas en el estudio dificulta observar y comparar la respuestas autonómicas post intervención entre ambos grupos de malnutrición por exceso. Si bien existe una comparación con participantes normopeso. Quizás haber incluido el tercer grupo se podría haber analizado la respuesta en función del incremento del peso. Asimismo, incrementar la cantidad de series al entrenamiento cardiovagal, podría inducir mayores respuesta autonómicas e inclusive tener impacto en las respuestas inflamatorias al ser un ejercicio con características más aeróbicas.

Por otra parte, en el estudio 2 (*Autonomic function and its relationship with central obesity and hemodynamics variables in obese and overweight adults*), los participantes seleccionados para este estudio eran un grupo de personas obesas sin comorbilidades. Por lo tanto, los resultados pueden no ser generalizables a toda la

población en este rango de edad, considerando que las personas con obesidad presentan diferentes enfermedades asociadas al trastorno de base. Adicionalmente hubiese sido interesante incorporar algún marcador inflamatorio en este estudio, pudiendo analizar las respuesta inflamatorias y autonómicas en los participantes, esto hubiese ayudado a comprender de mejor manera los mecanismo vinculados a la inflamación y descarga simpática.

Por tanto, aunque los datos obtenidos por las diferentes investigaciones nos dan una idea bastante precisa para concluir esta Tesis doctoral, es cierto que no podríamos hacer una generalización de los resultados para los diferentes grupos de edad, género y comorbilidades asociadas al trastorno de base.

## 10. Futuras líneas de investigación

Después de presentar las conclusiones de esta Tesis doctoral, así como las limitaciones de la misma, creemos que las futuras líneas de investigación en el análisis del comportamiento de la actividad autonómica y el efecto de un programa de entrenamiento cardiovagal en personas con obesidad podrían ser:

- a) Incorporar investigaciones con mayor cantidad de participantes, además de muestras más heterogéneas o inclusión de subgrupo de estudios como: obesos con respuestas metabólicas y otros sin respuestas.
- b) Una mayor exploración en el área molecular, permitiría poder entender y esclarecer con mayor precisión los mecanismos fisiológicos implicados.
- c) Parece claro que existe una correlación entre la obesidad central y la función autonómica. Sin embargo, sería de gran interés estudiar el retraso de las complicaciones cardiovasculares causadas por una respuesta simpática desequilibrada a largo plazo.
- d) Los futuros estudios incorporan mayor cantidad de variables, siendo relevante poder analizar la respuesta inflamatoria de marcadores sanguíneos y biopsias. Lo que permitiría con mayor precisión observar la causalidad y el efecto del desarrollo de la respuesta autonómica e inflamatoria en la población de estudio. A su vez, se podría identificar el efecto de un protocolo de ejercicio sobre ambos marcadores.
- e) En relación con lo anterior, incorporar un protocolo de entrenamiento cardiovagal es de utilidad clínica, como método preventivo. Siendo interesante observar la respuesta preventiva en la aparición de los fenómenos de desbalance autonómico.
- f) Adicionalmente, comparar diferentes métodos de intervenciones sería un aporte a la línea de estudio. Incorporar un grupo que realice un protocolo de ejercicio aeróbico, y poder compararlo con uno de fuerza isométrica y otro de alta intensidad.
- g) Asimismo, considerar la progresión de las cargas e intensidades en las estrategias de intervención. Se puede presumir que el principio de la progresión permite mayores respuestas.

h) Por último, siempre se considera un aporte al desarrollo de esta línea, estudiar la respuesta y adaptaciones en el tiempo. Observar el comportamiento de las variables de estudio en 12, 18 y más semanas, podría entregar información valiosa a las adaptaciones en el tiempo, y poder incluir algunas mediciones intermedias

## ANEXO 1. Publicaciones científicas derivadas de la tesis doctoral

En este apartado se incluyen los archivos originales de las diferentes investigaciones que se han realizado durante esta Tesis doctoral.

### ARTÍCULO 1.

Espinoza-Salinas, A., González-Jurado, J., Burdiles-Álvarez, A., Arenas-Sánchez, G., & Zafra-Santos, E. (2021). Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad. *Medicina Interna de México*, 37(4), 572-579.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3463>

Base de datos	Año publicación	índice de impacto	N Citas
Scopus	2021	0,12	0

### ARTÍCULO 2.

Espinoza Salinas, A., Brito, C., Arenas Sánchez, G., Peiret Villacura, L., Molina Sotomayor, E., Cigarroa Cuevas, I., ... & González-Jurado, J. A. (2022). Función autonómica y su relación con la obesidad central y las variables hemodinámicas en adultos obesos y con sobrepeso. *Nutricion Hospitalaria*, 39(2).

<http://dx.doi.org/10.20960/nh.03808>

Base de datos	Año publicación	índice de impacto	N Citas
JCR	2022	1.057	0



### ARTÍCULO 3.

Espinoza-Salinas, A., Molina-Sotomayor, E., Cano-Montoya, J., & Gonzalez-Jurado, J. A. (2021). Is Active Lifestyle Related to Autonomic Nervous System Function and Lipid Profile in People with Overweight? A Study Pilot. *Sustainability*, 13(5), 2439.

<https://doi.org/10.3390/su13052439>

Base de datos	Año publicación	índice de impacto	N Citas
JCR	2021	3,251	3

### ARTÍCULO 4.

Espinoza-Salinas, A., González-Jurado, J., Burdiles-Álvarez, A., Arenas-Sánchez, G., & Bobadilla-Olivares, M. (2020). Efectos del entrenamiento cardiovagal en la respuesta autonómica en personas con sobrepeso Effects of cardiovagal training on autonomic response in overweight people. *Retos*, 38, 118-122.

<https://doi.org/10.47197/retos.v38i38.73994>

Base de datos	Año publicación	índice de impacto	N Citas
Scopus	2020	0,31	6

### ARTÍCULO 5.

Espinoza-Salinas, A., González-Jurado, J., Arenas-Sanchez, G., Fuentealba-Sepúlveda, S., Cabezas-Gaete, I., Bobadilla-Olivares, M., & Burdiles-Alvarez, A. (2020). Effect of autonomic responses after isometric training at different intensities on obese people. *Current Hypertension Reviews*, 16(3), 229-237.

<https://doi.org/10.2174/1573402115666191112123722>

Base de datos	Año publicación	índice de impacto	N Citas
Scopus	2020	0,49	2



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3463>

## Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad

### Autonomous activity behavior and its relationship with obesity.

Alexis Espinoza-Salinas,<sup>1,2,4</sup> José González-Jurado,<sup>2</sup> Arnaldo Burdiles-Álvarez,<sup>3,4</sup> Giovanni Arenas-Sánchez,<sup>1,4</sup> Edson Zafra-Santos<sup>5</sup>

#### Resumen

La obesidad es un problema creciente en todo el mundo, se asocia con múltiples comorbilidades y creciente mortalidad. Si bien los esfuerzos en comprender los mecanismos fisiológicos relacionados con este trastorno han ayudado a entender mejor su prevalencia y consecuencias, los mecanismos fisiopatológicos vinculados con los trastornos metabólicos aún no son del todo claros. En este contexto, la hiperactivación del sistema nervioso simpático desempeña un papel importante en la obesidad, que podría estar vinculado con la aparición posterior de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. De hecho, las estrategias de tratamiento comúnmente recomendadas para pacientes con obesidad, como la dieta y el ejercicio para inducir la pérdida de peso, se asocian secundariamente con una inhibición simpática. Por tanto, cobra especial relevancia describir los mecanismos que vinculan la obesidad, sus estados comórbidos y la activación del sistema nervioso simpático. Investigadores han propuesto diversas teorías para vincular estos fenómenos, parcialmente conocidos hasta ahora.

**PALABRAS CLAVE:** Obesidad; diabetes mellitus; desbalance autonómico; inflamación; leptina.

#### Abstract

Obesity is a growing problem all around the world associated to multiple comorbidities and rising mortality. While efforts to comprehend physiological mechanisms involved in this disease have helped to better understand its prevalence and sequels, exact compromised mechanisms involved in metabolic changes are not fully understood. In this context, sympathetic nervous system hyperactivation counts on an important role on obesity, which could be related to the sequential development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. In fact, commonly recommended strategies for obesity intervention, as diet and exercise aiming to weight loss, secondary associates to sympathetic inhibition. Thus, takes special relevance describe the exact mechanisms which link obesity and sympathetic nervous system activation. Researchers have proposed several theories to link these phenomena, until now, partially known.

**KEYWORDS:** Obesity; Diabetes mellitus; Autonomic nervous system diseases; Inflammation; Leptin.

<sup>1</sup> Laboratorio de Fisiología del Ejercicio, Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España.

<sup>3</sup> Centro de Medicina del Deporte, Clínica las Condes, Santiago, Chile.

<sup>4</sup> Centro de Ejercicio Adaptado, YMCA, Chile.

<sup>5</sup> Universidad de Santiago, Chile.

**Recibido:** 22 de agosto 2019

**Aceptado:** 21 de octubre 2019

#### Correspondencia

Alexis Espinoza Salinas  
alexisespinozasa@santotomas.cl

#### Este artículo debe citarse como:

Espinoza-Salinas A, González-Jurado J, Burdiles-Álvarez A, Arenas-Sánchez G, Zafra-Santos E. Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 572-579.



## ANTECEDENTES

La obesidad se caracteriza por ser un trastorno metabólico de origen multifactorial con aumento en la incidencia en países industrializados y en vías de desarrollo, que ha llevado al incremento de comorbilidades asociadas, principalmente enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2.<sup>1</sup>

En esta línea, la obesidad se ha considerado el nexo causal de los diferentes trastornos metabólicos que estarían asociados con la hiperactivación crónica del sistema nervioso simpático. En sujetos obesos se han registrado estados de hiperexcitación simpática relacionados con aumento en la excreción urinaria de noradrenalina, mayor actividad nerviosa simpática muscular y mayor concentración plasmática de noradrenalina. Una alteración heterogénea de la actividad simpática podría contribuir a una termogénesis deficiente, un balance energético positivo y, finalmente, al aumento de peso. De esta manera, una respuesta simpática exacerbada en reposo podría predisponer a un individuo a la insulinorresistencia, hipertensión, enfermedad renal crónica y anomalías cardíacas, como la disfunción diastólica y la hipertrofia ventricular izquierda.<sup>2</sup>

Por otra parte, un balance energético positivo se relaciona con remodelado estructural y funcional del tejido adiposo, que desencadenaría una reacción inflamatoria por un fenómeno inflamatorio agudo reincidente y no resuelto con premura, activando un estado inflamatorio crónico leve conocido en la actualidad como lipoinflamación, causante de la disfunción del metabolismo de la glucosa y la consecuente hiperinsulinemia. Además, la obesidad se vincula con mayor liberación de adipocitocinas, entre las que se encuentran la leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), resistina y adiponectina.<sup>3</sup> Se establece, por ende, una estrecha asociación entre la insulinorresistencia y la obesidad, rela-

cionadas con un estado de hiperinsulinemia, que generaría una alteración en el balance autonómico del corazón,<sup>4,5</sup> disminuyendo la sensibilidad del nódulo sinusal a las influencias del sistema nervioso autónomo (SNA).<sup>6</sup> Asimismo, la obesidad se ha asociado con alteraciones en la función del SNA debido a una alteración en la descarga simpática muscular, renal, hepática, cardíaca y del tejido adiposo.<sup>7,8</sup> Esta última se ha relacionado con mayor descarga simpática en condiciones de reposo,<sup>9</sup> además de tener una menor actividad vagal vinculada con disminución de la sensibilidad barorrefleja.<sup>10</sup>

Uno de los métodos que evalúan la actividad autonómica es la variabilidad del ritmo cardíaco (VRC), definida como la variación de los intervalos RR consecutivos de los complejos QRS del electrocardiograma, proporcionando información de la modulación simpático-vagal cardíaca.<sup>11</sup> Para el análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco se utilizan métodos no lineales, temporales y espectrales. Estos últimos permiten analizar la frecuencia de las bandas ULF (ultra baja frecuencia), VLF (muy baja frecuencia), LF (baja frecuencia), HF (alta frecuencia) y VHF (muy alta frecuencia). Al considerar los valores de LF y HF puede establecerse el cociente LF/HF para determinar el equilibrio autonómico en reposo.<sup>12</sup>

Los mecanismos que vinculan la obesidad y la activación del sistema nervioso simpático siguen siendo inespecíficos. Los investigadores han propuesto diversas teorías para vincular tal fenómeno, no obstante, la evidencia científica no es categórica en describir esos mecanismos.<sup>13</sup>

## MÉTODO

Se realizó una revisión narrativa de la bibliografía a través de una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE a través de Pubmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), Cochrane

Library ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)), SciELO ([www.scielo.org](http://www.scielo.org)), LILACS ([lilacs.bvsalud.org](http://lilacs.bvsalud.org)) y ScienceDirect ([www.sciencedirect.com/](http://www.sciencedirect.com/)).

La estrategia de búsqueda se construyó utilizando los términos Medical Subject Heading Terms (MeSH): "Autonomic disease", "Obesity", "Leptin", "Insulin" y "Cytokines" en forma individual o en conjunto con los operadores booleanos "AND" "OR" con la finalidad de obtener resultados concretos y dirigidos a nuestro objetivo.

La búsqueda electrónica se realizó hasta el 10 de enero de 2019 y se limitó a artículos publicados en idioma inglés y español. Los artículos encontrados por la búsqueda preliminar se analizaron mediante lectura crítica a los resúmenes, texto completo o ambos, donde fueron evaluados e incluidos según los siguientes criterios: artículos originales o revisiones, realizados en humanos de uno y otro sexo. Se excluyeron los artículos que correspondían a editoriales y realizados en otros animales. En caso de discrepancias, éstas se resolvieron mediante discusión y consenso de los autores en función de la relevancia y relación de los artículos con el objetivo de estudio de esta revisión.

## RESULTADOS

### Mecanismos de activación simpática

#### *Hiperinsulinemia*

El aumento de las concentraciones de insulina es una consecuencia indirecta de la obesidad, producido por los fenómenos de inflamación sistémica e insulinoresistencia, que requiere la progresiva sobreproducción de insulina para mantener el control glucémico dentro de parámetros funcionales.<sup>14</sup> Hace tres décadas se estableció la relación entre la enfermedad metabólica y la alteración de la descarga autonómica, sugiriendo desde el inicio que estas alteraciones

estaban relacionadas con el aumento de las concentraciones de insulina, pero sin poder demostrar una asociación causal.<sup>15</sup>

El estudio de la función autonómica en pacientes con insulinoresistencia, con o sin criterios diagnósticos de síndrome metabólico, ha mostrado una alteración característica compuesta por: *i*) hipotonía vagal, que se evidencia como la disminución de componentes temporales de alta frecuencia de la VRC;<sup>16,17,18</sup> *ii*) desensibilización de los mecanorreceptores de los cuerpos carotídeos, posiblemente por alteración del intercambio de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, con disminución de la sensibilidad barorrefleja;<sup>19</sup> *iii*) aumento de la descarga simpática, expresado como aumento de la frecuencia cardíaca de reposo y por relación de los componentes temporales de alta y baja frecuencia de la VRC que expresan esta mayor descarga simpática,<sup>20,21</sup> y *iv*) abolición de la respuesta simpático-inhibitoria del territorio esplácnico y renal, fisiológica en el estado posprandial, que resulta en una respuesta paradójica en las personas obesas con insulinoresistencia.<sup>22</sup> Los efectos centrales estarían producidos a través de la ruta que hiperpolariza las neuronas del núcleo dorsal motor del vago y del núcleo del tracto solitario, parcialmente asociada con la hiperinsulinemia, tanto como con fenómenos proinflamatorios y alteración de otros péptidos neuroreguladores como la hormona liberadora de tirotrina (TRH).<sup>17,18</sup> En tanto que los efectos periféricos estarían relacionados con efectos en corrientes iónicas específicas en los mecanorreceptores de los cuerpos carotídeos, como con una desensibilización de una vía vagal aferente, estimulada por colecistocinina y leptina gástrica.<sup>22</sup>

A pesar de lo descrito, parece ser que la principal asociación entre la hiperinsulinemia y la alteración autonómica corresponde a una relación directa, es decir, la hiperactividad simpática desencadenada por otros mecanismos produce progresión



de la insulinoresistencia y, en consecuencia, una mayor necesidad de secreción insulínica con hiperinsulinemia progresiva. La razón de lo anterior está planteada desde la disminución de la perfusión de los tejidos insulinosensibles, particularmente del músculo estriado, como consecuencia de la hiperadrenergia simpática y la mayor liberación de renina con aumento difuso de la resistencia vascular, que limita la captación de glucosa en el tejido muscular.<sup>23</sup>

### *Factores proinflamatorios*

Las citocinas implicadas en la modulación de las respuestas fisiológicas a cargo del tejido adiposo se denominan adipocitocinas.<sup>24</sup> Entre las adipocitocinas más importantes destacan: leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), resistina, visfatina y la adiponectina. Además de otras que se producen en el tejido adiposo: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y proteína quimioatrayente de monocito 1 (MCP-1).<sup>25</sup>

En condiciones de obesidad, el excedente energético se acumula inicialmente en el tejido adiposo subcutáneo, generando un crecimiento del mismo mediante mecanismo de hiperplasia; sin embargo, cuando el tejido subcutáneo es incapaz de almacenar el exceso de adiposidad, comienzan a aumentar los depósitos de grasa visceral, estableciendo aumento de la masa grasa mediante mecanismo de hipertrofia, lo anterior induce el incremento de los mediadores inflamatorios a partir del tejido graso, cuya consecuencia es la instauración de un remodelado en estructura y función, promoviendo un proceso inflamatorio. Asimismo, el equilibrio energético positivo genera un cambio en el estado de los macrófagos, reclutando y activando a macrófagos antiinflamatorios a un estado proinflamatorio.<sup>3,25,26</sup> Como resultado de lo anterior, el infiltrado de macrófagos proinflamatorios, responsable de la secreción de citocinas proin-

flamatorias, podría representar más del 50% de TNF- $\alpha$  desde el tejido adiposo, que juega un papel fundamental en la insulinoresistencia, afectando la sensibilidad de la insulina en los adipocitos a través de inhibidores en la vía de señalización de esta hormona y también se relaciona con la resistencia insulínica periférica, debido a una disminución funcional y estructural de las proteínas sustrato de insulina (IRS),<sup>27,28</sup> estableciendo un estado de hiperinsulinemia. Se ha tratado de explicar que las señales periféricas transmitidas por la insulina alcanzan el hipotálamo y se relacionan con la activación de la ruta de la proopiomelanocortina (POMC), que a su vez activa los receptores de melanocortina (MC4). La activación del receptor MC4 modula la activación simpática periférica, presumiblemente por los procesos de señalización directos e indirectos. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la activación de la descarga autonómica desde el tronco del encéfalo es dependiente de una ruta metabólica asociada con la IRS-2 y PI3K,<sup>29</sup> que produce hiperpolarización por un mecanismo ATP-K dependiente desde el núcleo del tracto solitario. Se considera entonces que el aumento de TNF- $\alpha$  circulante produce una falla en la señalización intracelular de las neuronas eferentes simpáticas y parasimpáticas del tronco encefálico, aumentando la descarga simpática cardíaca y renal, sin mejorar la termogénesis.<sup>18</sup>

### *Hiperleptinemia*

Es bien conocida la función de la leptina como un importante agente hormonal producido por el tejido adiposo y cuyo efecto se asocia con la pérdida de peso, a través de dos vías que incluyen disminución de la ingesta alimentaria con efecto sacietógeno y, por otro lado, un incremento del gasto energético, ambas por regulación a nivel hipotalámico. Además de esto, existe consenso respecto al papel regulador de la leptina en la sensibilidad a la insulina y el consumo periférico de glucosa.

En personas con incremento de la masa grasa se observan concentraciones aumentadas de leptina sin mayor efecto sacietógeno ni termogénico, por lo que se ha planteado como mecanismo originario de la obesidad la resistencia a los efectos de esta hormona de manera similar a lo que sucede con la insulinoresistencia. Si bien este fenómeno de resistencia a la leptina produce menor actividad termogénica por menor descarga simpática sobre el tejido adiposo, la descarga sobre los terminales vasculares y particularmente sobre el parénquima renal no está disminuida, constituyéndose en un factor predisponente de hipertensión arterial y complicaciones vasculares asociadas a largo plazo en esta población. En esta línea, la evidencia sostiene que las concentraciones de leptina se relacionan inversamente con la actividad parasimpática en niños, y en niñas se relaciona directamente con mayores valores de potencia espectral en determinaciones de VRC, con mayores LF y relación LF/HF, sugerentes de predominio simpático.<sup>30</sup> El papel de la leptina en la aparición de la hipertensión se fundamenta en experimentos con ratas donde al bloquear los receptores de leptina se restauró la función de la presión arterial y la función endotelial asociada con una activación de la proteína tirosina fosfatasa 1b. La hipersensibilidad a la leptina y la obesidad incrementan las concentraciones plasmáticas de aldosterona y la expresión suprarrenal de CYP11B2, lo que se confirma por antagonismo crónico del receptor de leptina, que reduciría las concentraciones de aldosterona, reduciendo la presión arterial y mejorando la función endotelial en ratones hembras hiperleptinémicas sensibilizadas con leptina y obesas.<sup>31</sup> Trabajos realizados en modelos de experimentación en ratas demostraron que la leptina incrementa la actividad del núcleo arcuato y paraventricular, resultando en un efecto estimulador hepático por el sistema nervioso simpático, a través de la estimulación de una vía que afecta la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K) pero no directamente a la proteína cinasa

dependiente de AMP (AMPK), lo que supone una especificidad de la acción estimulante simpática en este sistema de señalización, en tanto que la actividad hepática regulada por descarga parasimpática sí se asoció con activación de la ruta combinada PI3K-AMPK con la estimulación del núcleo arcuato.<sup>32</sup> Probablemente los efectos de la leptina a nivel del núcleo arcuato, cuando se excitan neuronas de tipo estimulante, inducen secreción POMC, y cuando se excitan neuronas de tipo inhibitorio se estimula la secreción del péptido relacionado con el agouti (AgRP), siendo estos péptidos los neurotransmisores implicados en la señalización de las vías hipotálamo-reticulares que controlan la actividad autonómica regulada por la leptina.<sup>33</sup> Asimismo, la leptina muestra efecto estimulante de la actividad del sistema nervioso simpático proveniente del núcleo paraventricular cuando se inhibe la secreción de neuropéptido Y.<sup>34</sup>

### Adiposidad

El incremento del tejido adiposo se vincula con mayor activación simpática, la grasa abdominal es un determinante de la descarga en condiciones de reposo.<sup>35</sup> Por otra parte, los productos de la grasa visceral, como los ácidos grasos no esterificados (AGNE) y la leptina, podrían contribuir a la activación simpática y a la aparición de insulinoresistencia en personas con obesidad abdominal, en este sentido los antígenos derivados de la grasa perivascular que rodea la aorta podrían promover la infiltración de leucocitos en la aorta, el riñón y el SNC, y conducir a la activación simpática y a la hipertensión.<sup>36,37</sup> Maison y su grupo<sup>38</sup> demostraron la asociación entre la concentración plasmática de AGNE y la presión arterial observando que los incrementos de los AGNE generan aumento de la sensibilidad presora mediada por receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , lo que se traduce en incrementos de la presión arterial y de la actividad simpática muscular.<sup>38,39</sup> Grekin y su grupo<sup>40</sup> observaron en 2005 que el



derrame de noradrenalina en todo el cuerpo y renal tendía a reducirse durante la infusión de ácido graso, a pesar de un aumento sustancial de AGNEs circulantes.

### *Eje hipotalámico-pituitario-adrenal*

Las alteraciones metabólicas, como la hiperinsulinemia, insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y aumento de la masa grasa visceral, pueden ser activadas en respuesta a la alta concentración de glucocorticoides, en el contexto del estrés crónico. La activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal causado por una situación de estrés podría conducir al aumento de peso en mujeres premenopáusicas, como lo indica Vicennati y su grupo.<sup>41</sup> Otro estudio de Shi y su grupo (2015)<sup>34</sup> señala que hombres con mayores niveles de estrés tienen más probabilidad de tener insulinoresistencia que los sujetos con puntajes más bajos.

