

---

Nenad Crnčević<sup>1</sup>

## UČESTALOST METABOLIČKOG SINDROMA KOD GOJAZNIH UČESNIKA PROGRAMA ČIGOTA

**Sažetak:** Kombinacija različitih metaboličkih poremećaja i njihovo učestalo pojavljivanje u populaciji poznato je pod nazivom metabolički sindrom. Poseban opštezdavstveni značaj ima činjenica da njegova ne mala učestalost u opštoj populaciji donosi dvostruko veći rizik za kardiovaskulne bolesti i petostruko veći rizik za razvoj diabetes mellitusa. Jedna od najčešće korišćenih definicija IDF navodi prisustvo 3 od 5 kriterijuma za dijagnozu metaboličkog sindroma. Patofiziologu osnovu za nastanak ovog sindroma čine gojaznost i insulinska rezistenca, podstičući stanje hronične inflamacije blagog stepena indukuju niz kliničkih endkrioloških i laboratoriskih abnormalnosti. U radu je prikazana učestalost metaboličkog sindroma u gojaznoj populaciji učesnika zdravstveno preventivnog programa Čigota u okviru Specijalne bolnice Čigota na Zlatiboru. Dokazali smo visoku učestalost i značaj gojaznosti u razvoju metaboličkog sindroma. Učestalost je visoka i iznosi 72%. Takođe je značajno veća učestalost kod muškog pola (30 od 34 ispitanika).

**Ključne reči:** metabolički sindrom, gojaznost, kardiovaskularni rizik.

### *Uvod*

#### ***METABOLIČKI SINDROM KROZ VREMENSKU DISTANCU I DANAŠNJE KONTROVERZE***

Kombinacija različitih metaboličkih poremećaja i učestalost zajedničkog pojavljivanja kod osoba i u opštoj populaciji je značajan razlog nastanka entiteta koji se danas naziva METABOLIČKI SINDROM. Činjenica da prisutnost Metaboličkog sindroma povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti najmanje dvostruko, a za nastanak diabetes mellitusa gotovo petostruko, nekoliko decenija privlači pažnju nauke i različitih studija.

---

<sup>1</sup> Specijalna bolnica Čigota, Zlatibor, cigota@neobee.net

Jedan od prvih opisa Kylina iz 1920. god, koji je tada grupisao hipertenziju, hiperglikemiju i giht kao skup metaboličkih poremećaja (1). Dve decenije kasnije, Vague navodi da je nakupljanje masnog tkiva u gornjem delu tela, definisan kao andoridni tip gojaznosti, povezan sa određenim metaboličkim abnormalnostima (2). Ovakav vid poremećaja često se viđa u sklopu sa dijabetesom i drugim kardiovaskularnim oboljenjima. CAMUS je praktično među prvima uveo naziv metabolički (tri) sindrom da bi opisao povezanost češćeg obolevanja od kardiovaskularnih bolesti, a povezano sa dijabetesom, hiperlipidemijom i gihtom (3). Dve godine kasnije, Haller je pokušao da proširi entitet uvodeći u metabolički sindrom gojaznosti hiperlipoproteinemiju, dijabetes tip II, giht i hipertenziju (4). Prekretnicu čini predavanje Geralda Reavena 1988. god. koji uvodi termin *Syndrom x* i time zaokuplja pažnju stručne javnosti do danas. Sindrom čine: hipertenzija, dijabetes mel. tip II, dislipidemija i insulinska rezistenca (5). Interesantno je da gojaznost nije uključena u grupu metaboličkih poremećaja koji čine ovaj sindrom. Kaplan je prevodi u termin „kvartet smrti“, dok drugi potenciraju akcenat na insulinskoj rezistenci, kao De Fronzo i Ferrannini. Do današnjeg dana se praktično i dalje traga za pogodnim terminom, kao i patofiziološkim „mehanizmima“ koji povezuju ove poremećaje. Činjenica je da se metabolički sindrom i dalje ne klasifikuje kao definisan entitet oboljenja i još uvek postoje kontroverze oko patofiziološke osnove njenog nastanka.

### ***Pregled aktuelne definicije metaboličkog sindroma prema IDF i njen značaj***

Postojeće definicije (WHO, EGIR I NCEP-ATP-III) neizbežno su dovele do određene konfuzije u mnogim studijama i kliničkoj primeni zbog svoje delimične različitosti. Zato je postojala snažna potreba za novom definicijom koja će najrealnije odlikovati patogenezu metaboličkog sindroma, biti jednostavna za kliničku upotrebu i imati dobre prediktivne vrednosti za kardiovaskularne bolesti i dijabetes.