En el estudio de Whitehall II, el estrés relacionado con el trabajo estaba asociado con el riesgo de obesidad general y central, con aumento de casi dos veces del riesgo de diabetes mellitus 2 en mujeres de mediana edad (35-55 años).<sup>42,43</sup> Se observaron concentraciones crecientes de 24 horas de cortisol urinario y normetanefrina en individuos con síndrome metabólico, con un comportamiento de factores que representan aproximadamente el 40% del vínculo entre la activación simpática y el síndrome metabólico.

## CONCLUSIONES

Los trastornos comúnmente vinculados con la obesidad, como enfermedades cardiovasculares, la insulinoresistencia y la diabetes mellitus 2, están relacionados con alteraciones del sistema nervioso simpático. De acuerdo con lo descrito, la activación nerviosa simpática promueve eventos fisiopatológicos que subyacen a la obesidad y sus efectos metabó-

licos, el ejemplo más palpable es la aparición de insulinoresistencia como consecuencia de un aumento agudo del impulso simpático, destacando la relación recíproca de la insulinoresistencia-hiperactividad del sistema nervioso simpático. Aunque la naturaleza de la asociación entre la activación simpática y los resultados metabólicos de la obesidad aún no se ha determinado, algunas pruebas sugieren el papel de la leptina y el fenómeno inflamatorio asociados con la sobreexpresión del sistema nervioso simpático en la génesis de la obesidad.

Existe aún limitada bibliografía que permite comprender los mecanismos que vinculan la obesidad y la activación del sistema nervioso simpático, los cuales siguen siendo inespecíficos. Se necesitan más trabajos para justificar el papel del sistema nervioso simpático como objetivo terapéutico eficaz.

## REFERENCIAS

1. Hall M, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 18 (7): 75-88. doi. 10.2147/IJNRD.S39739.
2. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25: 909-20. doi. 10.1097/HJH.0b013e328048d00.
3. Olatz I, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, et al. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutr Hosp* 2015; 2352-2358. doi. 10.3305/nh.2015.31.6.8829.
4. Windham B, Fumagalli S, Ble A, Sollers J, et al. The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *J Obes* 2012; 2012: 149516. doi. 10.1155/2012/149516.
5. Straznicki N, Grima M, Sari C, Eikelis N, et al. A randomized controlled trial of the effects of pioglitazone treatment on sympathetic nervous system activity and cardiovascular function in obese subjects with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2014; 99 (9): E1701-7. doi. 10.1210/jc.2014-1976.
6. Kuller L, Eichner J, Orchard T, Grandits G, et al. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1266-77. doi. 10.1093/oxfordjournals.aje.a116030.
7. Sekine M, Izumi I, Yamagami T, Kagamimori S. Obesity and cardiac autonomic nerve activity in healthy children:

- Results of the Toyama Birth Cohort Study. *Environ Health Prev Med* 2001; 6: 149-153. doi. 10.1007/BF02897962.
8. Marques L, Pastre C, Freitas I, Fernandes M. Índices geométricos de variabilidad de la frecuencia cardiaca en niños obesos y eutróficos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010; 95: 35-40.
  9. Álvarez G, Stacy D, Beske T, Ballar D, et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533-2536. doi. 10.1161/01.cir.0000041244.79165.25.
  10. Breno-Quintella F, do Prado W, dos Santos-Tenório TR. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese. *Einstein* 2013; 113: 285-90. doi. 10.1590/s1679-45082013000300005.
  11. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, et al. Heart rate variability: an old metric with new meaning in the era of using health technologies for health and exercise training guidance. Part One: Physiology and Methods. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 193-198. doi. 10.15420/aer.2018.27.2.
  12. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 935: 1043-65.
  13. Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G, et al. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 48-157. doi. 10.1016/S2213-8587(14)70033-6.
  14. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006 Apr 18; 113 (15): 1888-904. doi. 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.
  15. Muscelli E, Emdin M, Natali A, Pratali L, et al. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 2084-90. doi. 10.1210/jcem.83.6.4878.
  16. Leosco D, Parisi V, Femminella GD, Formisano R, et al. Effects of exercise training on cardiovascular adrenergic system. *Front Physiol* 2013; 4: 348. doi. 10.3389/fphys.2013.00348.
  17. Zhao K, Ao Y, Harper RM, Go VL, et al. Food-intake dysregulation in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats: hypothesized role of dysfunctional brainstem thyrotropin-releasing hormone and impaired vagal output. *Neuroscience* 2013; 247: 43-54. doi. 10.1016/j.neuroscience.2013.05.017.
  18. Williams KW, Smith BN. Rapid inhibition of neural excitability in the nucleus tractus solitarius by leptin: implications for ingestive behaviour. *J Physiol* 2006; 395-412. doi. 10.1113/jphysiol.2006.106336.
  19. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: Effects of weight loss. *Circulation* 2001; 103: 513-9. doi. 10.1161/01.cir.103.4.513.
  20. Stuckey MI, Kiviniemi A, Gill DP, Shoemaker JK, et al. Associations between heart rate variability, metabolic syndrome risk factors, and insulin resistance. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015; 407: 734-40. doi. 10.1139/apnm-2014-0528.
  21. Svensson MK, Lindmark S, Wiklund U, Rask P, et al. Alterations in heart rate variability during everyday life are linked to insulin resistance. A role of dominating sympathetic over parasympathetic nerve activity? *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 91. doi. 10.1186/s12933-016-0411-8.
  22. Lambert EA, Teede H, Sari CI, Jona E, et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83 (6): 812-9. doi. 10.1111/cen.12803.
  23. Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Kato T, et al. Low heart rate variability and sympathetic dominance modifies the association between insulin resistance and metabolic syndrome-The Toon Health Study. *Circulation* 2017; 1447-1453. doi. 10.1253/circj.CJ-17-0192.
  24. Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: Mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res* 2012; 35, 416. doi. 10.1038/hr.2011.173.
  25. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr* 2017; 226-233. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226>.
  26. Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* 2018; 155: 407-417. doi. 10.1111/imm.13002.
  27. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des* 2008; 1225-1230. doi. 10.2174/138161208784246153.
  28. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest* 2017; 127: 43-54. doi. 10.1172/JCI88880.
  29. Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, da Silva A, et al. Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 386-92. doi. 10.1007/s11906-003-0084-z.
  30. Van De Wille R, Michels N. Longitudinal associations of leptin and adiponectin with heart rate variability in children. *Front Physiol* 2017; 8: 498. doi. 10.3389/fphys.2017.00498.
  31. Huby AC, Otvos L, de Chantemèle B. Leptin induces hypertension and endothelial dysfunction via aldosterone-dependent mechanisms in obese female mice. *Hypertension* 2016; 675: 1020-1028. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06642.
  32. Tanida M, Yamamoto N, Morgan DA, Kurata Y, et al. Leptin receptor signaling in the hypothalamus regulates hepatic autonomic nerve activity via phosphatidylinositol 13-kinase and AMP-activated protein kinase. *J Neurosci* 2015; 352: 474-484. doi. 10.1523/JNEUROSCI.1828-14.2015.





33. Bell B, Kamal R. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension. *Curr Obes Rep* 2016; 54: 397-404. doi. 10.1007/s13679-016-0231-x.
34. Shi Z, Li B, Brooks VL. Role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the sympathoexcitatory effects of leptin. *Hypertension* 2015; 1034-1041. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06017.
35. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533-36. doi. 10.1161/01.cir.0000041244.79165.25.
36. Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, Paton JF. Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 1026-33.18. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169748.
37. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 132-40. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576.
38. Maison P, Byrne CD, Hales CN, Wareham NJ. Hypertension and its treatment influence changes in fasting non-esterified fatty acid concentrations: a link between the sympathetic nervous system and the metabolic syndrome? *Metabolism* 2000; 49: 81-87. doi. 10.1016/s0026-0495(00)90788-1.
39. Florian JP, Pawelczyk JA. Non-esterified fatty acids increase arterial pressure via central sympathetic activation in humans. *Clin Sci Lond* 2010; 118: 61-69. doi. 10.1042/CS20090063.
40. Grekin RJ, Ngarmukos CO, Williams DM, Supiano MA. Renal norepinephrine spillover during infusion of nonesterified fatty acids. *Am J Hypertens* 2005; 18: 422-26. doi. 10.1016/j.amjhyper.2004.10.013.
41. Vicennati V, Pasqui F, Cavazza C, Pagoto U, et al. Stress-related development of obesity and cortisol in women. *Obesity Silver Spring* 2009; 179: 1678-83. doi. 10.1038/oby.2009.76.
42. Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG. Prospective effect of job strain on general and central obesity in the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 828-37. doi. 10.1093/aje/kwk058.
43. Heraclides A, Chandola T, Witte DR, Brunner EJ. Psychosocial stress at work doubles the risk of type 2 diabetes in middle-aged women: evidence from the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2230-35. doi. 10.2337/dc09-0132.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



## Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

### Autonomic function and its relationship with central obesity and hemodynamic variables in obese and overweight adults

*Función autonómica y su relación con la obesidad central y las variables hemodinámicas en adultos obesos y con sobrepeso*

Alexis Espinoza Salinas<sup>1,2</sup>, Ciro Brito<sup>3</sup>, Giovanni Arenas Sánchez<sup>1</sup>, Luis Peiret Villacura<sup>5</sup>, Edgardo Molina Sotomayor<sup>4</sup>, Igor Cigarroa Cuevas<sup>1</sup>, and José González Jurado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Exercise Physiology Laboratory. Escuela de Kinesiología. Universidad Santo Tomás. Santiago, Chile. <sup>2</sup>Facultad de Ciencias del Deporte. Universidad Pablo de Olavide. Seville, Spain. <sup>3</sup>Laboratory of Physiological and Motor Analysis in Health and Performance. Department of Physical Education. Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, Minas Gerais. Brazil. <sup>4</sup>Department of Physical Education. Facultad de Artes y Educación Física. Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación. Santiago, Chile. <sup>5</sup>Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile

#### Abstract

**Introduction:** central obesity is associated with an autonomic dysfunction characterized by an increase in sympathetic activity and a reduction in vagal tone, leading to a decrease in heart rate variability.

**Objective:** we aimed to analyze the relationship between the time and frequency domains of heart rate variability with central obesity, and its hemodynamic variables in normal-weight, overweight and obese adults.

**Methods:** a total of 65 adults were evaluated ( $25.4 \pm 3.2$  years old) and distributed in 3 groups: normal weight group (NW group), overweight group (OW group) and obese group (OB group). Heart rate variability parameters at rest and both anthropometric and hemodynamic variables were recorded.

**Results:** the results showed a positive correlation between waist circumference and LF/HF ratio in the OW ( $p = 0.0008$ ;  $r = 0.6607$ ;  $r^2 = 0.4365$ ) and OB ( $p = 0.0001$ ;  $r = 0.8286$ ;  $r^2 = 0.6866$ ) groups. The waist-to-height ratio showed significant differences with HF in the NW, OW, and OB groups. The variables related to the parasympathetic system (SDNN, RMSSD, pNN50, HF) in the OB and OW groups showed a decrease in values when compared to the NW group. Likewise, the variable related to the sympathetic system (LF) in the OB and OW groups increased its values when compared with the NW group. The LF/HF ratio increased from the NW group to the OW and OB groups ( $1.6 \pm 0.7$ ;  $2.5 \pm 1.8$  and  $3.3 \pm 0.7$ ).

**Conclusion:** overweight and obese adults present a modulation of sympathetic activity predominance at rest. This increased activity is represented by the time and frequency domains of heart rate variability, having an important correlation with waist circumference and waist-to-height ratio.

#### Keywords:

Autonomic nervous system. Heart rate variability. Central obesity. Hemodynamic variables. Waist circumference.

Recibido: 26/07/2021 • Aceptado: 10/11/2021

Conflicts of interest: the authors declare none.

Espinoza Salinas A, Brito C, Arenas Sánchez G, Peiret Villacura L, Molina Sotomayor E, Cigarroa Cuevas I, González Jurado J. Autonomic function and its relationship with central obesity and hemodynamic variables in obese and overweight adults. *Nutr Hosp* 2022;39(2):320-328

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03808>

#### Correspondencia:

Alexis Espinoza Salinas. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Av. Ejército Libertador, 146. 8320000 Santiago, Chile  
e-mail: alexisespinosa@ santotomas.cl

## Resumen

**Introducción:** la obesidad central se asocia con una disfunción autonómica caracterizada por una mayor actividad simpática y reducción del tono vagal, conduciendo a una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC).

**Objetivo:** analizar la relación entre los dominios de tiempo y frecuencia de la VFC con la obesidad central y sus variables hemodinámicas en adultos con peso normal, sobrepeso y obesidad.

**Metodología:** participaron 65 adultos ( $25,4 \pm 3,2$  años) distribuidos en 3 grupos: peso normal (grupo NW), sobrepeso (grupo OW) y obesidad (grupo OB). Se registraron los parámetros de la VFC y las variables antropométricas y hemodinámicas.

**Resultados:** se observó una correlación positiva entre la circunferencia de la cintura y la relación LF/HF en el grupo OW ( $p = 0,0008$ ;  $r = 0,6607$ ;  $r^2 = 0,4365$ ) y OB ( $p = 0,0001$ ;  $r = 0,8286$ ;  $r^2 = 0,6866$ ). La relación cintura/altura mostró una diferencia significativa con la HF en los grupos NW, OW y OB. La actividad parasimpática (SDNN, RMSSD, pNN50, HF) de los grupos OB y OW evidenció una disminución de los valores en comparación con el grupo NW. La actividad simpática (LF) en el grupo OB y OW presentó mayores valores que en el grupo NW. La relación LF/HF aumentó del grupo NW hacia el OW y el OB ( $1,6 \pm 0,7$ ;  $2,5 \pm 1,8$  y  $3,3 \pm 0,7$ ).

**Conclusiones:** el sobrepeso y la obesidad presentan una predominancia de la actividad simpática en reposo. Este aumento de la actividad está representado en el dominio de tiempo y frecuencia de la VFC y, además, presenta una correlación importante con la circunferencia de la cintura y la relación cintura/altura.

### Palabras clave:

Sistema nervioso autónomo. Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Obesidad central. Variables hemodinámicas. Circunferencia de la cintura.

## INTRODUCTION

Obesity is well known as a metabolic disorder of multifactorial origin with an increased incidence in developed and developing countries (1). It has led to non-communicable diseases such as arterial hypertension, hypercholesterolemia, insulin resistance and type-2 diabetes mellitus (2). Worldwide, according to the World Health Organization (WHO) in 2016, 39 % of adults  $\geq 18$  years (39 % of men and 40 % of women) are overweight, and 13 % of them (11 % of men and 15 % of women) are obese, the prevalence being a serious health problem (3). Obesity starts with an increase of free fatty acids in the organism. They accumulate initially in the subcutaneous adipose tissue and when this tissue is no longer able to store it, excess adiposity drains into the visceral fat deposits around the organs in the abdominal area (4), inducing an increase in inflammatory mediators from the fatty tissue. This inflammatory process establishes changes in both structure and function in the obese subjects (5).

Thus, scientific evidence indicates changes in autonomic function in overweight and obese people (6), since there is a deterioration of balance in autonomic nervous system (ANS) functioning. This unbalance is represented by an increase in sympathetic activity and a decrease in vagal tone leading to a reduction in heart rate variability (HRV) (7), which refers to the intervals between heartbeats in a specific time, and are a reflection of the balance between ANS, blood pressure (BP), and gut, heart, and vascular tone (8). In order to know if a person has overweight or obesity, we need to use the variables of BMI and WC. We define BMI as an indicator of the relationship between weight and height (9), and we understand WC as the amount of visceral adipose tissue in the abdominal region, measured in centimetres (10), which is considered an important cardiovascular risk factor (11).

Therefore, obese and overweight people have an imbalance in their ANS because of their visceral adipose tissue, expressed in their BP and their sympathetic function predominance (12). This imbalance in the ANS has been frequently mentioned related to an unhealthy lifestyle, sedentarism, and metabolic abnormali-

ties (13). However, few studies have established a relationship between the time and frequency domain of HRV associated with central obesity. It is necessary to acknowledge that central obesity is a factor related to cardiovascular diseases, arrhythmias, hypertension, and cardiac death (14) because of the physiological and metabolic changes associated with cardiac function (15). The aim of this study was to analyze the relationship between the time and frequency domains of HRV and central obesity with its hemodynamic variables in obese and overweight people. We hypothesized that central obesity is associated with changes in the time and frequency domains of HRV that can negatively affect cardiac function.

## MATERIAL AND METHODS

This study presents a non-experimental, cross-sectional correlation-causal design.

## PARTICIPANTS

The present study considers 65 men adults, all sedentary college students aged from 20 to 30 years ( $25.4 \pm 3.18$  years). Participants were recruited through public announcement and social networks. Exclusion criteria were as follows: habit of physical exercises expressed as at least 3 times a week, smoking, subjects with hypertension, cardiopulmonary and morbid diseases, use of drugs or medicines that affect ANS. Before the evaluation, the participants were asked not to have consumed any alcoholic and/or stimulant drinks during 24 hours prior to the measurements, not to have carried out any physical activity of moderate or high intensity the previous day, and to have completed a 12-hour fasting period, in addition to signing the informed consent. All participants signed a written informed consent before undergoing research, and this study was evaluated and approved by the ethics committee of the university involved (CEC UST N°52/2019).

## PROCEDURE

The study was conducted at the exercise physiology laboratory. The room was air-conditioned, controlling temperature to range between 22 °C and 24 °C, relative humidity between 50 % and 60 %, and dim lighting. All 65 participants were distributed into three groups — the first group consisted of 24 adults, identified as NW group (BMI =  $21.78 \pm 1.38$  kg/m<sup>2</sup>), the second group was composed of 20 adults classified as overweight (OW group) (BMI =  $27.4 \pm 4.08$  kg/m<sup>2</sup>), and the last group included 21 adults classified as obese (OB group) (BMI =  $33.79 \pm 2.74$  kg/m<sup>2</sup>).

## AUTONOMIC FUNCTION EVALUATION

Before the HRV evaluation the participants remained at rest in the supine position and the cardiac band (Polar brand, model H7) evaluated autonomic functions. The Cardiomood software recorded the R-R intervals of the QRS complex during a 10-minute period for data extraction and analysis. The analysis of the spectral method is based on fast Fourier transforms (FFT). We analyzed the frequency domain components such as high frequency (HF), range from 0.15 to 0.4 Hertz (Hz), and low frequency (LF), range from 0.04 to 0.15 Hertz. The LF component reflects a sympathetic modulation, while the HF component of vagal modulation and the LF/HF ratio are an indirect index of the vagal-sympathetic balance (16). All frequency domain parameters are expressed in normalized units (nu). Also, we analyzed the time-domain components such as SDNN (standard deviation for all R-R intervals), which describes short or long variations in the R-R intervals, NN50 (number of adjacent intervals varying by more than 50 ms, expressed in %), which is a variable derived from the difference in R-R intervals, and RMSSD (square of the mean root of the junction of the adjacent R-R intervals), which provides an indicator of the wandering cardiac control (8).

## HEMODYNAMIC AND ANTHROPOMETRIC VARIABLE EVALUATION

After recording HRV, specialists using cardiac auscultation with the Omrom m6/comfort equipment measured blindly BP, systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP), in the seated position. In the same context, they evaluated heart rate (HR) by the heart band used before. With the information recorded they calculated the double product (DP) as HR (bpm) x SBP (mmHg), and the mean arterial pressure (MAP), which is the perfusion pressure for the body organs (16). On two occasions they measured SBP and HR at the same time at three-minute intervals.

In order to determine the BMI and categorize their level of obesity we measured and weighed the participants. With anthropometric tape (SECA – 203; accuracy, 0.1 cm) they recorded twice the WC using as midpoint the anatomical reference between the anterior superior iliac crest and the tenth rib and averaging both measures for the analysis (17). Also, we calculated the waist-

to-height ratio (WhtR), which considers a better indicator of cardiometabolic risk than BMI and WC among adults, with a cut-off point at 0.5 cm, meaning that a value higher than 0.5 represents a higher risk of obesity-related diseases regardless of age, sex or ethnicity (18). We took into account these 3 anthropometric measurements and their averages for the analysis.

## STATISTICAL ANALYSIS

For the statistics we used the GraphPad Prism 5 for Windows® software. The population profile data were described using descriptive statistics, and the results were presented as mean, standard deviation, coefficient of variation, and absolute number values. In the inferential analysis the Shapiro-Wilk normality test was performed to establish the distribution of the data. The comparison between groups was performed using a single-factor ANOVA and post hoc comparison with Bonferroni's test, depending on the normality and homoscedasticity tests. Pearson's or Spearman's correlation test was conducted, depending on normality and homoscedasticity. Differences in these tests were considered statistically significant when  $p < 0.05$ . In addition, a linear regression analysis was performed to model the relationship between the WC and ratio of LF-to-HF variables under study.

## RESULTS

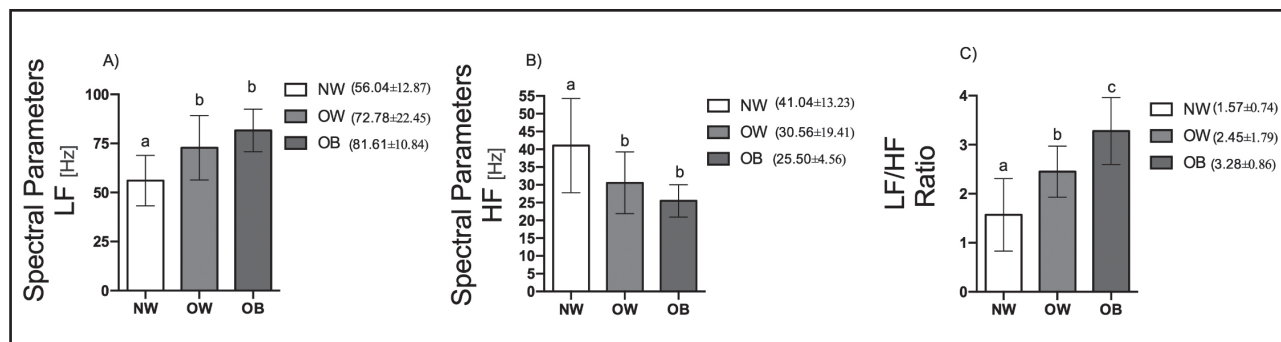
All participants completed the study and table I shows the anthropometric, hemodynamic and autonomic function characteristics of all groups. Of the 65 participants studied, 24 were women (63.09 %) and 41 men (36.9 %), with an average age of  $25.4 \pm 3.18$  years (20 to 29 years), distributed as follows: 36.9 % in the NW group, 30.7 % in the OW group, and 32.3 % in the OB group. In relation to the anthropometric characteristics the average BMI was  $27.22 \pm 5.17$  kg/m<sup>2</sup> for the entire studied group. The mean WC was  $98.35 \pm 20.57$  cm for the individuals, distributed as  $78.46 \pm 7.22$  cm in the NW group,  $102.21 \pm 11.14$  cm in the OW group, and  $120.83 \pm 14.39$  cm in the OB group. Hemodynamic results are presented in table I.

Regarding the HRV analysis, figure 1 shows the different HRV parameters in the frequency domains according to nutritional status. It is observed that there are significant differences in (A) LF, (B) HF and (C) LF/HF frequencies according to nutritional status. When analyzed, it is evident that people with NW have significantly less LF than the OW group ( $p \leq 0.001$ ) and the OB group ( $p \leq 0.001$ ). In addition, it was observed that people with NW have significantly higher HF than the OW group ( $p = 0.002$ ) and OB group ( $p \leq 0.001$ ). Additionally, figure 1 presents the highest predominance of autonomous sympathetic modulation (LF  $81.61 \pm 10.84$  nu) in the OB group, as well as the lowest parasympathetic modulation (HF  $25.50 \pm 4.56$  nu). Likewise, the LF/HF ratio increases from the NW and OW groups towards the OB group, with values of  $1.57 \pm 0.74$  nu,  $2.45 \pm 1.79$  nu, and  $3.28 \pm 0.86$  nu, respectively.

**Table I.** Anthropometric, hemodynamic and autonomic function characteristics of the study groups

Parameters	Variables	NW Group (n = 24)	OW Group (n = 20)	OB Group (n = 21)
Anthropometric	Age (years)	22 ± 2.29	23 ± 2.07	22 ± 1.87
	Weight (kg)	60.75 ± 8.28	77.54 ± 17.54	93.57 ± 15.39
	Height (mts)	1.67 ± 0.09	1.67 ± 0.10	1.66 ± 0.10
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.78 ± 1.38	27.40 ± 4.08	33.79 ± 2.74
	WC (cm)	78.46 ± 7.22	102.21 ± 11.14	120.83 ± 14.39
	WHtR	0.47 ± 0.03	0.59 ± 0.07	0.73 ± 0.10
Hemodynamic	SBP (mm Hg)	105.00 ± 13.51	113.14 ± 11.23	117.86 ± 11.02
	DBP (mm Hg)	60.42 ± 6.9	66.28 ± 8.9	77.38 ± 13.10
	MAP (mm Hg)	75.28 ± 7.73	80.33 ± 8.98	90.87 ± 10.82
	HR	75.67 ± 20.94	72.23 ± 10.54	74.76 ± 10.39
	DP	8015.00 ± 2851.85	8195.50 ± 1472.95	8811.9 ± 1472.53
Autonomic function	LF (nu)	56.04 ± 12.87	72.78 ± 22.45	81.61 ± 10.84
	HF (nu)	41.04 ± 13.23	30.56 ± 19.41	25.50 ± 4.56
	LF/HF (nu)	1.57 ± 0.74	2.45 ± 1.79	3.28 ± 0.68
	SDNN (ms)	65.00 ± 19.34	84.65 ± 36.90	74.97 ± 36.58
	RMSSD (ms)	55.16 ± 27.22	61.96 ± 48.03	64.22 ± 24.97
	PNN50 (%)	31.47 ± 17.99	31.28 ± 24.41	32.47 ± 20.85

Values expressed as mean ± standard deviation. NW: normal weight group; OW: overweight group; OB: obese group; BMI: body mass index; WC: waist circumference; WHtR: waist-to-height ratio; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MAP: mean arterial pressure; HR: heart rate; DP: double product; LF: low frequency; HF: high frequency; SDNN: standard deviation of NN intervals; RMSSD: root mean square of successive RR interval differences; PNN50: percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms



**Figure 1.**

Descriptive graph showing HRV parameters in the frequency domain across the NW, OW and OB groups: A. LF (low frequency); B. HF (high frequency); and C. LF/HF (LF-to-HF ratio). The statistical analysis was performed with a one-factor ANOVA (NW: normal weight group; OW: overweight group; OB: obese group; a,b,c within a column with a different letter indicates significant differences between groups [one-factor ANOVA and post hoc comparison with Bonferroni's test]. A p-value < 0.05 was considered for all analyses).

From the simple correlation analysis, the largest number of associations are found in the OB group, observing a positive correlation between WC, WHtR, HR and DP with LF and the LF/HF ratio ( $p \leq 0.05$ ), and negative correlation between WC and WHtR with HF values ( $p \leq 0.05$ ). Similarly, in the OW group a positive correlation is shown between the variables WC, WHtR and MAP and the LF/HF ratio ( $p \leq 0.05$ ), and negative correlation between the values of WC and WHtR with HF ( $p \leq 0.05$ ). Finally, a negative correlation is shown in the NW group between WC and WHtR with HF ( $p \leq 0.05$ ), as shown in table II.

The time-domain component only exhibits a significant difference in the OB and OW group. The first group reveals a negative correlation between the variables SBP and DP with SDNN, also adding a negative correlation between SBP and RMSSD ( $p \leq 0.05$ ), as shown in table IV. Likewise, for the OW group, a

negative correlation is observed in the variables HR and DP with PNN50 ( $p \leq 0.05$ ), as shown in table III.

Finally, a strong positive correlation is observed between WC and the LF/HF ratio in the OW group ( $p = 0.0008$ ,  $r = 0.6607$ ;  $r^2 = 0.4365$ ) (Table III) and OB group ( $p = 0.0001$ ,  $r = 0.8286$ ;  $r^2 = 0.6866$ ) (Table IV).

**DISCUSSION**

Central obesity is an important precursor of different metabolic diseases (5) and, for that reason, this study assessed the relationship between the time and frequency domains of HRV with central obesity and its hemodynamic variables, emphasizing an important sympathetic activity at resting conditions in obese and

**Table II. Correlation between HRV time and frequency domain measures with WC, SBP, DBP, HR and DP in the NW group**

Variables NW Group (n = 24)									
Variables	Frequency-domain measures								
	LF (Hz)			HF (Hz)			LF/HF (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	0.3418	0.08774	0.007	*0.0175	-0.4320	0.1866	0.0734	0.305	0.093
WHtR (cm)	0.2754	0.1281	0.01642	*0.0428	-0.3583	0.1284	0.1093	0.2607	0.0679
SBP (mm Hg)	0.280	0.124	0.027	0.2416	-0.150	0.0187	0.2917	0.1179	0.02156
DBP (mm Hg)	0.349	-0.0831	0.0043	0.2428	0.1495	0.02818	0.2535	-0.1423	0.02153
MAP (mm Hg)	0.4431	0.0308	0.0032	0.407	0.0506	0.00039	0.4158	-0.0458	0.0951
HR (bpm)	0.322	0.0992	0.0325	0.305	0.1093	0.0177	0.4690	-0.01676	0.00958
DP	0.3065	0.108	0.00308	0.420	0.0435	0.00395	0.4795	0.0110	0.00084
Variables	Time-domain measures								
	SDNN (ms)			RMSSD (ms)			PNN50 (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	P	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	0.2605	0.1377	0.01896	0.4219	-0.0424	0.00180	0.2881	-0.1201	0.01442
WHtR (cm)	0.3100	0.1066	0.00113	0.3212	-0.0998	0.00997	0.1342	-0.2353	0.05535
SBP (mm Hg)	0.1608	-0.2113	0.1141	0.0858	-0.2885	0.1181	0.0710	-0.3088	0.0746
DBP (mm Hg)	0.3381	-0.0899	0.0053	0.410	0.0490	0.00024	0.2910	0.1183	0.01154
MAP (mm Hg)	0.1545	-0.2167	0.0575	0.2563	-0.1405	0.0363	0.3625	-0.0757	0.00905
HR (bpm)	0.4422	0.0313	0.00450	0.2103	0.1724	0.00466	0.0511	0.4179	0.1254
DP	0.3108	-0.1061	0.00117	0.4928	0.00391	0.0147	0.1913	0.1866	0.0406

NW: normal-weight group; WC: waist circumference; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MAP: mean arterial pressure; HR: heart rate; DP: double product; LF: low frequency; HF: high frequency; LF/HF: LF-to-HF ratio; SDNN: standard deviation of NN intervals; RMSSD: root mean square of successive RR interval differences; PNN50: percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms. \*Value with statistical difference in HRV frequency and time domain measures of the NW group with anthropometrics and hemodynamics variables (Pearson's test;  $p < 0.05$ ).

**Table III.** Correlation between HRV time and frequency domain measures with WC, SBP, DBP, HR and DP in the OW group

OW Group (n = 20)									
Variables	Frequency-domain measures								
	LF (Hz)			HF (Hz)			LF/HF (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	0.4643	-0.0214	0.0004	*0.0416	-0.3968	0.1574	*0.0008	0.6607	0.4365
WhtR (cm)	0.4423	-0.0346	0.0012	*0.0436	-0.3711	0.1377	*0.0061	0.5487	0.3010
SBP (mm Hg)	0.1717	0.2236	0.0500	0.1364	0.2576	0.01853	0.2121	0.1893	0.03582
DBP (mm Hg)	0.0738	0.3359	0.1291	0.2888	0.1325	0.01756	0.2924	0.1301	0.1643
MAP (mm Hg)	0.0648	0.3506	0.1229	0.2617	0.1517	0.0230	*0.0538	0.3708	0.1375
HR (bpm)	0.2045	0.1954	0.7145	0.3221	0.1100	0.0214	0.2374	0.1695	0.0287
DP	0.1164	0.3506	0.0780	0.2687	0.1466	0.02149	0.1246	0.2702	0.0730
Variables	Time-domain measures								
	SDNN (ms)			RMSSD (ms)			PNN50 (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	P	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	0.2344	-0.1718	0.02952	0.2015	-0.1979	0.0391	0.3790	-0.0735	0.0054
WhtR (cm)	0.3912	0.0659	0.00435	0.4074	0.05593	0.00312	0.3008	0.1243	0.01545
SBP (mm Hg)	0.4936	0.00384	0.00589	0.3215	-0.1105	0.01220	0.2440	-0.1646	0.0270
DBP (mm Hg)	0.1186	0.2770	0.0020	0.3791	0.0734	0.0033	0.2085	-0.1922	0.0430
MAP (mm Hg)	0.3282	0.1060	0.01124	0.3600	-0.0855	0.0073	0.1798	-0.2164	0.0468
HR (bpm)	0.4401	-0.0360	0.0012	0.2761	-0.1414	0.01998	*0.0163	-0.4791	0.2296
DP	0.4620	-0.0228	0.0005	0.2344	-0.1718	0.02952	*0.0166	-0.4774	0.2279

OW: overweight group; WC: waist circumference; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MAP: mean arterial pressure; HR: heart rate; DP: double product; LF: low frequency; HF: high frequency; LF/HF: LF-to-HF ratio; SDNN: standard deviation of NN intervals; RMSSD: root mean square of successive RR interval differences; PNN50: percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms. \*Value with statistical difference in HRV frequency and time domain measures of the OW group with anthropometrics and hemodynamics variables (Pearson's test; p < 0.05).

**Table IV.** Correlation between HRV time and frequency domain measures with WC, SBP, DBP, HR and DP in the OB group

OB Group (n = 21)									
Variables	Frequency-domain measures								
	LF (Hz)			HF (Hz)			LF/HF (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	*0.0033	0.5737	0.3291	*0.0093	-0.5084	0.2585	*0.0001	0.8286	0.6866
WhtR (cm)	*0.0014	0.6195	0.3838	*0.0326	-0.4096	0.1677	*0.0001	0.7981	0.6369
SBP (mm Hg)	0.3329	0.1001	0.01003	0.4647	-0.0206	0.00042	0.3897	0.0650	0.00422
DBP (mm Hg)	0.0926	0.3008	0.0904	0.4114	-0.0520	0.00270	0.1579	0.2300	0.0529
MAP (mm Hg)	0.1124	0.2766	0.0765	0.4165	-0.0489	0.00239	0.1832	0.2076	0.04311

(Continúa en la página siguiente)

**Table IV (Cont.).** Correlation between HRV time and frequency domain measures with WC, SBP, DBP, HR and DP in the OB group

OB Group (n = 21)									
Variables	Frequency-domain measures								
	LF (Hz)			HF (Hz)			LF/HF (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
HR (bpm)	*0.0035	0.5696	0.3245	0.4462	0.03146	0.00098	*0.0340	0.4057	0.1646
DP	*0.0059	0.5379	0.2894	0.4889	0.00644	0.00785	*0.0410	0.4057	0.1646
Variables	Time-domain measures								
	SDNN (ms)			RMSSD (ms)			PNN50 (%)		
	p	r	r <sup>2</sup>	P	r	r <sup>2</sup>	p	r	r <sup>2</sup>
WC (cm)	0.2178	-0.1797	0.03230	0.2617	0.1475	0.02176	0.2319	-0.1690	0.00285
WHtR (cm)	0.2759	-0.1376	0.01894	0.1265	0.2611	0.06816	0.3510	-0.0887	0.00787
SBP (mm Hg)	*0.0029	-0.5799	0.3363	*0.0042	-0.3902	0.1523	0.3227	-0.1067	0.01138
DBP (mm Hg)	0.2041	-0.1905	0.03628	0.1983	0.1952	0.03809	0.4806	0.01130	0.00012
MAP (mm Hg)	0.0597	-0.3505	0.1228	0.4572	0.02496	0.00062	0.4535	-0.0271	0.00073
HR (bpm)	0.1226	-0.2652	0.0703	0.2750	0.1383	0.01912	0.3471	-0.0912	0.00831
DP	*0.0054	-0.5444	0.2964	0.3591	-0.0837	0.00701	0.3203	-0.1082	0.01171

OB: obese group; WC: waist circumference; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MAP: mean arterial pressure; HR: heart rate; DP: double product; LF: low frequency; HF: high frequency; LF/HF: LF-to-HF ratio; SDNN: standard deviation of NN intervals; RMSSD: root mean square of successive RR interval differences; PNN50: percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms. \*Value with statistical difference in HRV frequency and time domain measures of the OB group with anthropometrics and hemodynamics variables (Pearson's test; p < 0.05).

**Figure 1.** Descriptive graph showing HRV parameters in the frequency domain across the NW, OW and OB groups: A. LF (low frequency); B. HF (high frequency); and C. LF/HF (LF-to-HF ratio). The statistical analysis was performed with a one-factor ANOVA (NW: normal weight group; OW: overweight group; OB: obese group; a, b, c within a column with a different letter indicates significant differences between groups [one-factor ANOVA and post hoc comparison with Bonferroni's test]). A p-value < 0.05 was considered for all analyses).

overweight adults compared to those of normal weight. Our main results showed that adults with obesity and overweight present a higher sympathetic modulation at rest through the time and frequency domains of HRV, and also present an important correlation with WC and waist-to-height ratio. Research protocols that measure health indicators that are easy to monitor, as HRV, are important because these people showed a delay in their recovery period because of arrhythmia and acute coronary pathology caused by their hypercoagulability state and their autonomic dysfunction as given by obesity and diabetes (19). Thus, such indicators can be used for the prevention and screening of cardiovascular diseases.

The evaluation of HRV in its frequency and time domains has been acknowledged as a non-invasive and low-cost method diagnostic tool for different cardiovascular diseases and dysautonomia in the ANS (20). In this regard, low levels of HRV are an important predictor for cardiovascular disorders and morbid diseases (21,22), but above all they are a predictor for mortality — people with autonomic imbalance are 5.3 times more likely to suffer sudden death (22).

The relationship between hyperactivity of the sympathetic system and underactivity of the parasympathetic system expresses the autonomic imbalance reflected in the results of this study, evidenced by the frequency domain behavior of the population studied (23,24) (Fig. 1). In this context, the time domain described in this study (Table I) presents a tendency towards a decrease of these values from the NW group to the OB group, as is described in the following scientific evidence (6) — comparing obese individuals with normal weight individuals the former present a decrease in vagal parameters (SDNN = 35.55 ms, RMSSD = 28.75 ms, pNN50 = 6.4 %), with a normal value in the NW group (SDNN = 46.15, RMSSD = 41.55, pNN50 = 25.65 %) (6). Likewise, Sant Anna Junior et al. (2015), also confirm the results found in our study, which evaluated 80 morbidly obese subjects and 30 normal weight subjects. The results showed low levels of HRV variables in morbidly obese subjects (SDNN = 40.0 ± 18.0 ms, RMSSD = 23.7 ± 13.0 ms, pNN50 = 14.8 ± 10.4%) compared to the NW group (SDNN = 70.0 ± 27.8 ms, RMSSD = 40.3 ± 22.4 ms, pNN50 = 25.9 ± 7.2 %) (24).



The frequency domain behavior observed in this work evidences that LF levels and the LF/HF ratio (Fig. 1) describe an important modulation on sympathetic predominance in the OB and OW groups, unlike the NW group where a vagal modulation predominance is observed and described in the HF levels, it being in autonomic equilibrium. Similar findings were described by Rossi et al. (2015), who evaluated 92 subjects divided into the NW and OB groups. The autonomic function of the OB group had a sympathetic nervous system predominance given by their frequency domain values (LF =  $58.50 \pm 12.93$  Hz; HF =  $41.49 \pm 12.93$  Hz), while in the NW group predominance was for parasympathetic function (LF =  $48.65 \pm 12.59$  Hz; HF =  $51.53 \pm 12.56$  Hz) (25). Similarly, in the study by Sant Ann Junior et al. (2015), the LF/HF ratio variable presented a sympathetic autonomic function predominance in the morbidly OB group ( $5.0 \pm 2.8$  nu/Hz) and sympathetic-vagal equilibrium in the control group ( $1.0 \pm 0.9$  nu/Hz) (24).

Also, a positive correlation was observed between sympathetic activity and the anthropometric variables, especially WC as represented in the OB group, while the NW group shows a vagal behavior (Table I). In this context, our findings are supported by Oliveira et al. (2020), who analyzed 64 obese subjects with elevated WC ( $118.83 \pm 10.66$  cm). The HRV variables showed a strong predominance sympathetic modulation (LF  $56.44 \pm 20.31$  Hz) in contrast to a decrease in parasympathetic modulation (HF  $42.52 \pm 19.18$  Hz) (26). Rastovi et al. (2017) obtained the same results in their study with 63 obese women, where the frequency domain variables of HRV (LF  $55.09 \pm 13.77$  Hz / HF  $44.91 \pm 13.77$  Hz) presented an imbalance in their ANS more favourable to the sympathetic function, corroborating the relationship between visceral adipose tissue and HRV parameters (27).

In the same way, the WHtR is a variable that quantifies more precisely central obesity due to its independence of age, sex and gender (18). Values greater than 0.5 cm are considered an indicator of cardiovascular diseases, and indicate a close relationship with sympathetic activity and an inverse relationship with vagal activity (28). In this sense, the OB and OW groups present values greater than 0.5 cm, showing a probability of suffering a cardiovascular disease whereas the NW group remains under 0.5 cm, showing that they have less probabilities of having a cardiovascular disease (Table I). Furthermore, scientific evidence shows that anthropometric variables such as body weight, body fat percentage, BMI, WC and waist-to-hip ratio have a close relationship with ANS unbalance. Accordingly, Grassi et al. (2019) in their meta-analysis, which included 45 studies and involved 1438 people, showed that the increase in sympathetic activity is detectable in obese and overweight people as related to body composition factors (29). Similarly, Pontiroli et al. (2013) observed and followed 24 obese people who reduced their body weight in 6 months, some through gastric banding surgery and others through diet-based caloric reduction, showing that both groups demonstrated significant changes in their frequency and time HRV variables (30). According to the results presented in this paper, it is possible to observe that by reducing central obesity there is a modification in ANS function.

Considering hemodynamic variables, we observed in our study that the parameters of SBP, DBP, MAP and DP have higher values in the OB and OW group than in the NW group (Table I). In fact, scientific evidence indicates that an increase in sympathetic activity is linked to an increment in BP, due to the modulation of autonomic control over arteriovenous vasomotor tone (7); and an increased sympathetic expression also could lead to early cardiac autonomic neuropathy in diabetics, which can lead to a therapeutic intervention with early-stage angiotensin 2 receptor antagonists (31). In this context, Indumathy et al. (2015) compared a group of obese people ( $n = 45$ ) with a normal-weight group ( $n = 43$ ), which showed that the variables SBP, DBP, MAP and DP were significantly high ( $114.53 \pm 9.28$  mm Hg,  $76.67 \pm 7.26$  mm Hg,  $89.29 \pm 6.01$  mm Hg, and  $88.14 \pm 13.11$  mm Hg/min) when compared to the control group ( $108.05 \pm 8.60$  mm Hg,  $67.88 \pm 6.78$  mm Hg,  $81.27 \pm 6.81$  mm Hg,  $76.29 \pm 12.09$  mm Hg/min), and at the same time all these variables were significantly correlated with the frequency domain of LF/HF ratio (7). Likewise, Oliveira et al. (2020), in their study, analyzed 64 obese subjects at rest who presented high BP (PAS  $126.66 \pm 17.02$  mm Hg and PAD  $84.33 \pm 10.05$  mm Hg) and an increase in the frequency domain variable related to the sympathetic system LF ( $56.44 \pm 20.31$  Hz), and a decreased value in the parasympathetic system component HF ( $42.52 \pm 19.18$  Hz) (26). This phenomenon could be explained by the relationship between high BP and increased free fatty acids, leading to a state of hyperinsulinemia and hyperleptinemia, caused by the sensitivity of the  $\alpha$ 1-adrenoceptor-mediated response, which increases BP by activation of the sympathetic nervous system, of the kidneys and of skeletal muscles (7,26).

The results and conclusions of this study on the HRV parameters with central obesity could be explained by the excess of energy that accumulates in the visceral fat deposits, establishing an increase of the adipocyte by a hypertrophy mechanism. This accumulation of inflammatory mediators from the fatty tissue induces an inflammatory process which is related to changes in structure and function (5). In this context, a higher energy balance generates greater activity of macrophages with pro-inflammatory characteristics (5), which are responsible for the secretion of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ). This cytokine participation represents a fundamental role in insulin resistance, affecting the sensitivity of insulin in adipocytes through inhibitors in the signalling pathway of this hormone, establishing a state of hyperinsulinemia and hyperleptinemia (32). Also, we have tried to explain that the peripheral signals transmitted by insulin to the hypothalamus are related to the activation of the proopiomelanocortin (POMC) pathway, which in the same way activates melanocortin receptors (MC4). In fact, the activation of the MC4 receptor modulates peripheral sympathetic activation, presumably by direct and indirect signaling processes. However, current evidence suggests that an increase in circulating TNF- $\alpha$  would produce a failure of intracellular signaling in sympathetic and parasympathetic efferent neurons in the brain stem, increasing cardiac and renal sympathetic discharge without improving thermogenesis (33).

There are some limitations to our study. The participants selected for this study were a generally healthy group of adults. Therefore, our findings may not be generalizable to the whole population in this age range, and this should be considered when examining HRV in people with certain illnesses or diseases such as metabolic syndrome. HRV is not an appropriate measure to assess sympathetic activity; further studies may use more precise methods.

## CONCLUSION





The study reveals that adults with obesity and overweight present greater sympathetic modulation at rest through the time and frequency domains of HRV, and also present an important correlation with WC and the waist-to-height ratio. The findings of this study could be considered for a probable line of research oriented to delay the cardiovascular complications caused by an unbalanced sympathetic response in the long term.