Maja 2004. IDF (International Diabetes Federation) ekspertska grupa donela je novu definiciju metaboličkog sindroma koja se i danas koristi (tabela 2) (12). Pregledom dosadašnje baze podataka i aktuelne epidemije gojaznosti, svuda u svetu s pravom u fokus metaboličkog sindroma postavljena je abdominalna gojaznost kao centralna komponenta. Precizni kriterijum IDF o dijagnozi metaboličkog sindroma podrazumeva: verifikovanje abdominalne gojaznosti preko obima struka koja je različita u različitim etničkim grupama (Evropa >94/>80 cm, Severna Amerika >102/>88 cm, Azija >90/>80 cm, Kina >90/>80 cm, Japan >85/>90, Južna i Centralna Amerika koriste standarde Azije, a Istočni Mediteran, Afrika i Bliski istok koriste evropske standarde. I još dva od četiri kriterijuma i to: 1) vrednost triglicerida >1,7 ili terapija dislipidemije; 2) vrednost HDL <1,09/1,29, 3) krvni pritisak >130 sistol i > 85 mmhg dijastolni; 4) vrednosti glukoze našte >5,6 mmol/L, ili prethodna dijagnoza i terapija diabetes mellitusa tip II.

Tabela.1.

INTERNACIONALNO UDRUŽENJE ZA DIJABETES (2004)  
DEFINICIJE METABOLIČKOG SINDROMA

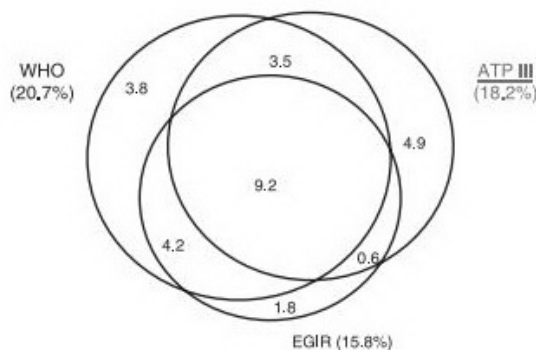
Centralna gojaznost	Obim struka prema etničkoj pripadnosti
Povišeni trigliceridi	≥ 1,7 mmol/l ili pod terapijom
Smanjeni HDL kolesterol	< 1,03 mmol/l za muškarce < 1,29 mmol/l za žene ili specifična terapija
Povišen krvni pritisak	- sistolni ≥ 130 mmHg - dijastolni ≥ 85 mmHg
Glukoza našte	≥ 5,6 mmol/l ili prethodni dijabetes melitus

Klinički ishod metaboličkog sindroma je važan jer je primećeno da skup ovih komponenti povećava rizik od razvoja koronarne bolesti, kao i dijabetesa (13), i stoga je značajan zdravstveno socialni problem. Veliki broj studija izveštava o ovom značaju kao DECODE studija (15), Kuopio Finska studija (Lakka HM et al. 2002), ARIC stud. (McNeil AM et al. 2005). Sličan nalaz dale su i kliničke studije WOSCOP i VA-HIT STUD.

### *Prevalencija metaboličkog sindroma i faktori rizika za njen razvoj*

Prevalenciju metaboličkog sindroma nije jednostavno utvrditi upravo zbog postojanja različitih definicija. Na prevalenciju takođe utiče najviše etnička populacija, godine života, što je i dokumentovano u velikoj Australian Diab. Study (14). Slika 1.

Slika 1.



### *Učestalost metaboličkog sindroma prema različitim definicijama u populaciji Australije*

Ono što je jasan trend u većini studija jeste da se prevalenca metaboličkog sindroma povećava u celom svetu.

Prevalencija metaboličkog sindroma kod muškaraca i žena koji nemaju diabetes mellitus u odnosu na broj komponenti (dislipidemija, gojaznost hipertenzija, intolerancija glukoze) u Evropi (15).

>2 komponente	muškarci 35,3%	žene 29,9%
>3 komponente	muškarci 12,4	žene 10,7
Hiperinsulinemija plus 2 komp.	muškarci 15,7%	žene 14,2%
Hiperinsulinemija plus 3 komp.	muškarci 7,7%	žene 6,3%

Učestalost metaboličkog sindroma prema različitim definicijama i godinama starosti:

Studija rađena na stanovništvu Australije: stariji od 30. god. prema WHO def. muškarci 25,2%, žene 16,7%; EGIR. def. – stariji od 24 god. muškarci 18,6%, žene – 13,3%; NCEP-ATP-III def. stariji od 24 god. muškarci 19,5%, žene 17,2%.