## REFERENCES

- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *IJNRD* 2014;7:75-88. DOI: 10.2147/IJNRD.S39739
- Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am* 2018;102:13-33. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.004
- World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Overweight and obesity in the Western Pacific Region: an equity perspective. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific; 2017 [accessed 23 June 2020]. Available from: <https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/13583/9789290618133-eng.pdf>.
- Vecchié A, Dallegrì F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med* 2018;48:6-17. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.10.020
- Schlaich M, Straznicki N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:148-57. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70033-6
- Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration - a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:57-64. DOI: 10.2147/DMSO.S123935
- Indumathy J, Pal GK, Pal P, Ananthanarayanan PH, Parija SC, Balachander J, et al. Association of sympathovagal imbalance with obesity indices, and abnormal metabolic biomarkers and cardiovascular parameters. *Obes Res Clin Pract* 2015;9:55-66. DOI: 10.1016/j.orcp.2014.01.007
- Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* 2017;5:258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258
- WHO Europe. Body mass index – BMI; 2021 [accessed 9 April 2021]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- Ayer J, Charakida M, Deanfield JE, Celermajer DS. Lifetime risk: childhood obesity and cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2015;36:1371-6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv089
- Wewege MA, Thom JM, Rye K-A, Parmenter BJ. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2018;274:162-71. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.002
- Chintala KK, Krishna BH, N MR. Heart rate variability in overweight health care students: correlation with visceral fat. *J Clin Diagn Res* 2015;9:CC06-8. DOI: 10.7860/JCDR/2015/12145.5434
- Licht CMM, de Geus EJC, Penninx BWJH. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2484-93. DOI: 10.1210/jc.2012-3104
- Rychter AM, Ratajczak AE, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Ka mierzczak I. Non-Systematic Review of Diet and Nutritional Risk Factors of Cardiovascular Disease in Obesity. *Nutrients* 2020;12(3):814. DOI: 10.3390/nu12030814
- Yeh T-L, Chen H-H, Tsai S-Y, Lin C-Y, Liu S-J, Chien K-L. The Relationship between Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res* 2019;8(8):1228. DOI: 10.3390/jcm8081228
- Klabunde R. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011 [accessed 23 June 2020]. Available from: <https://www.cvphysiology.com/>
- Waninge A, Ligthart KAM, Kramer J, Hoeve S, van der Schans CP, Haisma HH. Measuring waist circumference in disabled adults. *Res Dev Disabil* 2010;31:839-47. DOI: 10.1016/j.ridd.2010.02.009
- Lo K, Huang Y-Q, Shen G, et al. Effects of waist to height ratio, waist circumference, body mass index on the risk of chronic diseases, all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Postgrad Med J* 2021;97(1147):306-11. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137542
- Zhao M, Wang M, Zhang J, Huang JY, Liu L, Yu YL, et al. Advances in the relationship between coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother* 2020;127:110230. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110230
- Liao C-D, Tsauo J-Y, Hsiao D-J, Liou T-H, Huang S-W, Lin L-F. Association of physical capacity with heart rate variability based on a short-duration measurement of resting pulse rate in older adults with obesity. *PLoS One* 2017;12:e0189150. DOI: 10.1371/journal.pone.0189150
- Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res* 2015;2015:341583. DOI: 10.1155/2015/341583
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010;141:122-31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.09.543
- Espinoza-Salinas A, Zafra-Santos E, Pavez-Von Martens G, Cofré-Bolados C, Lemus-Zúñiga J, Sánchez-Aguilera P. Heart rate variability and insulin resistance among obese males. *Rev Med Chil* 2015;143:1129-35. DOI: 10.4067/S0034-98872015000900005
- Sant Anna Junior M de, Carneiro JRI, Carvalho RF, Torres D de F, Cruz GG, Quaresma JC, et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Morbid Obesity. *Arq Bras Cardiol* 2015;105:580-7. DOI: 10.5935/abc.20150125
- Rossi RC, Vanderlei LCM, Gonçalves ACCR, Marques Vanderlei F, Barbosa Bernardo AF, Higashibara Yamada KM, et al. Impact of obesity on autonomic modulation, heart rate and blood pressure in obese young people. *Auton Neurosci* 2015;193:138-41. DOI: 10.1016/j.autneu.2015.07.424
- Oliveira C, Silveira EA, Rosa L, Santos A, Rodrigues AP, Mendonça C, et al. Risk Factors Associated with Cardiac Autonomic Modulation in Obese Individuals. *J Obes* 2020;2020:7185249. DOI: 10.1155/2020/7185249
- Rastović M, Srdić-Galić B, Barak O, Stokic E. Association between anthropometric measures of regional fat mass and heart rate variability in obese women. *Nutr Diet* 2017;74:51-60. DOI: 10.1111/1747-0080.12280
- Vanderlei LCM, Pastre CM, Freitas Júnior IF, Fernandes de Godoy M. Analysis of cardiac autonomic modulation in obese and euthymic children. *Clinics* 2010;65:789-92. DOI: 10.1590/S1807-59322010000800008
- Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Corrao G, et al. Sympathetic Neural Overdrive in the Obese and Overweight State. *Hypertension* 2019;74:349-58. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12885
- Pontirolì AE, Merlotti C, Veronelli A, Lombardi F. Effect of weight loss on sympatho-vagal balance in subjects with grade-3 obesity: restrictive surgery versus hypocaloric diet. *Acta Diabetol* 2013;50:843-50. DOI: 10.1007/s00592-013-0454-1
- Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther* 2019;10:1995-2021. DOI: 10.1007/s13300-019-00693-0
- Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest* 2017;127:43-54. DOI: 10.1172/JCI88880
- Williams KW, Smith BN. Rapid inhibition of neural excitability in the nucleus tractus solitarius by leptin: implications for ingestive behaviour. *J Physiol* 2006;573:395-412. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.106336

## Article

# Is Active Lifestyle Related to Autonomic Nervous System Function and Lipid Profile in People with Overweight? A Study Pilot

Alexis Espinoza-Salinas <sup>1,2</sup>, Edgardo Molina-Sotomayor <sup>3</sup>, Johnattan Cano-Montoya <sup>4</sup>  
and Jose Antonio Gonzalez-Jurado <sup>2,\*</sup>

- <sup>1</sup> Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás, Santiago 8320000, Chile; alexisespinosasa@santotomas.cl  
<sup>2</sup> Physical Performance and Sports Research Centre, University of Pablo de Olavide, 41013 Sevilla, Spain  
<sup>3</sup> Departamento de Educación Física, Facultad de Artes y Educación Física, Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación, Santiago 8320000, Chile; edgardo.molina@umce.cl  
<sup>4</sup> Pedagogía en Educación Física, Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad San Sebastián, Valdivia 5090000, Chile; jcanom@docente.uss.cl  
\* Correspondence: jagonjur@upo.es; Tel.: +34-954-977-586

**Abstract:** Autonomic nervous system function is an important predictor of physical fitness. The objective of this study was to find out the associations of autonomic activity parameters, lipid profile, insulin concentrations, and insulin resistance in overweight men with the level of physical activity. A descriptive and correlational study was carried out in 28 overweight men: 14 physically active (PA) and 14 physically inactive (PI). The following variables were assessed: Level of physical activity, HRV (heart rate variability), basal insulin, HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment Insulin-Resistance), and lipid profile. The main results show a positive correlation between the spectral parameters of the HRV and total cholesterol ( $r = 0.24$ ), LDL ( $r = 0.59$ ), VLDL ( $r = 0.86$ ), and insulin ( $r = 0.88$ ) of sedentary people, evidencing a directly proportional correlation with BMI. We conclude that weight gain and a sedentary lifestyle are associated with an increase in sympathetic discharge, which, in turn, is associated with an increase in lipid profile and insulin levels.

**Keywords:** physical activity; heart rate variability; insulin resistance; exercise; sedentary; obesity; health; dyslipidemia



**Citation:** Espinoza-Salinas, A.; Molina-Sotomayor, E.; Cano-Montoya, J.; Gonzalez-Jurado, J.A. Is Active Lifestyle Related to Autonomic Nervous System Function and Lipid Profile in People with Overweight? A Study Pilot. *Sustainability* **2021**, *13*, 2439. <https://doi.org/10.3390/su13052439>

Academic Editor: José Carmelo Adsua

Received: 3 December 2020  
Accepted: 19 February 2021  
Published: 24 February 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Obesity and overweight pose one of the greatest challenges to public health. Physical inactivity and obesity are a global pandemic with enormous consequences for health and the economy. The rising medical costs of obesity cannot be managed by any healthcare system [1,2]. Despite many advances in our understanding of the health benefits of physical activity and behavioral, environmental, and policy strategies to increase physical activity, global levels of physical inactivity, obesity, or overweight remain high [3,4]. Based on a strong independent identity and a greater evidence base, integrating actions within existing systems in both the health and non-health sectors can greatly increase the impact and sustainability of policies to combat this pandemic. Whole solutions that apply to the environment and affect the entire population have strengths compared to programs focused solely on education and health promotion programs [1,4]. Several risk factors are involved in the evolution of this condition, including a lifestyle of low physical activity [5–7], which is often associated with high urban densities, smoking, and excessive use of technology. The latter, in turn, is becoming increasingly common in contemporary societies and generates an increase in morbidity [8]. According to the WHO, around 1.9 billion people were affected by overweight in 2016, which represents 13% of the world population [9]. In this context, obesity and overweight are defined as an excessive accumulation of body fat that induces a state of chronic inflammation and insulin resistance (IR) [10,11].

The WHO defines body mass index (BMI) as a simple indicator of the relationship between body weight and size, and it is frequently used to identify overweight and obesity in adult people. In this line, the increase in adipose tissue initially accumulates in the subcutaneous adipose tissue. However, when the subcutaneous tissue exceeds its capacity to store additional lipids, visceral fat begins to accumulate. This induces an increase of inflammatory mediators from the adipose tissue, resulting in structural and functional remodeling, thus promoting an inflammatory process [12]. One of the most frequently used methods to assess the visceral adipose tissue is waist circumference (WC) [13], which is a cardiovascular risk factor [14].

The risk factors associated with the increase of adiposity in overweight and obesity are abnormal levels of plasma lipids (dyslipidemias) [15], which are defined as any imbalance in the normal concentrations of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglycerides (TG) [16]. These alterations are induced by atherosclerosis, which causes sequestration of oxidized LDL-cholesterol particles by macrophages in the subendothelial matrix. This, in turn, is linked to an inflammatory process that involves connective tissue and smooth muscle, thus forming the atheroma plaque, thereby contributing to an endothelial lesion [17,18]. Studies conducted in the last decades have shown that several components of the metabolic syndrome, such as dyslipidemias, are associated with adrenergic markers that generate an increase in the activity of the Sympathetic Nervous System (SNS) [19].

Consequently, overweight has been linked to the functional alteration of the autonomic nervous system (ANS), due to the imbalance in autonomic discharges on the sinus node [20,21]. Therefore, the autonomic imbalance is often associated with an unhealthy lifestyle, energy imbalance, sedentariness, and metabolic anomalies [22,23]. In this context, the increase in body fat is correlated with greater sympathetic activity at rest, with up to 50% higher levels with respect to healthy individuals [24], and with lower parasympathetic activity associated with a decrease in baroreflex sensitivity [10,11,25,26]. It has been demonstrated that, in people with overweight and obesity, there is a sympathetic predominance over the autonomic activity balance, which implies a decrease in vagal activity associated with a greater risk of acute coronary disease [27,28]. Therefore, it is important to assess the autonomic nervous system function, and a simple and non-invasive way of achieving this is to analyze the heart rate variability (HRV) [29], as well as ANS diseases [30]. The analysis of HRV encompasses different methods for the determination of this parameter, which include linear and nonlinear components. Linear methods provide information on the time and frequency domains of HRV [31] and nonlinear methods, which report on the fractal behavior of HRV on their randomness of frequency patterns between R-R interval time series [32]. Both methods relate HRV with the autonomic nervous system function showing their rebalance in people with overweight and obesity with the sympathetic predominance over vagal function.

Furthermore, dyslipidemias are associated with a decrease in HRV, which suggests a greater risk of cardiac death. Thus, it is necessary to consider and monitor the lipid parameters based on the cardiovascular system and its neural control [33].

Among the strategies to control overweight and obesity, physical activity programs stand out, especially those focused on weight loss. The current guidelines of physical activity in this population, according to the available evidence, recommend 150–300 min of moderate-intensity physical activity every week and 75–150 min of vigorous-intensity, which captures the maximal risk reduction for health outcomes [34]. However, the effects on body weight are limited, although this exercise regime has been associated with a significant decrease of the cardiovascular risk factors and a substantial improvement in the quality of life [35].

The aim of this study was to analyze the lipid profile, insulin resistance, and the response of the autonomic nervous system in people with obesity, as well as to compare and examine their relationships according to the level of physical activity.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Design

This study followed a cross-sectional, descriptive, and correlational design.

### 2.2. Participants

The sample consisted of 28 men with overweight (BMI,  $26.7 \pm 1.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) without a history of cardiorespiratory disease and with an average age of  $24.1 \pm 2.17$  years. The participants were classified as physically active ( $n = 14$ ) (PA group) and physically inactive ( $n = 14$ ) (PI group) according to a self-guided survey. The participants were recruited through an announcement published in the University of Santo Tomás, to which they replied voluntarily in Santiago de Chile. The recruitment was conducted by convenience sampling, with the following inclusion criteria: (i) Male, (ii) no consumption of drugs known to affect the autonomic nervous system function, (iii) BMI between 25 and 29.9, (iv) fasting for at least 12 h prior to the assessment, and (v) signed informed consent.

### 2.3. Procedure

The study was carried out in the physiology laboratory of the University of Santo Tomás (Santiago de Chile). Firstly, the level of physical activity of the participants was categorized by applying the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). The IPAQ is a self-guided questionnaire that measures the level of physical activity: If someone practices physical activity three or more days per week or expends between 1.500 and 3.000 Mets-minutes/week is considered physically active, and someone who does not fulfill any of those two categories is considered physically inactive. Though the IPAQ could have some limitations to evaluate physical fitness, it has been validated to assess the level of physical activity [36]. Then, BMI and WC were measured.

In the next stage, the autonomic nervous system function of the participants was assessed through HRV, using a Polar H7<sup>®</sup> heart rate monitor, which records the RR interval variations and the Cardiomood<sup>®</sup> software, which expresses the linear and nonlinear methods. This software analyses the linear component LF/HF (Low Frequency/High Frequency) Ratio, which is an indirect index of the vagal vs. sympathetic balance. Regarding nonlinear components, the software records DFA- $\alpha 1$  (Detrended Fluctuation analysis), which describes short-term fluctuations, and SD1, which is the Standard Deviation of Poincaré plot perpendicular to the line of identity. Both nonlinear components are correlated with the LF/HF ratio. In this sense, a low LF/HF ratio reflects parasympathetic dominance, while a high LF/HF ratio indicates sympathetic dominance (Shaffer and Ginsberg, 2017). All HRV measurements were conducted every day between 8 and 10 a.m. HRV was measured with the participants in the supine position, and the RR intervals were recorded for 15 min, with the last 5 min at rest. During this time, the breathing frequency was recorded, for which the participants were previously asked to breathe normally, ideally 12 cycles per minute, avoiding Valsalva maneuvers. Then the blood samples were taken. Endovenous blood was extracted by percutaneous puncture, using appropriate needles and syringes, and was then collected in tubes (5 mL) with anticoagulants. A Siemens Advia 2400<sup>®</sup> clinical chemistry analyzer was used to determine the lipid profile, baseline insulin, and glycemia. For the calculation of HOMA-IR, the following equation was used:  $\text{HOMA-IR} = (\text{fasting insulinemia } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting glycemia } (\text{mg/dL}))/405$ .

#### 2.4. Statistical Analysis

A descriptive statistical analysis was conducted, with the mean value and standard deviation, using GraphPad Prism 5 software for Windows®. Additionally, an inferential analysis was also carried out, using the Shapiro–Wilk test to verify whether the data followed a normal distribution, and the Levene test to determine the homoscedasticity. The comparison between groups was performed using Student’s *T*-test or Mann–Whitney *U*-test, depending on the normality and homoscedasticity tests. Pearson’s or Spearman’s correlation test was conducted, depending on normality and homoscedasticity. Moreover, a simple linear regression analysis was also carried out to determine the relationship between the study variables. The statistical level accepted as significant was 5% ( $p < 0.05$ ).

### 3. Results

Table 1 shows the results obtained in the analyzed variables, comparing the responses between participants based on their level of physical activity. There are significant differences in all variables, except in HDL and the autonomic NS function markers SD1 and DFA  $\alpha$ 1. The PA Group shows better values in comparison to the PI Group on anthropometric variables (BMI:  $22.5 \pm 0.55$  vs.  $26.7 \pm 1.54$  and WC  $97 \pm 9.11$  vs.  $112 \pm 5.41$ ). Regarding the lipid profile, PI Group is significantly worse in all variables except in HDL. Lastly, LF/HF ratio is significantly lower in PA Group.

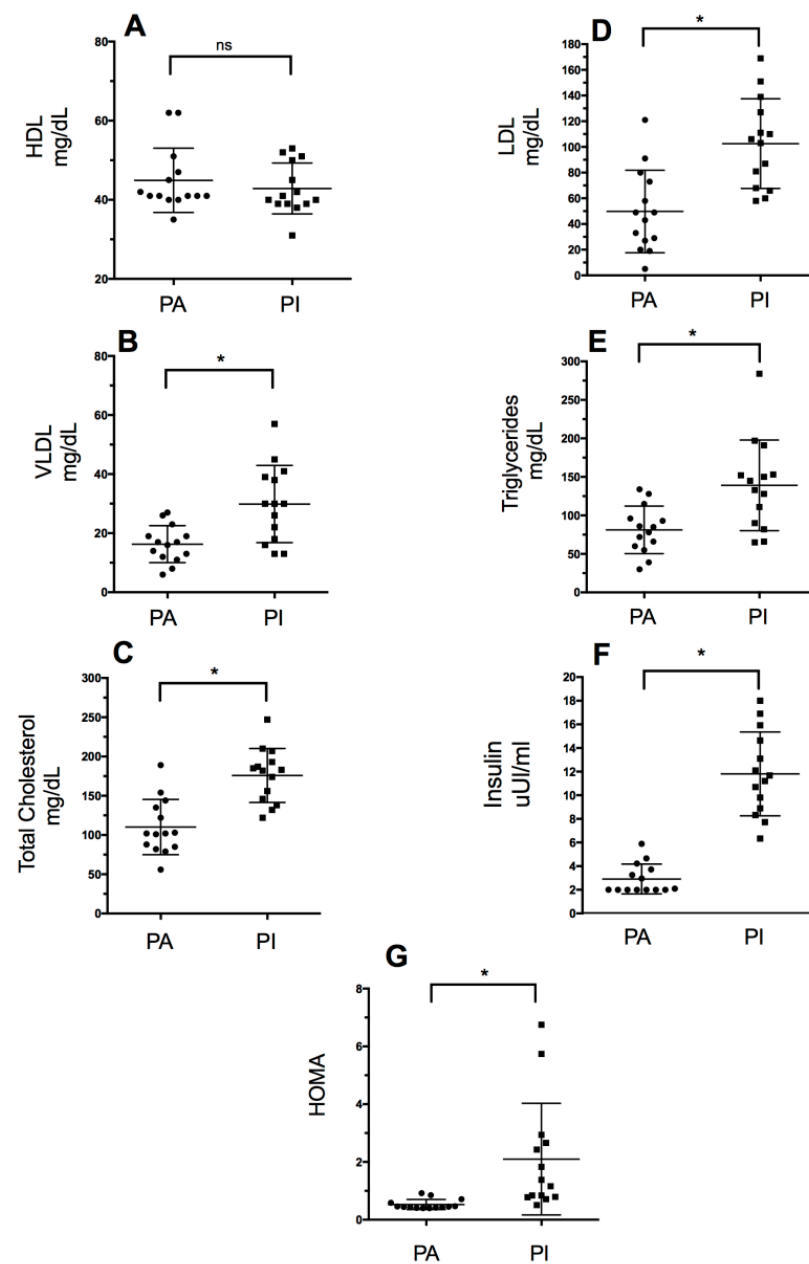
**Table 1.** Intergroup comparisons. Anthropometric parameters, lipid profile and autonomic nervous system function (Means  $\pm$  SD).

Variables		PI Group ( <i>n</i> = 14)	PA Group ( <i>n</i> = 14)	<i>p</i> Value *	Effect Size †
Anthropometric variables	Age (year)	24.7 $\pm$ 2.90	23.3 $\pm$ 2.12	0.0219	−0.55
	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.7 $\pm$ 1.54	22.5 $\pm$ 0.55	0.0001	−3.72
	WC (cm)	112 $\pm$ 5.41	97 $\pm$ 9.11	0.004	−2.00
Lipid profile	Insulin (uU/mL)	11.8 $\pm$ 3.54	2.91 $\pm$ 1.26	0.0001	−3.35
	HDL (mg/dL)	42.86 $\pm$ 6.43	44.93 $\pm$ 8.12	0.3667	0.28
	LDL (mg/dL)	102.54 $\pm$ 36.35	49.79 $\pm$ 32.12	0.0004	−1.54
	VLDL (mg/dL)	29.85 $\pm$ 13.59	16.29 $\pm$ 6.24	0.0033	−1.28
	TG (mg/dL)	139.07 $\pm$ 58.84	81.21 $\pm$ 30.86	0.004	−1.23
	TC (mg/dL)	175.86 $\pm$ 34.34	110.14 $\pm$ 35.22	0.0001	−1.89
	HOMA-IR	2.53 $\pm$ 1.93	0.53 $\pm$ 0.17	0.0001	−1.46
Autonomic nervous system function	LF/HF	2.26 $\pm$ 0.39	1.36 $\pm$ 0.33	0.0001	−2.49
	SD1	24.68 $\pm$ 10.27	28.49 $\pm$ 9.53	0.2906	0.38
	DFA $\alpha$ 1	1.07 $\pm$ 0.25	0.98 $\pm$ 0.29	0.4762	−0.33

PI Group (Physically Inactive group), PA Group (Physically Active Group), BMI (Body Mass Index), WC (Waist Circumference), HDL (High-Density Lipoproteins), LDL (Low-Density Lipoproteins), VLDL (Very-Low-Density Lipoproteins), TG (Triglycerides), TC (Total Cholesterol), HOMA (Homeostasis Model Assessment Insulin-Resistance), LF/HF (Low Frequency/High Frequency Ratio), SD1 (Poincaré Plot Standard Deviation), DFA  $\alpha$ 1 (Detrended Fluctuation Analysis). \* Student *T*-test or Mann–Whitney *U*-test, according to normality and homoscedasticity. † Cohen Effect Size ( $d < 0.3$  small,  $d = 0.3$ – $0.5$  moderate,  $d = 0.5$ – $0.7$  large,  $d = 0.7$ – $0.9$  very large, and  $d > 0.9$  extremely large).

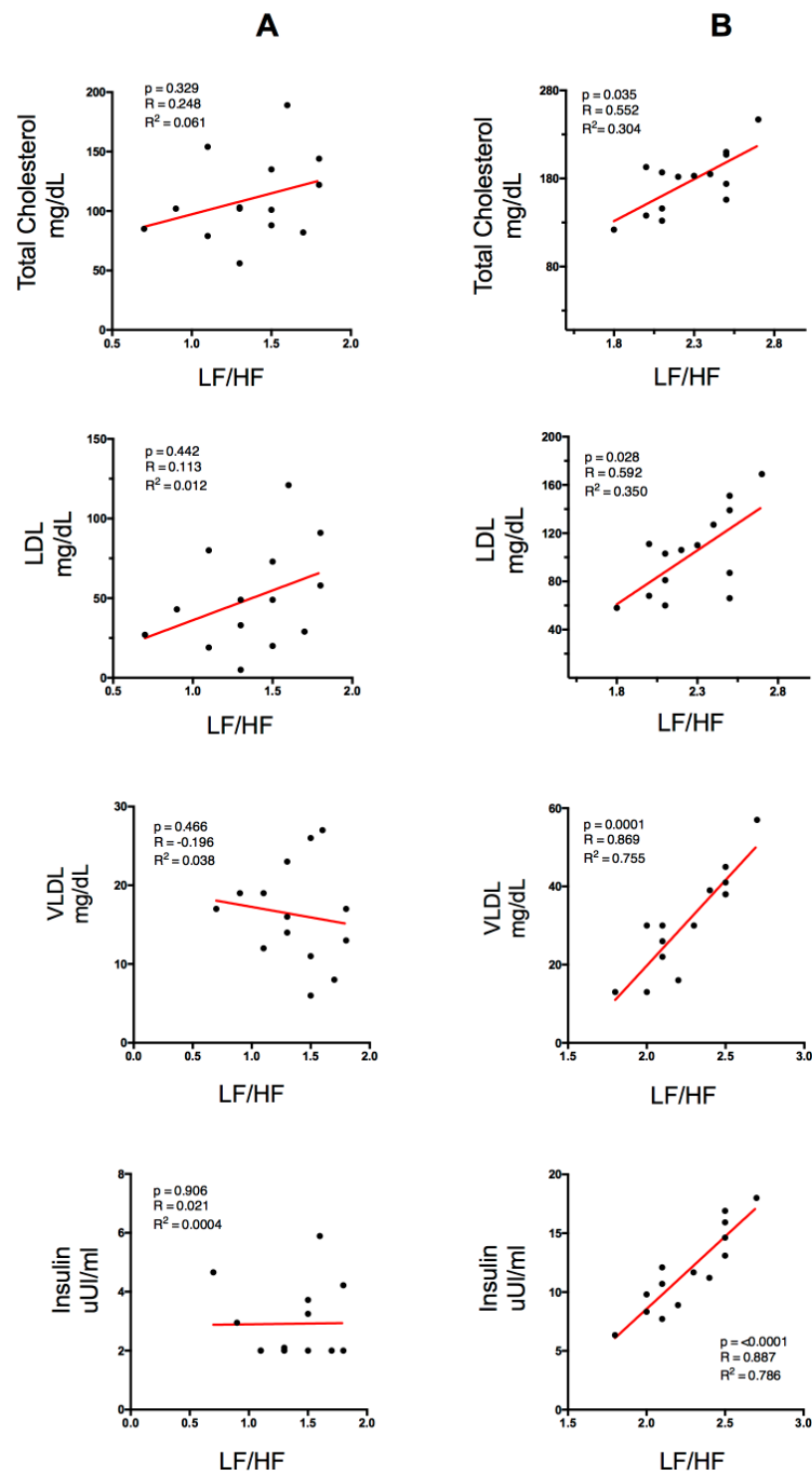
#### Lipid Profile

Figure 1 shows the lipid profile values (intergroup comparisons): High-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), very-low-density lipoproteins (VLDL), triglycerides (TG), and total cholesterol. Significant differences were observed in the serum values of total cholesterol ( $p = 0.0001$ ), triglycerides ( $p = 0.004$ ), LDL ( $p = 0.0004$ ), and VLDL ( $p = 0.0033$ ) (Table 1). Moreover, there were statistically significant differences in HOMA-IR and insulin level ( $p = 0.0001$ ) between groups, with the PI group showing higher values in both variables.



**Figure 1.** Lipid profile values based on the level of physical activity. PA: Physically Active, PI: Physically Inactive (A): High-Density Lipoproteins, (B): Very-Low-Density Lipoproteins, (C): Total Cholesterol, (D): High-Density Lipoproteins, (E): Triglycerides, (F): Insulin, and (G): HOMA-IR. \* Significant differences between groups ( $p < 0.05$ ); ns: no significant differences ( $p > 0.05$ ).

Figure 2 shows the correlations between lipid profile (Total Cholesterol, LDL, VLDL), insulin plasma level and the spectral variable LF/HF ratio. Column A represents the physically active group (PA) and column B represents the physically inactive group (PI). In the PI group, a significant positive correlation with total cholesterol and a significant negative correlation with VLDL were found. However, in the PA group no significant correlations were found.



**Figure 2.** Correlation between lipid profile and insulin with the spectral variable LF/HF ratio for the PA group (column A) and the PI group (column B). LDL (Low-Density Lipoproteins), VLDL (Very-Low-Density Lipoproteins).  $p < 0.05$  (significant differences), R (correlation coefficient), R<sup>2</sup> (coefficient of determination).

#### 4. Discussion

This study correlates parameters of autonomic nervous system function with lipid profile and insulin in individuals with overweight based on their level of physical activity. The physically inactive group was correlated with indicators of sympathetic activity at rest, as well as with an increase in the lipid profile and insulin levels.



Apart from measuring cardiovascular function, HRV allows estimating indicators of autonomic nervous system (ANS) function. Thus, the LF/HF ratio is considered a reliable indicator of the balance between vagal and sympathetic ANS activity, which is altered in people with overweight [10,37]. Moreover, the increase in blood lipid concentration is strongly correlated with an increase in cardiovascular risk, e.g., due to an increase in the atherogenic index [38–40]. The results show a significant correlation between the LF/HF ratio and the lipid profile in the PI group (Figure 2). This association is statistically significant in total cholesterol ( $p = 0.035$ ,  $R^2 = 0.304$ ) and LDL ( $p = 0.028$ ,  $R^2 = 0.35$ ), although there was high direct correlation between VLDL and the LF/HF ratio ( $p = 0.0001$ ,  $R^2 = 0.755$ ), showing that high dyslipidemia is an indicator of greater sympathetic activity and lower levels of parasympathetic activity (Figure 2). These results are in line with those reported by Thayer et al. 2013, who analyzed the relationship between the parasympathetic parameters of HRV for 24 h and the levels of plasma cholesterol in order to measure the ANS function in 611 healthy individuals [41]. The results showed a negative correlation between the temporal components related to vagal activity (SDNN, pNN50, and RMSSD) and the components of the plasma lipid profile (TC, LDL, and LDL/HDL ratio). On the other hand, there was a positive correlation between SDNN/RMSSD (as an indicator of the sympathetic/vagal balance) and TC, LDL, and LDL/HDL. However, in the PA group, the levels of LF/HF ratio did not increase significantly with the increases of lipid levels, which could be due to a modulatory effect of physical activity practice on the excess of sympathetic function. In that sense, it could indicate that in the analysis of physical activity, there is a direct relationship between the parasympathetic component and the level of physical activity and a reverse response for sedentary people [42].

The increase in insulin levels is a usual consequence of obesity and overweight since the secretion of large amounts of adipokines, especially TNF alpha, increases the phosphorylation of tyrosine residues in insulin receptor substrate 1 (IRS-1), which is responsible for the intracellular signal of this hormone, and decreases the gene expression of insulin-responsive glucose transport protein GLUT-4 [43]. This correlation is established by various studies, which reveal that, among cardiovascular risk factors, insulin resistance and central adiposity were independently associated with cardiac autonomic modulation in obese individuals [39,44]. In this study, it was observed that the PA group obtained better results in both insulin concentrations and HOMA-IR levels than the PI group (Table 1 and Figure 1). Numerous studies have established a direct relationship between high values of lipid profile and high levels of plasma insulin measured through Steady-state Plasma Glucose (SSPG) and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI), respectively [22,23,45,46]. Similarly, the PI group obtained a strong correlation between insulin levels and the HL/HF ratio ( $p = 0.0001$ ,  $R^2 = 0.786$ ) (Figure 2). IR would cause an alteration in the stimulation of the ANS on the activity in the sinus node, modifying its sensitivity. Thus, it has been demonstrated that there is a correlation between hyperinsulinemia and high sympathetic activation [47]. There are two mechanisms that could explain the sympathetic stimulation linked to hyperinsulinemia. At the central level, there would be an activation from the arcuate nucleus of the hypothalamus, which is the route that hyperpolarizes the neurons of the dorsal motor nucleus of the vagus and of the nucleus of the solitary tract, associated with an increase of plasma insulin levels [48,49]. On the other hand, at the peripheral level, these compensatory mechanisms would be associated with specific ionic currents in the mechanoreceptors of the carotid bodies, such as the desensitization of an afferent vagal pathway, stimulated by gastric cholecystokinin and leptin [50]. Different studies have demonstrated that overweight and IR are associated with an increase of HR at rest due to adrenergic stimulation [38,42,51,52]. The described findings are in line with those reported in a study that associated the autonomic activation degree with IR, also reporting a negative correlation between HOMA-IR and the levels of parasympathetic modulation [42]. This could be due to the chronic low-level inflammation usually found in people with obesity, which is characterized by a high production of pro-inflammatory adipokines, such as TNF- $\alpha$  and interleukin 1 (IL-1). In this sense, TNF- $\alpha$  would be the precursor of IR,

since, firstly, it promotes a decrease in the phosphorylation capacity of tyrosine residues in insulin receptor substrate 1 (IRS-1) (necessary for the intracellular signaling of insulin) and, secondly, it reduces the gene expression of insulin-sensitive glucose transport protein GLUT-4 [53]. As was previously indicated, these findings are in agreement with the results obtained in this study, which show a statistically significant tendency between the spectral power determined by the LF/HF ratio (an indicator of greater sympathetic activity) and the level of insulin in people with overweight who are also sedentary (Figure 2).

Regarding the lipid profile, it is known that people with overweight tend to show atherogenic dyslipidemia, which is characterized by an increase of TG and LDL and a decrease in HDL levels [40]. Thus, the results of the present study show that the PI group had greater levels of blood lipids, with differences between TC, TG, LDL, VLDL, and WC based on the level of physical activity (Table 1, Figure 1). The PA group showed significantly lower levels in all the indicators of dyslipidemia. Therefore, it could be asserted that having a physically active lifestyle protects against this cardiovascular risk factor even in people with overweight. This result is confirmed by a study in which a group of people with obesity, with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), performed an eight-week HIIT training protocol. These individuals obtained greater decreases in lipid levels (TC pre  $191.4 \pm 9.5$  vs. post  $176.5 \pm 8.2$ ; LDL pre  $96.3 \pm 5.4$  vs. post  $90.4 \pm 4.7$ ; VLDL pre  $86.2 \pm 4.3$  vs. post  $81.4 \pm 3.9$ ), suggesting that people with obesity with high lipid profile levels could greatly improve their dyslipidemia levels through intervention programs based on physical exercise (in this case HIIT training) [54].

Being physically active, increasing the daily minutes of vigorous and/or moderate physical activity, and reducing sedentary habits play a fundamental role in the metabolic and autonomic response. A physically active lifestyle can be related to better indicators of body composition (BMI, WC), which are associated with lower cardiovascular risk factors and better quality of life [7,55,56]. This assertion is in line with the results obtained in this work (Table 1). In the present study, the level of physical activity was evaluated through the application of the IPAQ questionnaire. Regardless of the intensity of the physical exercise declared, the PA group showed better values in both the lipid profile and the indicators of ANS function (Table 1). In agreement with these results, an intervention of physical exercise, in which different training intensities were compared (high and moderate intensity) to determine the intensity that produced the best response in the cardiovascular parameters, reported that both training protocols showed changes in SDNN, HF, and LF in favor of a greater modulation of the vagal function on the sympathetic function [57]. The recruitment process to achieve many volunteer participants among people with overweight or obesity for this type of study is not easy, however, it must be recognized that the small sample size is a limitation to generalize the results with guarantees.

## 5. Conclusions

The results show that there is a significant direct correlation between sympathetic activity, insulin levels, and the indicators of dyslipidemia in the group of people who reported a sedentary lifestyle. There were also better values of lipid profile and body composition in the group that declared to be physically active. A physically active lifestyle could prevent harmful alterations in the lipid profile, even in people with overweight, and lead to greater parasympathetic activity. Considering that the size of the analyzed sample is not representative, more investigations with larger samples and physical fitness tests to know the physical activity level are necessary.

**Author Contributions:** Conceptualization A.E.-S., and J.A.G.-J. Data curation J.C.-M. and E.M.-S. Formal analysis A.E.-S. and J.A.G.-J. Investigation J.C.-M., E.M.-S. and A.E.-S. Methodology A.E.-S., and J.A.G.-J. Resources J.C.-M., E.M.-S. Supervision E.M.-S., and J.A.G.-J., Visualization J.C.-M., and A.E.-S. Writing—original draft E.M.-S., J.C.-M., A.E.-S., and J.A.G.-J. Writing, reviewing, and editing A.E.-S. and J.A.G.-J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of University of Santo Tomás de Santiago de Chile (ID: CEC UST N° 11/2020, data of approval: 16 November 2020).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Kohl, H.W.; Craig, C.L.; Lambert, E.V.; Inoue, S.; Alkandari, J.R.; Leetongin, G.; Kahlmeier, S. The pandemic of physical inactivity: Global action for public health. *Lancet* **2012**, *380*. [[CrossRef](#)]
2. James, W.P. Obesity—A modern pandemic: The burden of disease. *Endocrinol. Nutr.* **2013**, *60* (Suppl. S1). [[CrossRef](#)]
3. Pratt, M.; Ramirez Varela, A.; Salvo, D.; Hw, K.I.; Ding, D. Attacking the pandemic of physical inactivity: What is holding us back? *Br. J. Sports Med.* **2020**, *54*. [[CrossRef](#)]
4. Swinburn, B.A.; Sacks, G.; Hall, K.D.; McPherson, K.; Finegood, D.T.; Moodie, M.L.; Gortmaker, S.L. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet* **2011**, *378*. [[CrossRef](#)]
5. Da Cuña Carrera, I.; Lantarón Caeiro, E.M.; González González, Y.; Gutiérrez Nieto, M. Repercusión del sedentarismo en la respuesta cardiorrespiratoria en estudiantes universitarios / Sedentarism Impact on Cardio-Respiratory Response in College Students. *RIMCAFD* **2017**. [[CrossRef](#)]
6. Díaz-Martínez, X.; Petermann, F.; Leiva, A.M.; Garrido-Méndez, A.; Salas-Bravo, C.; Martínez, M.A.; Labraña, A.M.; Duran, E.; Valdivia-Moral, P.; Zagalaz, M.L.; et al. Association of physical inactivity with obesity, diabetes, hypertension and metabolic syndrome in the Chilean population. *Rev. Med. Chil.* **2018**, *146*, 585–595. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Pazzianotto-Forti, E.M.; Moreno, M.A.; Plater, E.; Baruki, S.B.S.; Rasera-Junior, I.; Reid, W.D. Impact of Physical Training Programs on Physical Fitness in People with Class II and III Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys. Ther.* **2020**, *100*, 963–978. [[CrossRef](#)]
8. Biadgilign, S.; Mgtutshini, T.; Haile, D.; Gebremichael, B.; Moges, Y.; Tilahun, K. Epidemiology of obesity and overweight in sub-Saharan Africa: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **2017**, *7*, e017666. [[CrossRef](#)]
9. Obesity and Overweight. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 2 December 2020).
10. Liao, C.-D.; Tsauo, J.-Y.; Hsiao, D.-J.; Liou, T.-H.; Huang, S.-W.; Lin, L.-F. Association of physical capacity with heart rate variability based on a short-duration measurement of resting pulse rate in older adults with obesity. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0189150. [[CrossRef](#)]
11. Voulgari, C.; Pagoni, S.; Vinik, A.; Poirier, P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism* **2013**, *62*, 609–621. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Russo, L.; Lumeng, C.N. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* **2018**, *155*, 407–417. [[CrossRef](#)]
13. Ayer, J.; Charakida, M.; Deanfield, J.E.; Celermajer, D.S. Lifetime risk: Childhood obesity and cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* **2015**, *36*, 1371–1376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Wewege, M.A.; Thom, J.M.; Rye, K.-A.; Parmenter, B.J. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* **2018**, *274*, 162–171. [[CrossRef](#)]
15. Guarino, D.; Nannipieri, M.; Iervasi, G.; Taddei, S.; Bruno, R.M. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front. Physiol.* **2017**, *8*, 665. [[CrossRef](#)]
16. Jokinen, E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatr.* **2015**, *67*, 25–32. [[PubMed](#)]
17. Ridker, P.M.; Everett, B.M.; Thuren, T.; MacFadyen, J.G.; Chang, W.H.; Ballantyne, C.; Fonseca, F.; Nicolau, J.; Koenig, W.; Anker, S.D.; et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 1119–1131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **2002**, *106*, 3143–3421.
19. Paschoal, M.A.; Trevizan, P.F.; Scodeler, N.F. Heart rate variability, blood lipids and physical capacity of obese and non-obese children. *Arq. Bras. Cardiol.* **2009**, *93*, 239–246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Espinoza-Salinas, A.; Zafra-Santos, E.; Pavez-Von Martens, G.; Cofré-Bolados, C.; Lemus-Zúñiga, J.; Sánchez-Aguilera, P. Heart rate variability and insulin resistance among obese males. *Rev. Med. Chil.* **2015**, *143*, 1129–1135. [[CrossRef](#)]
21. Costa, J.; Moreira, A.; Moreira, P.; Delgado, L.; Silva, D. Effects of weight changes in the autonomic nervous system: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 110–126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

22. Hegde, S.M.; Solomon, S.D. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr. Hypertens. Rep.* **2015**, *17*, 77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Rabbone, I.; Bobbio, A.; Rabbia, F.; Bertello, M.C.; Ignaccolo, M.G.; Saglio, E.; Morello, F.; Veglio, F.; Pacini, G.; Cerutti, F. Early cardiovascular autonomic dysfunction, beta cell function and insulin resistance in obese adolescents. *Acta Biomed.* **2009**, *80*, 29–35.
24. Alvarez, G.E.; Beske, S.D.; Ballard, T.P.; Davy, K.P. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* **2002**, *106*, 2533–2536. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Farah, B.Q.; Andrade-Lima, A.; Germano-Soares, A.H.; Christofaro, D.G.D.; de Barros, M.V.G.; do Prado, W.L.; Ritti-Dias, R.M. Physical Activity and Heart Rate Variability in Adolescents with Abdominal Obesity. *Pediatr. Cardiol.* **2018**, *39*, 466–472. [[CrossRef](#)]
26. Chen, W.; Leo, S.; Weng, C.; Yang, X.; Wu, Y.; Tang, X. Mechanisms mediating renal sympathetic nerve activation in obesity-related hypertension. *Herz* **2015**, *40* (Suppl. S2), 190–196. [[CrossRef](#)]
27. Chintala, K.K.; Krishna, B.H.; N, M.R. Heart rate variability in overweight health care students: Correlation with visceral fat. *J. Clin. Diagn. Res.* **2015**, *9*, CC06-8. [[CrossRef](#)]
28. Mehta, R.K. Impacts of obesity and stress on neuromuscular fatigue development and associated heart rate variability. *Int. J. Obes.* **2015**, *39*, 208–213. [[CrossRef](#)]
29. Böhm, M.; Reil, J.-C.; Deedwania, P.; Kim, J.B.; Borer, J.S. Resting heart rate: Risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am. J. Med.* **2015**, *128*, 219–228. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Badrov, M.B.; Bartol, C.L.; DiBartolomeo, M.A.; Millar, P.J.; McNevin, N.H.; McGowan, C.L. Effects of isometric handgrip training dose on resting blood pressure and resistance vessel endothelial function in normotensive women. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2013**, *113*, 2091–2100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Poddar, M.G.; Kumar, V.; Sharma, Y.P. Automated diagnosis of coronary artery diseased patients by heart rate variability analysis using linear and non-linear methods. *J. Med. Eng. Technol.* **2015**, *39*, 331–341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Shaffer, F.; Ginsberg, J.P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front. Public Health* **2017**, *5*, 258. [[CrossRef](#)]
33. Williams, S.M.; Eleftheriadou, A.; Alam, U.; Cuthbertson, D.J.; Wilding, J.P.H. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther.* **2019**, *10*, 1995–2021. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Bull, F.C.; Al-Ansari, S.S.; Biddle, S.; Borodulin, K.; Buman, M.P.; Cardon, G.; Carty, C.; Chaput, J.P.; Chastin, S.; Chou, R.; et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br. J. Sports Med.* **2020**, *54*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Reinehr, T. Effectiveness of lifestyle intervention in overweight children. *Proc. Nutr. Soc.* **2011**, *70*, 494–505. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Mantilla Toloza, S.C.; Gómez-Conesa, A. El Cuestionario Internacional de Actividad Física. Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional. *Rev. Iberoam. Fisioter. Kinesiol* **2007**, *10*, 48–52. [[CrossRef](#)]
37. La Rovere, M.T.; Christensen, J.H. The autonomic nervous system and cardiovascular disease: Role of n-3 PUFAs. *Vascul. Pharmacol.* **2015**, *71*, 1–10. [[CrossRef](#)]
38. Contreras-Leal, É.A.; Santiago-García, J. Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. *Rev. Ordem Med.* **2011**, *22*, 103–115.
39. Saxton, S.N.; Clark, B.J.; Withers, S.B.; Eringa, E.C.; Heagerty, A.M. Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure: Role of Perivascular Adipose Tissue. *Physiol. Rev.* **2019**, *99*, 1701–1763. [[CrossRef](#)]
40. Hamjane, N.; Benyahya, F.; Nourouti, N.G.; Mechita, M.B.; Barakat, A. Cardiovascular diseases and metabolic abnormalities associated with obesity: What is the role of inflammatory responses? A systematic review. *Microvasc. Res.* **2020**, *131*, 104023. [[CrossRef](#)]
41. Thayer, J.F.; Fischer, J.E. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine, and plasma cholesterol in apparently healthy human adults. *Int. J. Cardiol.* **2013**, *162*, 240–244. [[CrossRef](#)]
42. Oliveira, C.; Silveira, E.A.; Rosa, L.; Santos, A.; Rodrigues, A.P.; Mendonça, C.; Silva, L.; Gentil, P.; Rebelo, A.C. Risk Factors Associated with Cardiac Autonomic Modulation in Obese Individuals. *J. Obes.* **2020**, *2020*, 7185249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Hillebrand, S.; Swenne, C.A.; Gast, K.B.; Maan, A.C.; le Cessie, S.; Jukema, J.W.; Rosendaal, F.R.; den Heijer, M.; de Mutsert, R. The role of insulin resistance in the association between body fat and autonomic function. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2015**, *25*, 93–99. [[CrossRef](#)]
44. Silva, L.R.B.E.; Zamunér, A.R.; Gentil, P.; Alves, F.M.; Leal, A.G.F.; Soares, V.; Silva, M.S.; Vieira, M.F.; Simões, K.; Pedrino, G.R.; et al. Cardiac Autonomic Modulation and the Kinetics of Heart Rate Responses in the On- and Off-Transient during Exercise in Women with Metabolic Syndrome. *Front. Physiol.* **2017**, *8*, 542. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Hirano, T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J. Atheroscler. Thromb.* **2018**, *25*, 771–782. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Ormazabal, V.; Nair, S.; Elfeky, O.; Aguayo, C.; Salomon, C.; Zuñiga, F.A. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* **2018**, *17*, 122. [[CrossRef](#)]
47. Poon, A.K.; Whitsel, E.A.; Heiss, G.; Soliman, E.Z.; Wagenknecht, L.E.; Suzuki, T.; Loehr, L. Insulin resistance and reduced cardiac autonomic function in older adults: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2020**, *20*, 217. [[CrossRef](#)]
48. Zhao, K.; Ao, Y.; Harper, R.M.; Go, V.L.W.; Yang, H. Food-intake dysregulation in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats: Hypothesized role of dysfunctional brainstem thyrotropin-releasing hormone and impaired vagal output. *Neuroscience* **2013**, *247*, 43–54. [[CrossRef](#)]

49. Williams, K.W.; Smith, B.N. Rapid inhibition of neural excitability in the nucleus tractus solitarii by leptin: Implications for ingestive behaviour. *J. Physiol.* **2006**, *573*, 395–412. [[CrossRef](#)]
50. Lambert, E.A.; Teede, H.; Sari, C.I.; Jona, E.; Shorakae, S.; Woodington, K.; Hemmes, R.; Eikelis, N.; Straznicky, N.E.; De Courten, B.; et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. *Clin. Endocrinol.* **2015**, *83*, 812–819. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. O'Connell, B.J.; Genest, J., Jr. High-density lipoproteins and endothelial function. *Circulation* **2001**, *104*, 1978–1983. [[CrossRef](#)]
52. Katsogiannos, P.; Kamble, P.G.; Wiklund, U.; Sundbom, M.; Espes, D.; Hammar, U.; Karlsson, F.A.; Pereira, M.J.; Eriksson, J.W. Rapid changes in neuroendocrine regulation may contribute to reversal of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *Endocrine* **2020**, *67*, 344–353. [[CrossRef](#)]
53. Windham, B.G.; Fumagalli, S.; Ble, A.; Sollers, J.J.; Thayer, J.F.; Najjar, S.S.; Griswold, M.E.; Ferrucci, L. The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *J. Obes.* **2012**, *2012*, 149516. [[CrossRef](#)]
54. Abdelbasset, W.K.; Tantawy, S.A.; Kamel, D.M.; Alqahtani, B.A.; Soliman, G.S. A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine* **2019**, *98*, e14918. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Dias, A.R.L.; de Souza, K.A.; Dos Santos, K.M.; Peçanha, T.; Ferreira, J.C.; Cambri, L.T.; Arsa, G. Acute Exercise Increases the Ambulatory Cardiac Modulation of Young Men with Overweight/Obesity. *Res. Q. Exerc. Sport* **2020**, 1–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Zouhal, H.; Ben Abderrahman, A.; Khodamoradi, A.; Saeidi, A.; Jayavel, A.; Hackney, A.C.; Laher, I.; Algotar, A.M.; Jabbour, G. Effects of physical training on anthropometrics, physical and physiological capacities in individuals with obesity: A systematic review. *Obes. Rev.* **2020**, *21*, e13039. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Silva, L.R.B.; Gentil, P.R.V.; Beltrame, T.; Basso Filho, M.A.; Alves, F.M.; Silva, M.S.; Pedrino, G.R.; Ramirez-Campillo, R.; Coswig, V.; Rebelo, A.C.S. Exponential model for analysis of heart rate responses and autonomic cardiac modulation during different intensities of physical exercise. *R. Soc. Open Sci.* **2019**, *6*, 190639. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## Efectos del entrenamiento cardiovascular en la respuesta autonómica en personas con sobrepeso Effects of cardiovascular training on autonomic response in overweight people

\*. \*\*Alexis Espinoza-Salinas, \*\*José González-Jurado, \*\*\*Arnaldo Burdiles-Álvarez, \*Giovanni Arenas-Sánchez,  
\*Marcelo Bobadilla-Olivares

\*Universidad Santo Tomás (Chile), \*\*Universidad Pablo de Olavide (España), \*\*\*Universidad San Sebastián (Chile)

**Resumen.** La asociación entre la obesidad y un mayor riesgo de morbimortalidad cardiometabólica es un hecho, pero las alteraciones metabólicas provocan cambios autonómicos que no siempre son detectados en una institución de salud. Objetivo: Evidenciar el efecto de un protocolo interválico de alta intensidad sobre la actividad cardiovascular en personas con sobrepeso, evaluando por medio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Método: Colaboraron 20 personas con sobrepeso, sin otros antecedentes mórbidos. Su edad fue de  $24,6 \pm 2,17$  años; índice de masa corporal (IMC) de  $27,11 \pm 1,38 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ; presión arterial sistólica y diastólica de  $126,4 \pm 2,49$  y de  $86,1 \pm 1,85$  mmHg, respectivamente. El muestreo fue realizado por conveniencia. Se distribuyeron aleatoriamente en Grupo de intervención (GI,  $n=10$ ) y Grupo de Control (GC,  $n=10$ ). Resultados: Se registraron diferencias significativas entre los grupos, en los tiempos donde los valores de inicio son menores que a la sexta semana (F: 120,412; G.L.=1; 7;  $p=0,003$ ). Además, existe diferencia estadística entre el valor SD1 del GC > GE (F: 6,700; G.L.=1; 7;  $p=0,036$ ) y solamente en el GI, entre la 1 semana > 6 semana (EMMEANS = 10,400;  $p=0,001$ ). Conclusión: En seis semanas de intervención, con un protocolo de activación vagal, aumentó la modulación parasimpática en reposo en personas con sobrepeso.