Studija rađena na stanovništvu Francuske: (16, 17) starosti 30–64 god. WHO def. muškarci 23%, žene – 12% ; EGIR def. starosti 30–65 god. muškarci 16,4%, žene 10%; NCEP-ATP-III starosti 30–64 god. prema WHO def. muškarci 10%, žene 7%.

Studija rađena na stanovništvu Mauriciusa: (18) starosti <24 god. Prema WHO def. muškarci 20,9%, žene 17,6%; EGIR def. muškarci 9%, žene 11,2%; NCEP def. muš. 10,6, žene 14,7.

Takođe, shodno podacima NHANES (National Health and Examination Survey) u populaciji Sjedinjenih Američkih Država učestalost metaboličkog sindroma je zavisna od godina. Starosti do 40 god. prevalencija je kod muškaraca 20%, žena 16%. Od 40 do 60 god. starosti kod muškaraca 41%, žena 37% i kod starijih od 60 god. prevalenca je preko 50% za oba pola (19).

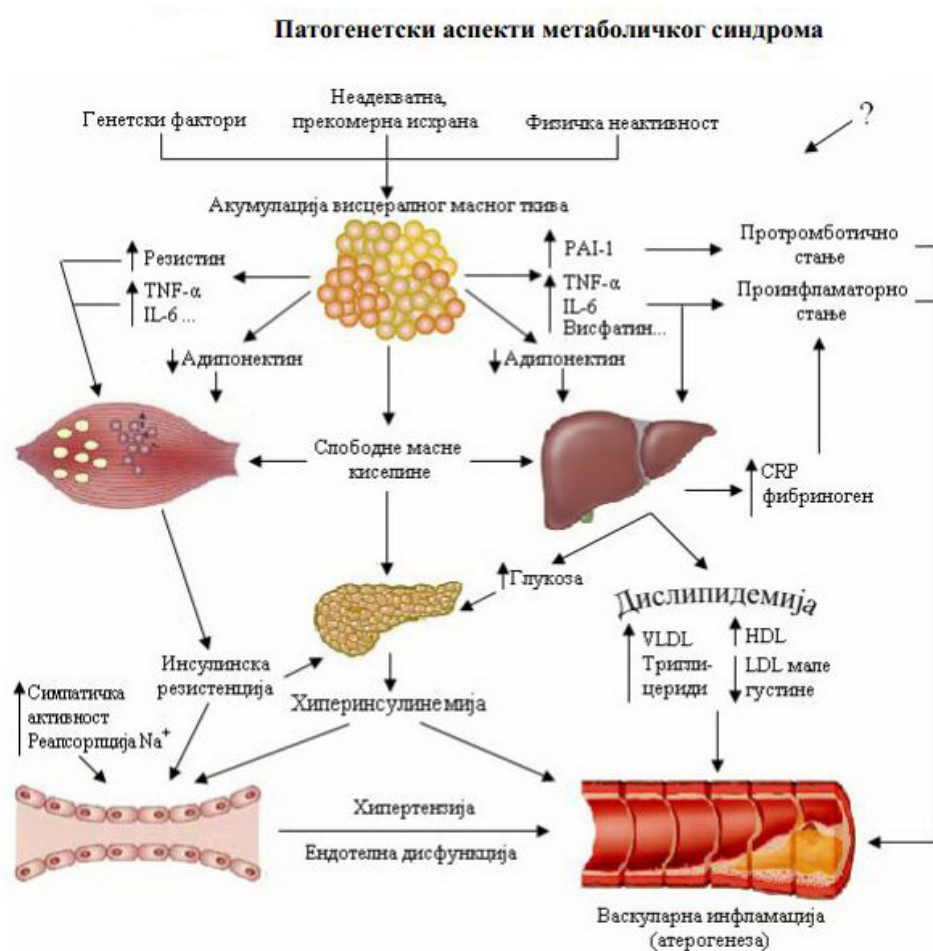
Utvrđeno je da su pacijenti sa prisutnim metaboličkim sindromom izloženi trostruko većem riziku za razvoj kardiovaskularnih oboljenja (20) i gotovo petostrukom riziku za razvoj dijabetesa (21), što ovom entitetu daje posebnu važnost.

Kao najznačajniji faktori rizika za razvoj metaboličkog sindroma označeni su gojaznost i prisustvo insulinske rezistencije, kao i godine života.

### **Patogeneza metaboličkog sindroma**

Uprkos velikim naporima, još uvek nije razjašnjena patofiziologija nastanka metaboličkog sindroma i još uvek svi detalji nisu rasvetljeni. Većina studija se slaže da je prisustvo dve komponente i to abdominalne gojaznosti i insulinske rezistencije od izuzetne važnosti za razvoj metaboličkog sindroma. Slika 2.