**Palabras clave:** Obesidad, síndrome metabólico, variabilidad de la frecuencia cardíaca, modulación autonómica, ejercicio de alta intensidad.

**Summary.** The association between obesity and increased risk of cardiometabolic morbidity and mortality is a fact, but most of the times there are metabolic disorders that cause autonomic changes which are not always detected in a health institution. Objective: To demonstrate the effect of a high intensity and short duration interval protocol on cardiovascular activity in overweight people by evaluating their heart rate variability. Method: 20 overweight people with a background of no comorbidities participated in the study. Their age was  $24.6 \pm 2.17$  years old; body mass index (BMI) of  $27.11 \pm 1.38 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ; systolic and diastolic blood pressure of  $126.4 \pm 2.49$  and  $86.1 \pm 1.85$  mmHg, respectively. Sampling was done by convenience. Participants were randomly distributed in Intervention Group (GI,  $n = 10$ ) and Control Group (GC,  $n = 10$ ). Results: Significant differences were registered between the groups, in moments in which the starting values were lower than at the sixth week (F: 120,412; G.L. = 1; 7;  $p = 0,003$ ). In addition, there is a statistical difference in the SD1 between GC > GE (F: 6,700; GL = 1; 7;  $p = 0.036$ ) and, only in GI, between 1 week > 6 weeks (EMMEANS = 10,400;  $p = 0.001$ ). Conclusion: After a six-week intervention with vagal activation protocol, parasympathetic modulation at rest increased in overweight people.

**Keywords:** Obesity, metabolic syndrome, heart rate variability, autonomic modulation, high intensity exercise.

### Introducción

La obesidad es un trastorno metabólico de origen multifactorial. Su incidencia ha ido en aumento, tanto en países desarrollados como Estados Unidos y en vías de desarrollo, y ha llevado a un incremento de comorbilidades asociadas, principalmente diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (Cuadri-Fernández, 2017; Torres, 2015; Hall, 2014).

En ella, el incremento de tejido adiposo se asocia a una mayor liberación de adipocitoquinas. Un ejemplo de esto son la leptina, interleuquinas y adiponectina, que pueden mediar cambios metabólicos como: la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina (RI) y dislipidemia. En esta línea, la obesidad ha sido asociada con alteraciones en la función del sistema nervioso autónomo (SNA), debido a una alteración del balance autonómico sobre el nódulo sinusal (Sekine, 2001; Marques, Pastre, Freitas & Fernandes, 2010). Un incremento del tejido adiposo se ha relacionado con una mayor descarga simpática en condiciones de reposo (Álvarez, Stacy, Beske, Ballar & Kevyn, 2002), además de tener una menor actividad vagal vinculada a una disminución de la sensibilidad barorrefleja (Farah, Wagner, Thiago & Raphael, 2013; Skrapari et al., 2007).

Adicionalmente, se ha establecido que en la población obesa existe una fuerte asociación con la RI y un estado de hiperinsulinemia, generando una alteración en el balance autonómico del corazón (Windham, 2012; Straznicky, 2014), estableciendo, así, una disminución de la sensibilidad del nódulo sinusal a las influencias del SNA. (Kuller et al., 1991).

Uno de los métodos para valorar la función autonómica es la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) (Stein et al., 2009), la cual engloba el análisis de las variaciones de los intervalos entre ondas R sucesivas en un electrocardiograma (Kingsley & Figueroa, 2014). La VFC no solo aporta información acerca de la regulación electrofisiológica y autonómica, sino también de las fluctuaciones respiratorias, respuestas barorreflejas y modificaciones circadianas que determinan la frecuencia cardíaca (Force, 1996). Existen diferentes métodos de valoración de la VFC, entre los cuales encontramos los métodos lineales, no lineales y espectrales (Poddar et al., 2015; Stein et al., 2009; Lewis & McNarry, 2013). Los métodos lineales entregan información de los dominios de tiempo y frecuencia del VFC (Poddar et al., 2015). Los no lineales nos informan acerca del comportamiento fractal de la VFC (aleatoriedad de los patrones de frecuencia entre las series de tiempo de los intervalos R-R) y del balance simpático vagal. Por último, los métodos espectrales cuantifican la cantidad de variación en los intervalos R-R a diferentes frecuencias, entregando información de la actividad del SNA, pero también del sistema renina angiotensina aldosterona y

del patrón respiratorio (Stein et al., 2009). Se ha observado que las personas obesas presentan mayores alteraciones en la VFC, con una modulación simpática aumentada y paralelamente una disminución de la actividad vagal (Skrapari et al., 2007).

El ejercicio de forma regular está asociado con adaptaciones positivas en la composición corporal, condición física, niveles de inflamación crónica e índices de VFC favorables, especialmente reflejados en un aumento de la modulación vagal y una reducción de la activación del Sistema Nervioso Simpático (SNS) (Straznicki et al., 2014). Esta modificación del balance autonómico, que favorece la activación del Sistema Nervioso Parasimpático (SNP), se ha asociado a una inhibición de la inflamación crónica por descarga simpática, suprimiendo la síntesis y liberación de citoquinas pro inflamatorias (Windham et al., 2012). Debido al mayor riesgo que se presenta en esta población en desarrollar anomalías en la VFC y de padecer eventos cardíacos, es que ha sido muy difícil establecer la dosificación de ejercicio físico en este grupo etario (Straznicki et al., 2014).

Históricamente, los programas de ejercicio en modalidad aeróbica continua y últimamente de fuerza, han sido utilizados como los principales métodos de intervención no invasiva para mejorar los parámetros del VFC y disminuir el riesgo de padecer una Enfermedad Cardiovascular (ECV). Además, la combinación de ambos protocolos de ejercicio es la vía más efectiva para alcanzar resultados beneficiosos (Windham et al., 2012).

En las últimas décadas ha emergido una nueva estrategia de ejercicio, denominado entrenamiento interválico de alta intensidad (EIAI), que ha demostrado ser eficaz en la mejora del estado físico asociado a la salud de las personas (Gist et al., 2013). Este método consiste en cortas, pero intensas series de ejercicio intercalados, con breves periodos de pausa activa o pasiva (Guiraud et al., 2012; Dupont et al., 2003). La principal ventaja del EIAI es el corto periodo de tiempo que se necesita para completar el entrenamiento, requiriendo un mínimo de equipamiento y adaptaciones físicas. El EIAI produce iguales o mayores ganancias cardiometabólicas en el corto plazo, en comparación al ejercicio aeróbico continuo (Costigan et al., 2015), presentando una percepción del esfuerzo menor, menores niveles de catecolaminas plasmáticas y aumentos en las concentraciones de lactato en sangre (Meyer et al., 1996). Se ha demostrado, además, que el EIAI reduce el riesgo de padecer una ECV en adultos sanos (Lee et al., 2003). Incluso, sorprendentemente, con protocolos de una sola sesión de EIAI a la semana, fue suficiente para reducir el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares en hombres y mujeres, comparado con sujetos sedentarios (Wisløff et al., 2006; Duarte et al., 2013).

Este estudio busca dejar evidencia del efecto de un protocolo interválico de alta intensidad en la actividad cardiovagal en personas con sobrepeso.

## Materiales y método

### Diseño

Este trabajo presenta un diseño de tipo cuasi experimental, longitudinal, correlacional-causal.

### Participantes

Formaron parte de la muestra 20 personas con sobrepeso, sin otros antecedentes mórbidos. La edad de los participantes fue de  $24,6 \pm 2,17$  años; índice de masa corporal (IMC) de  $27,11 \pm 1,38 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ; presión arterial sistólica de  $126,4 \pm 2,49$  mmHg y presión arterial diastólica de  $86,1 \pm 1,85$  mmHg. El muestreo fue realizado por conveniencia. Los individuos participaban en un programa de ejercicio y salud, pertenecientes al Centro de Ejercicio Adaptado (CEA), YMCA, Santiago, Chile. El trabajo consistió en la realización de ejercicio aeróbico continuo, flexibilidad, coordinación, fuerza y estabilización lumbo pélvica, supervisado por educadores físicos, kinesiólogos y médicos. Todos los participantes son físicamente activos ( $> 150$  minutos de actividad física de intensidad moderada o vigorosa por semana). Los criterios de exclusión fueron: presión arterial (PA) sobre 130/85 mmHg no controlada y/o alguna patología músculo esquelética, metabólica o sistémica agudas o crónicas, que les impidieran realizar el protocolo de ejercicios o que modificaran los valores de la VFC. Se consideraron las normas de la Declaración de Helsinki para intervención con seres humanos. Todos los voluntarios firmaron el consentimiento informado. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Santo Tomás, Santiago de Chile.

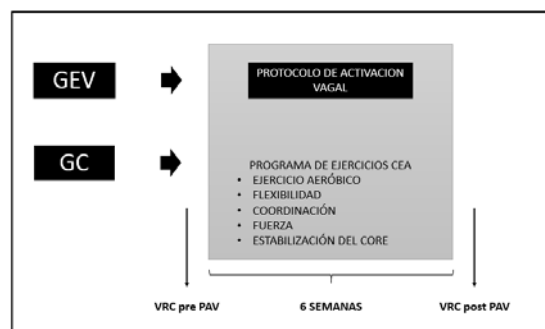


Figura 1.

Diseño del modelo experimental.

Ambos grupos de intervención (GEV) y control (GC) participaron programa de ejercicios del CEA durante un periodo de seis semanas asistiendo tres veces durante la semana. El grupo de entrenamiento vagal (GEV) realizó el protocolo de activación vagal (PAV) en conjunto con el programa de ejercicios.

### Procedimiento

En el Laboratorio de Fisiología de la Universidad Santo Tomás, Santiago de Chile, se desarrolló el estudio, en conjunto con el CEA. Las 20 personas fueron distribuidas en dos grupos al azar, grupo de intervención (GI) ( $n=10$ ) y grupo control (GC) ( $n=10$ ). Los dos grupos se mantuvieron en el programa de ejercicios del CEA durante seis semanas, con una frecuencia de tres veces a la semana. El GI, además del protocolo de base, llevó a cabo el programa de activación vagal. Durante la mañana (entre las ocho y 10 horas), se realizó la medición de la VFC y PA, dos días antes y después de las seis semanas que duró la intervención, (figura 1). Se controló la correcta hidratación de los participantes y se evitó el consumo de alimentos en las dos horas anteriores a la medición. Se valoró la frecuencia cardíaca (FC), PA, y percepción de esfuerzo, por medio de la escala Borg, con fines de seguridad y control, considerando que un valor sobre 15 se interrumpe el protocolo.

### Función autonómica

Antes de la medición de la VFC, los participantes debían

estar durante 15 minutos en la posición decúbito supino. Para su implementación, se hizo uso de un cardiocómetro (POLAR modelo RS800CX, Finlandia), que registra la variación de los intervalos R-R en el tiempo. Los intervalos R-R fueron medidos durante un periodo de cinco minutos. A través del software POLAR PROTRAINER 5, se registraron y convirtieron los datos a intervalos en milisegundos (ms) en formato TXT. Estos últimos fueron analizados por el software Kubios HRV® Analysis V2.0 (Universidad de Kuopio, Finlandia), con las respectivas autorizaciones, determinando las características no lineales (SD1) y espectrales (LF, HF y la relación LF/HF) de la VFC.

### VARIABLES HEMODINÁMICAS

Previo a comenzar el protocolo, se determinaron la PA máxima y la FC. Después de 20 minutos de reposo en posición sentada, la PA se midió a ciegas, mediante auscultación, por un especialista, utilizando el equipo Omrom m6 / confort, mientras que la FC se evaluó con un oxímetro de pulso (Saturómetro Heal Force® Prince 100F). El doble producto se calculó como FC (lpm) x presión sistólica (PAS) (mmHg). PAS y FC se midieron al mismo tiempo, en dos oportunidades, con intervalos de tres minutos.

### PROTOCOLO DE ACTIVACIÓN VAGAL

Protocolo de Activación Vagal (PAV) lo definimos como un EIAI de transición ejercicio-reposo de alta intensidad, cuyo objetivo es modificar el balance autonómico, aumentando la activación vagal y favoreciendo una retirada simpática. Desde el punto de vista operacional, nos referimos específicamente al protocolo de Duarte y cols. 2013. Este protocolo se ejecuta sobre un cicloergómetro sin resistencia externa (Monark, modelo Ergomedic 874E), ajustado ergonómicamente a cada individuo, quienes recibieron previamente instrucciones de la ejecución del protocolo. Consta de dos fases: Una, el individuo permanece sentado durante 55 segundos sin pedalear (fase pasiva); Dos, pedaleo a máxima intensidad durante cinco segundos (fase activa). El individuo repite este ciclo cinco veces, con una duración total de cinco minutos. Durante la fase activa, el individuo es alentado a realizarlo a la máxima intensidad. La prueba se realizó en un ambiente indoor, en las instalaciones del CEA.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En cuanto a las variables cuantitativas, se emplearon la media y la desviación estándar como estadígrafos de descripción. En este estudio, se empleó un análisis de varianza de un factor como medidas repetidas. Los tratamientos o factores en esta prueba fueron grupo control y grupo experimental, y como medidas repetidas se emplearon dos evaluaciones en el tiempo (una y seis semanas). Para estimar las

diferencias, se usó EMMEANS, que muestra las medias marginales estimadas de la variable dependiente y sus errores estándar de las medias para los factores especificados. Como significancia estadística, se empleó un valor  $p < .05$ . Por último, todas las pruebas estadísticas se realizaron con el programa SPSS V20 (IBM 2011).

## RESULTADOS

### VARIABLES HEMODINÁMICAS Y ANTROPOMÉTRICAS

La información recopilada de los 20 participantes se presenta en la Tabla 1. No se observaron diferencias en el peso corporal, FC de reposo, doble producto y PA, entre los GC y GI previo a la evaluación (Tabla 1). Posterior a la intervención, se observó una tendencia a disminuir de la FC de reposo en el GI, desde  $75,8 \pm 4,26$  a  $70,8 \pm 4,26$  latidos por minuto. Adicionalmente, en este grupo se mostró una marcada tendencia a disminuir el doble producto ( $94,9 \pm 7$  a  $88,1 \pm 7,7$ ) y la PAS ( $120 \pm 4,35$  a  $115 \pm 2,57$  mmHg). Ambos grupos no presentaron cambios en el peso corporal posterior a la intervención.

### VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre el GI y GC. Diferencias significativas existen en los tiempos donde los valores de inicio son menores que a la sexta semana ( $F: 16, 565; G.L.=1; 7; p=.005$ ) y solo existe diferencia estadística entre el valor LF/HF del GI, entre la semana uno > semana seis (EMMEANS = .474;  $p=.002$ ), figura 2. El valor eta-cuadrado parcial calculado para las evaluaciones (Tiempo) fue .703. Considerado como un tamaño del efecto fuerte (Bakeman et al., 2005).

En el caso de la SD1, los resultados muestran que existen diferencias significativas entre el GI y GC. Diferencias significativas existen en los tiempos donde los valores de inicio son menores que a la sexta semana ( $F: 120,412; G.L.=1; 7; p=.003$ ). Asimismo, hay diferencia estadística entre el valor SD1 del GC > GI ( $F: 6,700; G.L.=1; 7; p=.036$ ) y solamente en el GI, entre la semana uno > semana seis (EMMEANS = 10,400;  $p=.001$ ), figura 3. El valor eta-cuadrado parcial calculado para las evaluaciones (Tiempo) fue .745. Considerado como un tamaño del efecto fuerte (Bakeman et al., 2005).

Tabla 1.  
Datos de los participantes del grupo control (GC) y de intervención (GI) pre y post aplicación del protocolo de activación vagal (PAV).  
Los valores están expresados por la media y desviación estándar. \* $p < .05$ .

Variables	GC		GI	
	Pre PAV	Post PAV	Pre PAV	Post PAV
Peso (kg)	74,5 (5,31)	75 (3,26)	81,2 (3,87)	81 (3,83)
FC (lpm)	76,25 (3,83)	74,25 (2,62)	75,8 (4,26)	70,8 (4,26)
Doble Producto	95,9 (7,3)	91,1 (6,1)	94,9 (7)	88,1 (7,4)
PAS (mmHg)	124 (2,42)	119 (1,78)	120 (4,35)	115 (2,57)
PAD (mmHg)	83 (3,46)	82 (5,02)	79 (2,18)	80 (3,53)
LF (ms <sup>2</sup> )	2524 (5,71)	2431 (3,87)	2176 (5,17)	1986 (3,21)
HF (ms <sup>2</sup> )	1179 (6,33)	1197 (7,09)	993 (6,43)	1154 (4,73)
LF/HF	2,14 (0,25)	2,03 (0,19)	2,19 (0,22)	1,72 (0,16)*
SD1 (ms)	39,8 (2,9)	40,7 (1,2)	38,6 (2,8)	59 (7,32)*

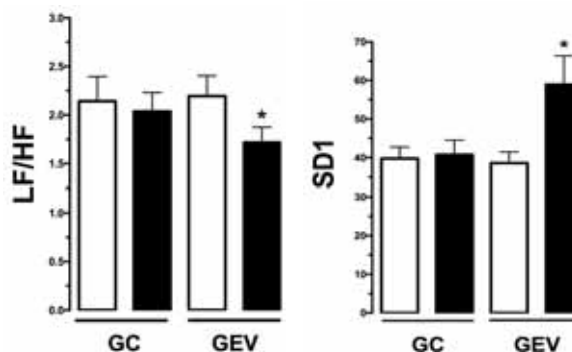


Figura 2. Valores promedio para LF/HF en el grupo control (GC) y grupo de entrenamiento vagal (GEV).  
Figura 3. Valores promedio para SD1 en el grupo control (GC) y grupo de entrenamiento vagal (GEV).

## DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación se analizó la función



autonómica, a partir del comportamiento electrofisiológico del corazón, frente a la adaptación que implica un ejercicio de transición rápida reposo-ejercicio de alta intensidad. Específicamente, en una modalidad que da énfasis en la activación del SNP. Los resultados muestran que, tras seis semanas de intervención con un PAV, aumentó la modulación vagal de reposo en personas con sobrepeso. Lo anterior, a través de un protocolo de bajo costo y alto beneficio cardiovascular, comparado con otros tipos de estrategias, como es el caso del ejercicio aeróbico continuo.

Duarte et al. no definen el motivo ni los argumentos que respalden la articulación de tiempos e intensidades del protocolo de que utilizamos como modelo. Sin embargo, en este estudio, el protocolo de entrenamiento tuvo gran impacto en las variables cardiovasculares evaluadas. Los dos valores implicados en el balance autonómico mejoraron sustancialmente, tanto a nivel de la distribución de los patrones frecuenciales (valores espectrales), como en el comportamiento multifractal de la VFC (valores no lineares). A pesar de que ambos grupos pertenecían a un programa regular de ejercicio físico, solo el entrenamiento vagal mostró cambios en los parámetros de VFC al término de la intervención. Al parecer el mecanismo fisiológico que responde a las modificaciones cardiovagales, corresponde en un inicio a una disminución inmediata del tono vagal, incrementando el gasto cardíaco y FC durante los primeros cinco segundos. El cese del ejercicio produce sobrecarga de volumen/presión en los cuerpos carotídeos y activación del barorreflejo. Con un período de entrenamiento de múltiples repeticiones, la reeducación del arco reflejo vuelva a la activación vagal inducida por el ejercicio. Inmediatamente finalizado el protocolo de ejercicio se observa una cinética de la FC con un comportamiento bifásico (Wisløff et al., 2006; Gladwell et al., 2010; Marques et al., 2015), caracterizándose por una rápida disminución debido a un incremento de la actividad vagal, seguido de una segunda fase más prolongada en la disminución de la FC en el tiempo por una lenta retirada simpático-adrenal. El PAV repite constantemente esta serie de eventos fisiológicos, generando cambios cíclicos del balance del SNA. La recuperación de la FC está modulada por el balance autonómico y dependerá de los diferentes sistemas que controlen la modulación de la respuesta del SNA posterior al ejercicio, entre ellos esta los mecanismos centrales, el metabolorrelejo y el barorreflejo (Wisløff et al., 2006; Gladwell et al., 2010). Esto nos indica, fuertemente, que la incorporación de un PAV son útiles para lograr adaptaciones cardiovasculares óptimas.

La relevancia de la función que realiza el SNP está en la fase inicial de recuperación post ejercicio, donde existe una rápida disminución de la FC seguida de una fase más lenta de recuperación. Este comportamiento no solo se debe a un aumento de la actividad vagal, sino que también a una depresión del SNS, mostrando un comportamiento exponencial (Duarte et al., 2013). La literatura reporta que la fase rápida estaría comandada por el sistema nervioso central y la fase lenta por el clearance de metabolitos y señales neurohumorales que modularían el balance autonómico (Marques et al., 2015).

Diferentes tipos de entrenamientos generarán diferentes patrones de recuperación de la FC y por lo tanto una

predominancia variable de las dos ramas del SNA (Wisløff et al., 2006). La predominancia vagal posterior a la realización de este tipo de entrenamiento podría explicarse en parte por las características del patrón de recuperación de la FC generado, aunque son necesarios nuevos estudios que correlacionen estas variables.

Por último, la alta prevalencia de la obesidad y sobrepeso, sumado a los costos económicos asociados, hacen necesario la incorporación de nuevas estrategias para el control y mejora de esta enfermedad. El PAV es una herramienta terapéutica que implica una mayor accesibilidad, menor tiempo de entrenamiento y requiere de un equipamiento de bajo costo, generando mayor adherencia a un programa de entrenamiento.

Como conclusión, los resultados sugieren que sumar un protocolo específico de activación vagal a un programa de entrenamiento multiparamétrico, en sujetos con sobrepeso, mejora sustancialmente la modulación autonómica evaluada por VFC, al compararla con el programa multiparamétrico sin componente cardiovagal. Sin embargo, es necesario una mayor exploración en el área, de tal forma de poder entender los mecanismos fisiológicos implicados y su compatibilidad y extrapolación a otras poblaciones.

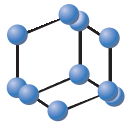
## Referencias

- Ahmadian, M., Roshan, V. D., & Hosseinzadeh, M. (2015). Parasympathetic reactivation in children: influence of two various modes of exercise. *Clinical Autonomic Research*, 25(4), 207-212.
- Alvarez, G. E., Beske, S. D., Ballard, T. P., & Davy, K. P. (2002). Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*, 106(20), 2533-2536.
- Bakeman, R. (2005). Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behav Res Methods*, 37(3), 379-84.
- Cuadri Fernández, J., Tornero Quiñones, I., Sierra Robles, Á., & Sáez Padilla, J. (2017). Revisión sistemática sobre los estudios de intervención de actividad física para el tratamiento de la obesidad (Systematic Review of Physical Activity Programs for the treatment of Obesity). *Retos*, 0(33), 261-266.
- Cunha, F. A., Midgley, A. W., Gonçalves, T., Soares, P. P., & Farinatti, P. (2015). Parasympathetic reactivation after maximal CPET depends on exercise modality and resting vagal activity in healthy men. *SpringerPlus*, 4(1), 100.
- Droguett, V. S. L., da Cruz Santos, A., de Medeiros, C. E., Marques, D. P., do Nascimento, L. S., & do Socorro Brasileiro-Santos, M. (2015). Cardiac autonomic modulation in healthy elderly after different intensities of dynamic exercise. *Clinical interventions in aging*, 10, 203.
- Duarte, C., de Castro, C., & de Araujo, C. (2013). Treinamento para disfunção vagal cardíaca com repetições da transição repouso-exercício. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, 18(6), 688-688.
- Dupont, G., Blondel, N., & Berthoin, S. (2003). Performance for short intermittent runs: active recovery vs. passive recovery. *European journal of applied physiology*, 89(6), 548-554.
- Farah, B. Q., Prado, W. L. D., Tenório, T. R. D. S., & Ritti-Dias,

- R. M. (2013). Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. *Einstein (Sao Paulo)*, 11(3), 285-290.
- Force, T. (1996). 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*, 93(5), 1043-1065.
- Gist, N. H., Fedewa, M. V., Dishman, R. K., & Cureton, K. J. (2014). Sprint interval training effects on aerobic capacity: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*, 44(2), 269-279.
- Gladwell, V. F., Sandercock, G. R. H., & Birch, S. L. (2010). Cardiac vagal activity following three intensities of exercise in humans. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 30(1), 17-22.
- Guiraud, T., Nigam, A., Gremeaux, V., Meyer, P., Juneau, M., & Bosquet, L. (2012). High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports medicine*, 42(7), 587-605.
- Hall, M. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Juncos, L. A., Wang, Z., & Hall, J. E. (2014). Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 7, 75.
- Kingsley, J. D., & Figueroa, A. (2016). Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability. *Clinical physiology and functional imaging*, 36(3), 179-187.
- Kuller, L. H., Eichner, J. E., Orchard, T. J., Grandits, G. A., McCallum, L., Tracy, R. P., & Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. (1991). The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *American journal of epidemiology*, 134(11), 1266-1277.
- Lee, I. M., Sesso, H. D., Oguma, Y., & Paffenbarger Jr, R. S. (2003). Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation*, 107(8), 1110-1116.
- Lewis, M. J., & McNarry, M. A. (2013). Influence of age and aerobic fitness on the multifractal characteristics of electrocardiographic RR time-series. *Frontiers in physiology*, 4, 100.
- Meyer, K., Samek, L., Schwaibold, M., Westbrook, S., Hajric, R., Lehmann, M., ... & Roskamm, H. (1996). Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure—application to exercise training. *European heart journal*, 17(7), 1040-1047.
- Poddar, M. G., Kumar, V., & Sharma, Y. P. (2015). Automated diagnosis of coronary artery diseased patients by heart rate variability analysis using linear and non-linear methods. *Journal of medical engineering & technology*, 39(6), 331-341.
- Sekine, M., Izumi, I., Yamagami, T., & Kagamimori, S. (2001). Obesity and cardiac autonomic nerve activity in healthy children: Results of the toyama birth cohort study. *Environmental health and preventive medicine*, 6(3), 149.
- Skrapari, I., Tentolouris, N., Perrea, D., Bakoyiannis, C., Papazafropoulou, A., & Katsilambros, N. (2007). Baroreflex sensitivity in obesity: relationship with cardiac autonomic nervous system activity. *Obesity*, 15(7), 1685-1693.
- Stein, P. K., Barzilay, J. I., Chaves, P. H., Domitrovich, P. P., & Gottdiener, J. S. (2009). Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age and ageing*, 38(2), 212-218.
- Straznicki, N. E., Grima, M. T., Sari, C. I., Eikelis, N., Lambert, G. W., Nestel, P. J., ... & Dixon, J. B. (2014). A randomized controlled trial of the effects of pioglitazone treatment on sympathetic nervous system activity and cardiovascular function in obese subjects with metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(9), E1701-E1707.
- Suzic Lazic, J., Dekleva, M., Soldatovic, I., Leischik, R., Suzic, S., Radovanovic, D., ... & Mazic, S. (2017). Heart rate recovery in elite athletes: the impact of age and exercise capacity. *Clinical physiology and functional imaging*, 37(2), 117-123.
- Torres Luque, G., García-Martos, M., Villaverde Gutiérrez, C., & Garatachea Vallejo, N. (2015). Papel del ejercicio físico en la prevención y tratamiento de la obesidad en adultos (The role of physical exercise in prevention and treatment of obesity in adults). *Retos*, 0(18), 47-51.
- Vanderlei, L. C. M., Pastre, C. M., Freitas Júnior, I. F., & Godoy, M. F. D. (2010). Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca em crianças obesas e eutróficas. *Arq Bras Card*, 95(1), 35-40.
- Windham, B. G., Fumagalli, S., Ble, A., Sollers, J. J., Thayer, J. F., Najjar, S. S., ... & Ferrucci, L. (2012). The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *Journal of obesity*, 2012.
- Wisløff, U., Nilsen, T. I., Drøyvold, W. B., Mørkved, S., Slørdahl, S. A., & Vatten, L. J. (2006). A single weekly bout of exercise may reduce cardiovascular mortality: how little pain for cardiac gain? 'The HUNT study, Norway'. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 13(5), 798-804.



## RESEARCH ARTICLE

BENTHAM  
SCIENCE

## Effect of Autonomic Responses After Isometric Training at Different Intensities on Obese People



Alexis Espinoza-Salinas<sup>1,2,\*</sup>, José González-Jurado<sup>3</sup>, Giovanni Arenas-Sanchez<sup>4</sup>, Soledad Fuentealba-Sepúlveda<sup>4</sup>, Isaias Cabezas-Gaete<sup>4</sup>, Marcelo Bobadilla-Olivares<sup>4</sup> and Arnaldo Burdiles-Alvarez<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Fisiología del Ejercicio, Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás, Santiago, Chile; <sup>2</sup>Doctorado en Ciencias de la Actividad Física y Deporte, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España; <sup>3</sup>Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España; <sup>4</sup>Laboratorio de Fisiología del Ejercicio, Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás, Bogota, Colombia; <sup>5</sup>Centro de Medicina del Deporte, Clínica Las Condes, Las Condes, Chile

**Abstract: Background:** Arterial hypertension is among the leading causes of mortality worldwide. The primary non-pharmacological management of arterial hypertension is isometric grip training, which has shown better results than pharmacological methods; however, it has not been thoroughly studied in large muscle groups.

**Objective:** This study compared the pressor response of isometric exercise training at different intensities, in large groups versus small muscle groups, in sedentary eutrophic and overweight people aged 20-29 years.

**Methods:** A sample of 93 people (57 people with excess weight and 36 people of normal weight) participated in isometric training for 5 days, subdivided into leg press vs. handgrip strength, with different intensities for each subgroup (30 and 50%, 1 RM). Before and after the 5 training days, Heart Rate Variability (HRV) and systolic and diastolic blood pressure, BSBP-BDBP and PSBP-PDBP, were measured to evaluate the state of sympathetic activation at rest and pressor response.

**Results:** Changes with significant differences ( $p < 0.05$ ) in terms of pre-post training measurements in the eutrophic group were the BSBP-PSBP variables at 30% and 50% 1 RM for manual isometric grip strength. In the excess weight group, the only significant change was the PSBP variable in handgrip strength at 30% 1 RM. It should be noted that in all cases, blood pressure values reduced.

**Conclusion:** Isometric strength exercises in large and small muscle groups show a tendency to reduce blood pressure values; however, the isometric handgrip force at 30% 1 RM shows statistically significant reductions in blood pressure values.

**Keywords:** Blood pressure, arterial hypertension, isometric training, obesity, autonomic response, handgrip training.

## ARTICLE HISTORY

Received: August 23, 2019  
Revised: October 09, 2019  
Accepted: November 01, 2019

DOI:  
10.2174/1573402115666191112123722



CrossMark

### 1. INTRODUCTION

Obesity is a chronic, multifactorial and complex disease [1] characterized as a subclinical state of mild inflammation [2, 3] and is linked to the appearance of other pathologies and/or comorbidities. It has been a global health challenge since its incidence [4] and prevalence have almost doubled in recent decades [5]. This pathology is a condition caused by various factors, ranging from genetics and predisposition at birth [6] to sociocultural and environmental factors [6], such as low levels of physical activity [7] and high consumption of calorie-dense foods [8]. In addition, lower economic and

educational levels in developing countries can also influence obesity [9]. Obesity is linked to pathogenic mechanisms: a state of hyperleptinemia [4], hypersecretion of proinflammatory cytokines [10] and hyperinsulinemia [1] which are associated with the development of secondary conditions that typically occur as long-term reactions [11], such as Arterial Hypertension and Cardiovascular Disease [12], Type II Diabetes Mellitus [4], Metabolic Syndrome [13] and Dyslipidemia [1]. Each of these is associated with a state of autonomic imbalance that is present in obese subjects [14] from the initial stages of the condition.

A mechanism of selective resistance to the effects of leptin occurs within obesity [5, 15], where dysfunction begins with diminishing anorectic and thermogenic effects of leptin in the hypothalamus with a decrease in the permeabil-

\*Address correspondence to this author at the Laboratorio de Fisiología del Ejercicio, Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás, Santiago, Chile; E-mail: [alespinozasalinas@gmail.com](mailto:alespinozasalinas@gmail.com)

ity of the blood-brain barrier to this substance on the Arcuate Nucleus (ARC), thus promoting weight gain [5, 16]. This phenomenon translates into a process of fat accumulation, particularly in the central compartment, activating the inflammatory process and an increase in the circulation of leptin [17]. This vast circulation of leptin, unable to activate the ARC, affects the ventromedial and dorsomedial nuclei that regulate the cardiac and renal sympathetic-excitatory activity, thus increasing Blood Pressure (BP) [12, 15, 18]. This produces an increase in the release of the renin enzyme in the kidney, increasing its amount in blood [16, 19]. Then, the greater number of adipocytes leads to an increase in the secretion of Angiotensinogen (substrate of renin) [18] which, upon interacting with renin, is transformed into angiotensin I [12]. This is another enzyme which interacts with a third enzyme called angiotensin-converting enzyme and finally produces angiotensin II [12, 19], which fulfills two fundamental roles for this study: a constrictor effect at the vascular level, and an adrenal cortex stimulation for the release of aldosterone that enhances the vasoconstrictor effect and increases renal sodium reabsorption to increase blood volume [20] thus increasing BP and predisposing individuals to hypertension [12, 16, 18, 20].

These processes result in autonomic imbalance, characterized by greater sympathetic nervous activity compared to parasympathetic nervous activity at rest [14] which can be quantified by an analysis of HRV [21]: a method widely used today due to its simplicity and speed of application [2, 22, 23]. HRV responds to the difference in the time interval in milliseconds between RR intervals [24] on the QRS complex that is traced on an Electrocardiogram (ECG) as a representation of the electrical signal of the heart [25]. To interpret these results, it must be noted that there is greater sympathetic activation in the case of the difference in time between different RR complexes of a series registered in the ECG [26]. It is considered a constant stimulus. It is disproportionate to the heart's sinus node in the Sympathetic Nervous System, which increases heart rate (HR) at rest [27]. On the contrary, there is a parasympathetic predominance when the distance between the RR intervals is greater with a lower HR at rest and a greater variation of the interbeat interval [28], which is a normal and adequate stimulus towards the sinus node [27]. Thus, the increase in HRV is a response to a lower sympathetic activation and a higher parasympathetic predominance [3]. Autonomic imbalance thus translates into greater sympathetic activity and decreased vagal activity [28, 29], which is one of the triggers of comorbidities associated with obesity, such as arterial hypertension [26], metabolic syndrome [13] and Type II Diabetes Mellitus [30].

However, since obesity-related hypertension is a significant cause of comorbidity and mortality, it is essential to discuss non-pharmacological treatments for reducing BP. The most effective method thus far is isometric grip or "handgrip" training [21, 31-33], which is focused on small muscle groups such as the deep and superficial flexor muscles in fingers [34]. Handgrip training has shown potentially significant effects in terms of reducing BP compared to other exercises [35] such as strength training or aerobic training [36]. Carlson [37] found that the use of manual grip strength therapy significantly reduced Systolic Pressure (SP) by -5.20

mmHg, Diastolic Pressure (DP) by -3.91 mmHg and Mean Blood Pressure (MBP) by -3.33 mmHg. In addition, it has been demonstrated that isometric grip training results are easy in execution, have a high adherence and can be performed in a short amount of time [38], in addition to being a useful tool for those who cannot or do not wish to use pharmacology [39].

Finally, isometric exercise favors endothelium-dependent vasodilation [21, 31], thereby decreasing BP and preventing its onset [35, 38], as well as normalizing autonomic balance [14, 33]. It seems that artery dilation occurs due to an increase in the bioavailability of Nitric Oxide (NO) [38], a potent vasodilator [36, 40, 41]. Along with this, the effect generated by isometric strength training in large muscle masses has been evaluated by means of squats and free weights at 30% of the maximum force, and the effects were beneficial for BP regulation [40]; however, evidence is scarce [42], and other studies have shown that this type of training is less effective [36].

The objective of this study was to compare post-exercise BP responses generated by different protocols of isometric exercise at different intensities, in large muscle groups versus small muscle groups, in sedentary people of normal weight than those who are overweight, from ages 20-29.

## 2. MATERIALS AND METHODS

This study presents a quasi-experimental, longitudinal design with an explanatory scope.

### 2.1. Participants

The study consisted of 93 subjects of both sexes, divided into 2 groups. The first group consisted of subjects with malnutrition due to excess (overweight or obese) and the other group consisted of eutrophic subjects. All participants were sedentary adults from 20 to 29 years old (the overweight group had a mean of  $22 \pm 2.29$  years; the eutrophic group had a mean of  $22 \pm 2.07$  years). All the participants were students from the Santo Tomás University in Santiago, Chile, with no other diagnosed or reported cardiovascular disease, insulin resistance or type 2 diabetes. Sampling was non-probabilistic for convenience.

Of the total subjects, 57 were categorized as overweight and 36 as normal weight (eutrophic). The participants were personally contacted and had to comply with the following requirements to be selected: over 19 years of age and under 30, categorized as normal weight, overweight or obese *via* the Body Mass Index (BMI) (18.5 -24.9 normal weight, 24.9-29.9 overweight  $y > 29.9$  obese), either normotensive or hypertensive but not addressed pharmacologically, and sedentary according to the GPAQ survey. Exclusion factors included: consumption of sympathetic-excitatory drugs, recent trauma to the upper or lower extremities, the possibility of pregnancy or a known metabolic pathology. Informed consent was signed prior to the experiment.

### 2.2. Procedure

The study pilot was performed in the gymnasium of the Santo Tomás University, Santiago. A handheld digital dy-

namometer, a leg press, an aneroid sphygmomanometer, a stethoscope, a cardiometer and the CARDIOMOOD computer program were used to facilitate the study's implementation.

The calculation of the maximum strength of the leg press was made using a validated indirect method known as the Brzycki Method, which consists of the following formula:  $1RM = 100 * kg / (102.78 - 2.78 * Rep)$  [43], where kg is the weight used and Rep is the number of repetitions made. The maximum strength of the finger flexors was measured directly with the handheld dynamometer, using an average value of 5 maximum voluntary contractions.

The protocol lasted one week, counting one day of initial evaluation and one day of the final evaluation. Both evaluations consisted of measuring HRV and Brachial Systolic Pressure (BSP), Brachial Diastolic Pressure (BDP) and Podal (Foot) Systolic Pressure (PSP), Podal Diastolic Pressure (PDP) in dominant limbs and an anthropometric measurement with a BMI calculation in the initial evaluation. The device used to measure HRV was a POLAR™ RS800 cardiometer and the CARDIOMOOD program, while blood pressure was measured with a Riester™ 1350 Exacta® Aneroid Sphygmomanometer using the Korotkoff method. For the HRV measurement, the person was positioned in supine position in a noiseless environment under dim light, and a record of the RR intervals was made for 10 minutes: the first 5 minutes were adaptation and the last 5 minutes were for analysis. The respiratory rate was maintained at 12-20 cycles per minute during monitoring. After this recording, BP was measured in the decubitus position, and finally, brachial BP was measured in a seated position.

The training was performed for 5 days with daily sessions consisting of 4 repetitions of 2 minutes of sustained isometric contraction, with a pause of 2 minutes between contractions. Participants were divided into working groups: 29 overweight subjects were randomly divided into 2 groups to perform handgrip work: 16 people worked at 50% 1RM and 13 people worked at 30% 1RM; 28 overweight subjects were randomly divided into 2 groups for leg press work: 13 people worked at 50% 1RM and 15 people worked at 30% 1RM; 19 eutrophic subjects were divided into 2 groups for handgrip work: 11 people at 50% 1RM - 8 people at 30%

1RM; 17 eutrophic subjects were divided into 2 groups for leg press work: 8 people at 50% 1RM and 9 people at 30% 1RM. All manual grip training was performed with the dominant upper limb. The statistical analysis was performed at the end of the 7 days of intervention. The protocol was evaluated and authorized by the ethics committee of Santo Tomás University.

### 2.3. Statistical Analysis

The statistical analysis was developed using the SPSS v20 program (IBM 2011), which compares differences between the initial results, the results obtained after (primera evaluación) Time 1 (after the first week), those obtained after (última evaluación) Time 2 (after the second week). This was a variance Analysis of 3 factors of repeated measures (nutritional status, muscle groups and training intensity). Tukey's HSD test was used in a posteriori analysis [44, 45]. The response variables used in this study were BP (BSP-BDP / PSP- PDP), the Ankle-Brachial Index (ABI), HR and HRV. For each analysis, differences with  $p \leq 0.05$  were considered statistically significant.

## 3. RESULTS

The anthropometric characteristics of the exercise groups are summarized in Table 1. No differences were found in terms of the age of the subjects.

The results of the study showed that four of the variables presented statistically significant changes after the intervention, expressed as BSP, PSP, ABI and HR, all adjusted for the BMI of each subject. A comparison of means of the BSP/BMI values (Fig. 1) shows a tendency toward a greater reduction in the following groups for both nutritional states: handgrip (30% 1RM) and press (30% 1RM). The lowest BSP/BMI values were found in the eutrophic handgrip (30% 1RM) group. Significant differences were observed when comparing nutritional states ( $p=0.016$ ) and when comparing exercise intensities ( $p=0.036$ ). When comparing nutritional states, the eutrophic subjects showed a greater decrease in BSP/BMI than the overweight group, with an average BSP/BMI value of 37.823 vs. 51.661 for the eutrophic and overweight groups, respectively. When comparing exercise intensity, the greatest reduction in BSP/BMI values was at-

**Table 1. Anthropometric characteristics of the study groups.**

Variable	Eutrophics	Overweight	U-Mann- Whitney	p	-
Age, years	22 ± 2.29	22 ± 2.07	864.5	0.496	NS
Weight, kg	59.65 ± 7.59	81.3 ± 17.18	223.5	< 0.001	*
Height, meters	1.64 ± 0.08	1.65 ± 0.11	852.5	0.072	NS
BMI, kg/mts	21.9 ± 1.34	28.92 ± 3.9	13	< 0.01	*
Waist	80.5 ± 6.7	96 ± 11.59	154.5	< 0.001	*
Systolic Pressure, mmHg	105.62 ± 12.68	111.91 ± 10.45	660	0.012	*
Diastolic Pressure, mmHg	60.31 ± 7.82	65.83 ± 9.57	668.5	0.011	*

Abbreviations: BMI (Body Mass Index). Waist (Waist circumference).

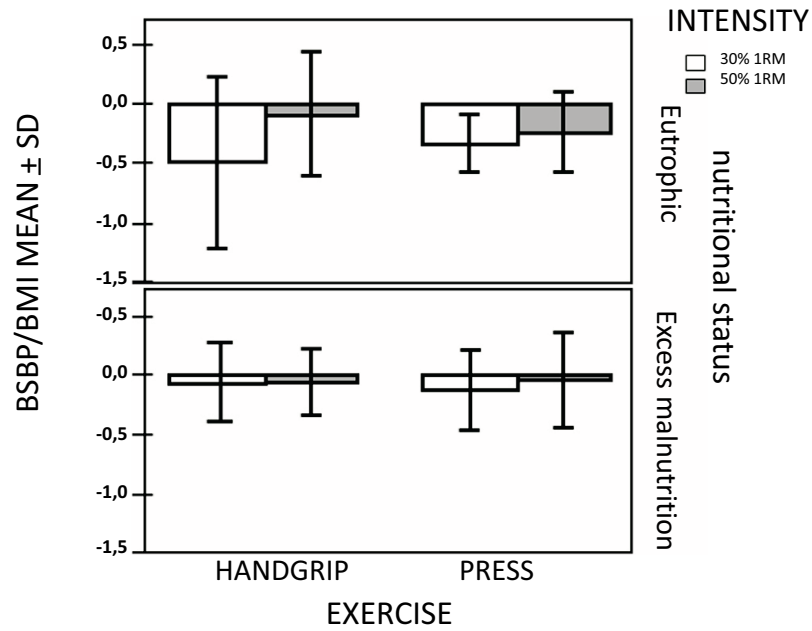


Fig. (1). Brachial systolic pressure adjusted for BMI.

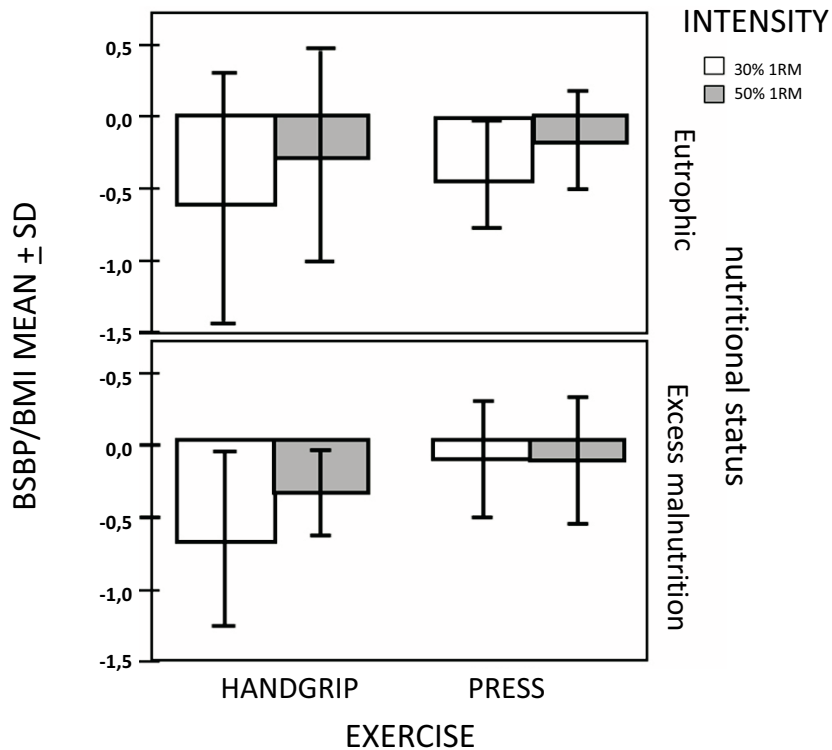


Fig. (2). Podal systolic pressure adjusted for BMI.

tributed to groups that exercised at 30% of 1RM. When comparing types of exercises, no significant differences were found for this variable.

Fig. 2 shows a comparison of PSP value means adjusted by BMI, where a trend of greater reduction of PSP is shown when working at 30% 1RM, particularly in the group with excess weight, which reached the lowest values of PSP /BMI

at Handgrip 30%, 1RM. Significant differences were found when comparing types of exercises ( $p = 0.029$ ), where Handgrip exercises reduced PSP /BMI to a greater extent than the leg press exercises, with PSP /BMI averages of 40.416 and 53.147 for the handgrip and leg press, respectively. When comparing nutritional states and intensity, no statistically significant changes were found for this variable.

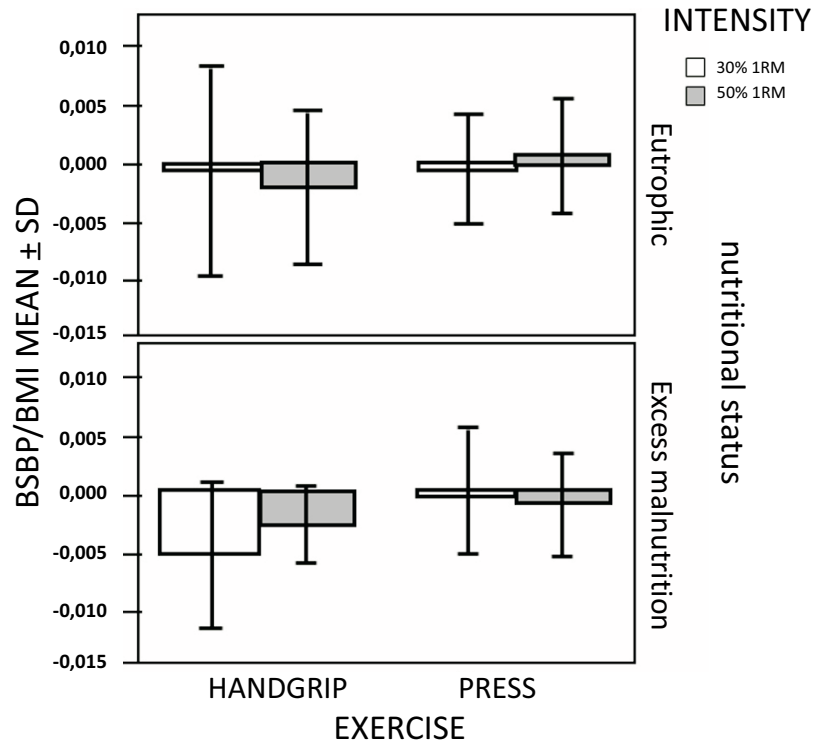


Fig. (3). Ankle-brachial index adjusted for BMI.

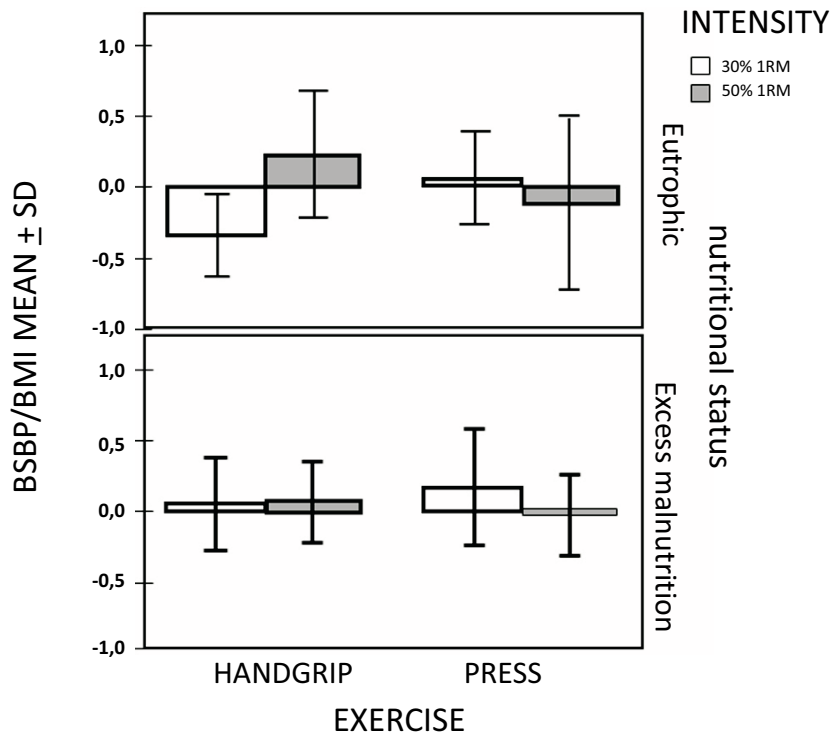


Fig. (4). Heart rate adjusted for BMI.

A comparison of the means of the ABI values adjusted for BMI is shown in Fig. 3, with the greater difference found for the handgrip 30%, 1RM in the group of people with excess weight- the group that reached the lowest values of ABI. Statistically significant differences were found when comparing types of exercise ( $p=0.035$ ), where handgrip ex-

ercises obtained lower values of ABI/BMI than leg press exercises, with an average of -0.003 and 0.00 for handgrip and leg press exercises, respectively. When comparing nutritional status and intensity, no statistically significant differences were found for this variable.

**Table 2a. The effects and physiological changes that occurred in the eutrophic population with different types of training.**

Variable	EUTROPHICS											
	Handgrip						Leg Press					
	30% 1 RM			50% 1 RM			30% 1 RM			50% 1 RM		
	pre	post	p	pre	post	p	pre	post	p	pre	post	p
BSP	120±15.53	100±7.07	**	100±12.14	110±10.36	**	100±7.07	90±5	-	110±12.46	105±10.61	-
BDP	65±10.61	60±6.41	-	60±7.75	60±9.05	-	60±9.28	60±7.82	-	60±10.35	60±11.65	-
PSP	120±18.31	115±11.16	**	120±9.32	120±11.28	**	120±7.82	110±7.07	-	120±10.69	120±11.26	-
PDP	80±16.04	70±10.69	-	70±7.01	70±8.76	-	70±7.07	70±6.01	-	70±9.16	70±7.07	-
ABI	1.17±0.13	1.13±0.11	-	1.18±0.13	1.09±0.13	-	1.2±0.11	1.18±0.05	-	1.18±0.09	1.16±0.09	-
HR	70.5±12.62	66±9.86	-	69±10.35	70±12.17	-	72±9.14	72±9.79	-	70.5±11.8	69±7.98	**

Note: \*\*Significant difference between pre and post-training (p-value ≤0.05).

**Table 2b. The physiological responses in relation to the variables for the overweight group.**

Variable	OVERWEIGHT											
	Handgrip						Leg Press					
	30% 1 RM			50% 1 RM			30% 1 RM			50% 1 RM		
	pre	Post	p	Pre	post	p	pre	post	p	pre	post	p
BSP	110±10.5	110±9.9	-	120±9.46	110±7.93	-	110±7.94	105±7.04	-	110±11.97	110±10.13	-
BDP	70±9.16	60±10.68	-	65±9.57	60±7.72	-	60±5.88	60±9.61	-	60±11.93	60±9.16	-
PSP	150±27.57	130±12.22	**	135±8.56	120±10.91	-	120±12.66	120±8.38	-	120±12.14	120±13.17	-
PDP	80±16.05	70±8.7	-	80±5.77	75±5.16	-	70±5.94	70±6.76	-	80±7.51	70±6.4	-
ABI	1.25±0.23	1.15±0.12	**	1.16±0.06	1.09±0.09	-	1.14±0.14	1.1±0.08	-	1.14±0.07	1.1±0.09	-
HR	67±10.89	68±9.52	-	71.5±10.13	72.5±9.04	-	75±8.32	77±14.27	-	74±8.19	77±6.29	**

Note: \*\*Significant difference between pre and post-training (p-value ≤0.05).

Fig. 4 demonstrates the comparison of the mean HR values adjusted for BMI, where HR values decreased in eutrophic subjects when training with handgrip 30%, 1RM; however, when the eutrophic subjects worked at 50%, HR values increased. When training this same population in the leg press at 30%, the values became higher; however, when working at 50% they decreased. After the training of both modalities and intensities, HR increased for overweight subjects. Significant differences were found when comparing work intensity and type of exercise (P = 0.006). When comparing types of exercise, handgrip training showed lower values than the leg press, where the average of the HR/BMI values was -0.063 for handgrip. When comparing intensity, the lowest values of HR/BMI were found for exercises at 30% of 1RM. When comparing the nutritional status factor, no significant differences were found for this variable.

**4. DISCUSSION**

The aim of the study was to compare autonomic responses generated by isometric training at different intensi-

ties in large and small muscle groups. Parameters of BP, HR and rhythm HRV were evaluated before and after the isometric protocol. Despite numerous similar studies in the literature, this is the first to analyze decreases in BP after different intensities of exercise, as well as to examine whether the known normotensive response is represented in the same way after stimulating at the proximal and distal level.

There are original studies that have demonstrated that the normotensive response modulated by the exercise of isometric strength in small muscle groups, such as the handgrip exercise, is associated with a withdrawal of sympathetic activity, which results in less discharge towards the arteriolar smooth muscle [21]. Thus, the normotensive effect in large muscular groups could be explained by higher production of endothelial nitric oxide, associated with the flow changes, decreasing the bioavailability of calcium in the arteriolar muscle and allowing vasodilation [31]. This is consistent with the results presented in this study, which presented statistically significant results (Table 2 (a, b)).



These findings are related to the work of McGowan [39], who evaluated the effect of isometric exercise on 16 subjects, with a regimen consisting of 4 reps of 2 min of contraction at 30% 1RM during 8 weeks. The results demonstrated a BP decrease, and the authors argued that this was mainly due to a higher production of NO. This was also supported by the work of Jin and Yan [35] who, after examining 6 articles, observed results similar to those obtained in this research, and argued that there are 3 adaptation types that could trigger this post-isometric training vasodilation [24]: cardiac adaptations, vascular adaptations and autonomic nervous system adaptations. The latter two can be explained by the greater release of NO, which would improve endothelial functioning and sympathetic withdrawal in the arterial smooth muscle, thus decreasing Peripheral Vascular Resistance (PVR) and generating vasodilation by two synergistic mechanisms [24, 46]. There is agreement among experts that obesity-related Hypertension is driven by complex mechanisms involving an enhanced sympathetic discharge, in the context of overweight and obesity dysautonomia, both nutritional and genetic/epigenetic factors are fundamental. Caloric dense and ultra-processed foods are independent triggers of insulin-resistance, hyperleptinemia and sympathetic discharge and, as any other form of dysautonomia like, Parkinson-related, synucleinopathies and multisystemic atrophy. The activity of ANS is dependent on multiple genes and has a complex inheritance pattern which is not the scope of this study [47, 48]. By any means, this protocol examines one of the specific pathophysiological processes involved in the genesis of this disease which especially affects a young population.

This normotensive effect could be explained by a phenomenon related to endothelial functioning in the reduction of PVR, mediated by NO and arachidonic acid metabolites [49, 50], which activates vasodilator mechanisms after exercise.

Upon comparing the subjects of both nutritional states, a reduction in resting BP was observed in all cases; however, this tendency is more evident in the eutrophic group versus the overweight group. This phenomenon of reduced or low responses to the exercise in the overweight group could be explained by the condition of greater sympathetic discharge of the rest of these subjects [15]. This would be associated with a greater PVR modulated by the vasoconstriction of the smooth arterial muscle and would be triggered by the state of hyperleptinemia observed in this group [15, 51], which determines physiopathological conditions that lead to hypertension [15] and could diminish the normopressive response.

Regarding the results obtained for exercise intensity, the normopressive effect generated by training at 30% 1RM was more effective in all cases, showing a greater tendency to decrease BP values at the lower intensity. This phenomenon could be due to the higher intensity of work being related to a high local metabolic demand in muscle-active areas, requiring and triggering a greater cardiovascular adrenergic discharge to supply the energetic requirements of exercise. On the other hand, some authors suggest that the lower accumulation of lactate associated with low-intensity exercise could determine significant decreases in sympathetic nervous activity due to a reduced chemoreceptor stimulus [52, 53]. This would lead to reductions in BP related to the data ob-

tained for HR, which decreased after low-intensity exercise for the eutrophic group. Despite this evidence, all training protocols decreased BP values but were not statistically significant, which could be due to the time factor. The present study period was 5 continuous days of training, applied in each modality and to each individual, but according to Millar and McGowan [46], a period of 8 weeks of training is necessary for obtaining significant results regarding the vasodilator response of the isometric exercise in the legs and forearm. Farah [23] demonstrated that the acute effect on the cardiovascular parameters of the exercise was not significant and that long-term isometric handgrip therapy generates normopressive responses with greater significance.

## CONCLUSION

This study developed an isometric exercise program consisting of handgrip and leg press exercises at different intensities for different groups of nutritional states (eutrophic versus overweight-obese), and compared these training modalities to find which has the greatest normopressive response. This study became a pilot model for the development of future studies, which should assess whether a greater number of subjects evaluated and a longer intervention time might show more conclusive results with respect to the different modalities and intensities available for the implementation of the isometric exercise as a non-pharmacological treatment of hypertension. The handgrip training turned out to be an effective training method for the management of blood pressure, with a high clinical relevance granted by its simplicity, cost-effectiveness, portability of the training device and beneficial results.

## AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

This experiment was performed at the Physiology Exercise Laboratory at the Santo Tomas University in Chile (Laboratorio de Fisiología del ejercicios de la Universidad Santo Tomás).

AE, JG, AB contributed to the conception and design of the work. IC, SF, AE, GA, MB participated in the acquisition, analysis, and interpretation of data for the work. AE, JG, GA, AB, IC, MB, SF drafted the work and critically revised it for important intellectual content.

All authors have approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. We confirm that all persons designated as authors qualify for authorship, and all those who qualify for authorship are listed.

## ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

This study was approved by the Scientific Ethics Committee, Santo Tomas University, Santiago.

## HUMAN AND ANIMAL RIGHTS

No animals were used in this research. All human procedures carried out were in accordance with the standards set forth in the Declaration of Helsinki.

**CONSENT FOR PUBLICATION**

Informed consent was signed prior to the experiment.

**AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS**

Not applicable.

**FUNDING**

None.

**CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

**ACKNOWLEDGEMENTS**

Declared none.

**REFERENCES**

- [1] Vaněčková I, Maletínská L, Behuliak M, Nagelová V, Zicha J, Kuneš J. Obesity-related hypertension: Possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol* 2014; 223(3): R63-78. <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-14-0368> PMID: 25385879
- [2] Liao CD, Tsauo JY, Hsiao DJ, Liou TH, Huang SW, Lin LF. Association of physical capacity with heart rate variability based on a short-duration measurement of resting pulse rate in older adults with obesity. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189150. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0189150> PMID: 29267296
- [3] Voulgari C, Pagoni S, Vinik A, Poirier P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism* 2013; 62(5): 609-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.005> PMID: 23084034
- [4] Martínez-Martínez E, Jurado-López R, Cervantes-Escalera P, Cachofeiro V, Miana M. Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 18(1): 3-14. <http://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2013-0060> PMID: 25389996
- [5] Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol* 2017; 8: 665. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2017.00665> PMID: 28966594
- [6] Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr* 2017; 44(3): 226-33. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182017000300226>
- [7] Díaz-Martínez X, Petermann F, Leiva AM, et al. No cumplir con las recomendaciones de actividad física se asocia a mayores niveles de obesidad, diabetes, hipertensión y síndrome metabólico en población chilena. *Rev Med Chil* 2018; 146(5): 585-95. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000500585> PMID: 30148922
- [8] Hegde SM, Solomon SD. Influence of physical activity on hypertension and cardiac structure and function 2016; 17(10): 1-13. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-015-0588-3>
- [9] Carriere C, Langevin C, Lamireau T, Maurice S, Thibault H. Dietary behaviors as associated factors for overweight and obesity in a sample of adolescents from Aquitaine, France. *J Physiol Biochem* 2013; 69(1): 111-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s13105-012-0194-7> PMID: 22773296
- [10] Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitz C. El factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutrición Hospitalaria: Organó oficial de la sociedad española de nutrición parenteral y enteral* 2012; 27(6): 1751-1757. Retrieved from <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4084259&orden=368759&info=link%5Cnhttp://dialnet.unirioja.es/servlet/extart?codigo=4084259>
- [11] Liao D, Rodríguez-Colón SM, He F, Bixler EO. Childhood obesity and autonomic dysfunction: Risk for cardiac morbidity and mortality. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014; 16(10): 342. <http://dx.doi.org/10.1007/s11936-014-0342-1> PMID: 25143120
- [12] Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res* 2012; 35(1): 4-16. <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2011.173> PMID: 22048570
- [13] Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res.* 2015; 2015: 341583. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/341583> PMID: 26064978
- [14] Costa J, Moreira A, Moreira P, Delgado L, Silva D. Effects of weight changes in the autonomic nervous system: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2019; 38(1):110-126. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.01.006> PMID: 29395374
- [15] Mark AL. Selective leptin resistance revisited. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305(6): R566-81. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00180.2013> PMID: 23883674
- [16] Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: Role of sympathetic nervous system, leptin, and melancortins. *J Biol Chem* 2010; 285(23): 17271-6. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R110.113175> PMID: 20348094
- [17] Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension. *Curr Obes Rep* 2016; 5(4): 397-404. <http://dx.doi.org/10.1007/s13679-016-0231-x> PMID: 27665107
- [18] Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity and metabolic syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23(3): 175-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s40292-016-0137-4> PMID: 26942609
- [19] Chen W, Leo S, Weng C, Yang X, Wu Y, Tang X. Mechanisms mediating renal sympathetic nerve activation in obesity-related hypertension. *Herz* 2015; 40(S2)(Suppl. 2): 190-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00059-014-4072-7> PMID: 24609799
- [20] Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: Interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015; 116(6): 991-1006. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305697> PMID: 25767285
- [21] Badrov MB, Bartol CL, DiBartolomeo MA, Millar PJ, McNeven NH, McGowan CL. Effects of isometric handgrip training dose on resting blood pressure and resistance vessel endothelial function in normotensive women. *Eur J Appl Physiol* 2013; 113(8): 2091-100. <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-013-2644-5> PMID: 23588257
- [22] Paschoal MA, Trevizan PF, Scodeler NF. Heart rate variability, blood lipids and physical capacity of obese and non-obese children. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(3): 239-46. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000900007> PMID: 19851651
- [23] Farah BQ, Germano-Soares AH, Rodrigues SLC, et al. Acute and chronic effects of isometric handgrip exercise on cardiovascular variables in hypertensive patients: A systematic review. *Sports (Basel)* 2017; 5(3): 55. <http://dx.doi.org/10.3390/sports5030055> PMID: 29910415
- [24] Farah BQ, Christofaro DGD, Cavalcante BR, et al. Cutoffs of short-term heart rate variability parameters in Brazilian adolescents male. *Pediatr Cardiol* 2018; 39(7): 1397-403. <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-018-1909-5> PMID: 29766226
- [25] Jeria C, Hernández R, Benn C. Alteración de la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST: Experiencia preliminar. *Rev Chil Cardiol* 2011; 30(2): 104-12. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602011000200003>
- [26] Indumathy J, Pal GK, Pal P, et al. Association of sympathovagal imbalance with obesity indices, and abnormal metabolic biomarkers and cardiovascular parameters. *Obes Res Clin Pract* 2015; 9(1): 55-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2014.01.007> PMID: 25660176
- [27] Espinoza-Salinas A, Zafra-Santos E, Pavez-Von Martens G, Cofré-Bolados C, Lemus-Zúñiga J, Sánchez-Aguilera P. Análisis de variabilidad del ritmo cardíaco y su relación con la sensibilidad insulínica en pacientes obesos y con sobrepeso. *Rev Med Chil* 2015; 143(9): 1129-35. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000900005> PMID: 26530195
- [28] Chintala KK, Krishna BH, N MR. Heart rate variability in overweight health care students: Correlation with visceral fat. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(1): CC06-8. <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2015/12145.5434> PMID: 25737980

- [29] Mehta RK. Impacts of obesity and stress on neuromuscular fatigue development and associated heart rate variability. *Int J Obes* 2015; 39(2): 208-13.  
<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2014.127> PMID: 25042859
- [30] Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH, *et al.* Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in young prehypertensives. *Am J Cardiol* 2013; 112(11): 1757-62.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.040> PMID: 24035167
- [31] Badrov MB, Freeman SR, Zokvic MA, Millar PJ, McGowan CL. Isometric exercise training lowers resting blood pressure and improves local brachial artery flow-mediated dilation equally in men and women. *Eur J Appl Physiol* 2016; 116(7): 1289-96.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00421-016-3366-2> PMID: 27137950
- [32] Somani YB, Baross AW, Brook RD, Milne KJ, McGowan CL, Swaine IL. Acute response to a 2-minute isometric exercise test predicts the blood pressure-lowering efficacy of isometric resistance training in young adults. *Am J Hypertens* 2018; 31(3): 362-8.  
<http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpx173> PMID: 29036548
- [33] Araújo CG, Duarte CV, Gonçalves FdeA, Medeiros HB, Lemos FA, Gouvêa AL. Hemodynamic responses to an isometric handgrip training protocol. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(5): 413-9.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000102> PMID: 22011802
- [34] Duque J, Masset D, Malchaire J. Evaluation of handgrip force from EMG measurements. *Appl Ergon* 1995; 26(1): 61-6.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0003-6870\(94\)00003-H](http://dx.doi.org/10.1016/0003-6870(94)00003-H) PMID: 15677002
- [35] Jin YZ, Yan S, Yuan WX. Effect of isometric handgrip training on resting blood pressure in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fitness* 2017; 57(1-2): 154-60. PMID: 26558836
- [36] Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(3): 327-34.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.10.030> PMID: 24582191
- [37] Carlson DJ, Inder J, Palanisamy SK, McFarlane JR, Dieberg G, Smart NA. The efficacy of isometric resistance training utilizing handgrip exercise for blood pressure management: A randomized trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(52):e5791.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000005791> PMID: 28033302
- [38] Souza LR, Vicente JB, Melo GR, *et al.* Acute hypotension after moderate-intensity handgrip exercise in hypertensive elderly people. *J Strength Cond Res* 2018; 32(10): 2971-7.  
<http://dx.doi.org/10.1519/JSC.0000000000002460> PMID: 29384998
- [39] McGowan CL, Proctor DN, Swaine I, Brook RD, Jackson EA, Levy PD. Isometric handgrip as an adjunct for blood pressure control: A primer for clinicians. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(6): 51.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11906-017-0748-8> PMID: 28528376
- [40] Lawrence MM, Cooley ID, Huet YM, Arthur ST, Howden R. Factors influencing isometric exercise training-induced reductions in resting blood pressure. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25(2): 131-42.  
<http://dx.doi.org/10.1111/sms.12225> PMID: 24750330
- [41] Millar PJ, MacDonald MJ, McCartney N. Effects of isometric handgrip protocol on blood pressure and neurocardiac modulation. *Int J Sports Med* 2011; 32(3): 174-80.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1268473> PMID: 21165806
- [42] Farah BQ, Andrade-Lima A, Germano-Soares AH, *et al.* Physical activity and heart rate variability in adolescents with abdominal obesity. *Pediatr Cardiol* 2018; 39(3): 466-72.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00246-017-1775-6> PMID: 29164276
- [43] Nascimento MA, Cyrino ES, Nakamura FY, Romanzini M, Pianca HJ, Queiróga MR. Validation of the Brzycki equation for the estimation of 1-RM in the bench press. *Rev Bras Med Esporte* 2007; 13(1): 40-2.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922007000100011>
- [44] Sokal RR, Rohlf FJ. "Introducción a la bioestadística". Barcelona, 2008; Editorial reverté.
- [45] Hernández S. Metodología de la investigación. Colombia: McGraw-Hill 2014; p. 0-132.
- [46] Millar PJ, Levy AS, McGowan CL, McCartney N, MacDonald MJ. Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients. *Scand J Med Sci Spor* 2012.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01435.x>
- [47] Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, Waclawiw MA, Casino PR, Quyyumi AA. Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. 2015; p. 2853-2859.
- [48] Wray DW, Witman MA, Ives SJ, *et al.* Progressive handgrip exercise: Evidence of nitric oxide-dependent vasodilation and blood flow regulation in humans. 2011; p. 1101-1108.  
<http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01115.2010>
- [49] Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* 2017; 122: 1-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013> PMID: 28532816
- [50] Mostoufi-moab S, Widmaier EJ, Cornett JA, Gray K, Sinoway LI, Widmaier EJ. Fore L IS Forearm training reduces the exercise pressor reflex during ischemic rhythmic handgrip. 2018; p. 277-283.
- [51] Taylor AC, McCartney N, Kamath MV, Wiley RL. Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(2): 251-6.  
<http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000048725.15026.B5> PMID: 12569213
- [52] Klein KM, Berkovic SF. Genetics of vasovagal syncope. *Auton Neurosci* 2014; 184: 60-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2014.03.008> PMID: 24794249
- [53] Norcliffe-Kaufmann L, Slangenahaupt SA, Kaufmann H. Familial dysautonomia: History, genotype, phenotype and translational research. *Prog Neurobiol* 2017; 152: 131-48.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.06.003> PMID: 27317387