Slika 2.



Drugi faktori takođe imaju ulogu u razvoju sindroma: genetska osnova, nivo fizičke aktivnosti, godine života, proinflammatorno stanje, hormonska disregulacija, kao i etnička pripadnost (22, 23).

### CILJEVI RADA

1. Utvrditi učestalost metaboličkog sindroma kod gojaznih osoba;
2. Utvrditi faktore koji su povezani sa prisustvom metaboličkog sindroma.

## **MATERIJAL I METODE**

Naša studija je obuhvatila 95 gojaznih osoba koji su bili učesnici programa „Čigota“ u okviru Specijalne bolnice „Čigota“. Svim učesnicima urađeni su: antropometrijska merenja, biohemijske analize i test opterećenja u periodu od marta 2014. do maja 2015. god. Ovo istraživanje koncipirano je kao klinička prospektivna studija preseka.

Učesnicima programa Čigota uzeti su sledeći podaci:

1. opšti lični podaci (ime, prezime, pol, godina rođenja, zanimanje, kontakt telefon);
2. podaci iz lične anamneze (prethodne bolesti i stanja);
3. podaci o uzimanju određenih lekova.

## **METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA**

Učesnicima programa urađena su:

- 1) Antropometrijska merenja (visina, telesna težina i određivanje BMI, obim struka)  
– određivanje telesne težine je vršeno na specijalnom mernom instrumentu IN BODY 230, koji radi na principu električne bioimpedance.  
Obim struka je vršen fleksibilnim metrom u srednjoj liniji između najniže tačke donje ivice rebra i najviše tačke bedrenog dela ilijačne kosti.
- 2) Merenje krvnog pritiska auskultatornom metodom na aparatu Riester.
- 3) Biohemijske analize su rađene na biohemijskom analizatoru tipa ILAB 300 plus. Analize koje su rađene: kompletna krvna slika sa leukocitnom formulom, sedimentacija eritrocita, glukoza, holesterol, trigliceridi, HDL, LDL, urea, kreatinin.

### **Statističke metode obrade podataka u toku istraživanja**

Prikupljeni podaci su adekvatno kompjuterski evidentirani i sačuvani u bazi podataka. Obradeni su metodom deskriptivne statistike uz korišćenje mera centralne tendencije i standardne devijacije za kontinuirane varijable i relativne frekvence za kategorične varijable. Za kontinuirane varijable značajnost razlike u slučajevima normalne raspodele određivana je parametrijskim Studentovim T-testom, a u slučajevima nepravilne distribucije podataka neparametrijskim Mann-Withney testom. Za kategorične varijable u proceni značajnosti razlike korišćen je Person-ov  $\chi^2$  test. Razlika u upoređivanim podacima smatrala se statistički značajnom ako je verovatnoća nulte hipoteze bila manja od 5% ( $p < 0,05$ ). Nivo verovatnoće sigurnosti od 99% određivao je

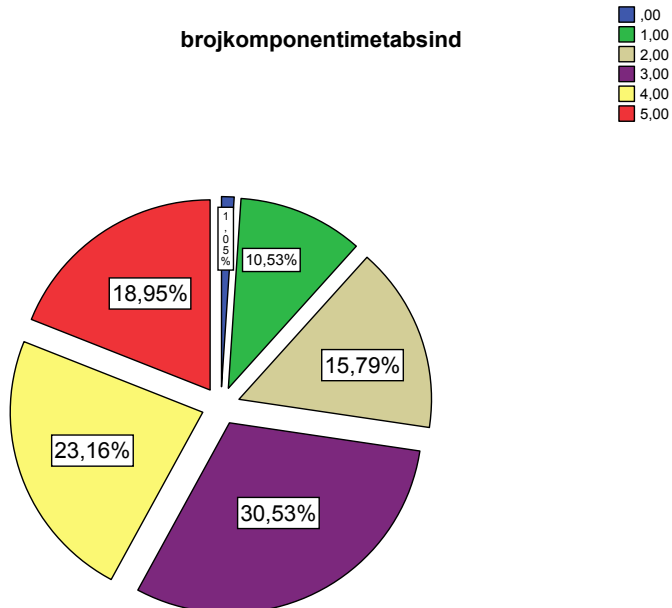
stepen visoke značajnosti statističkog zaključka ( $p < 0,01$ ). Baza podataka i statistička obrada rađeni su u odgovarajućem softverskom programu SPSS-17.

## REZULTATI STUDIJE

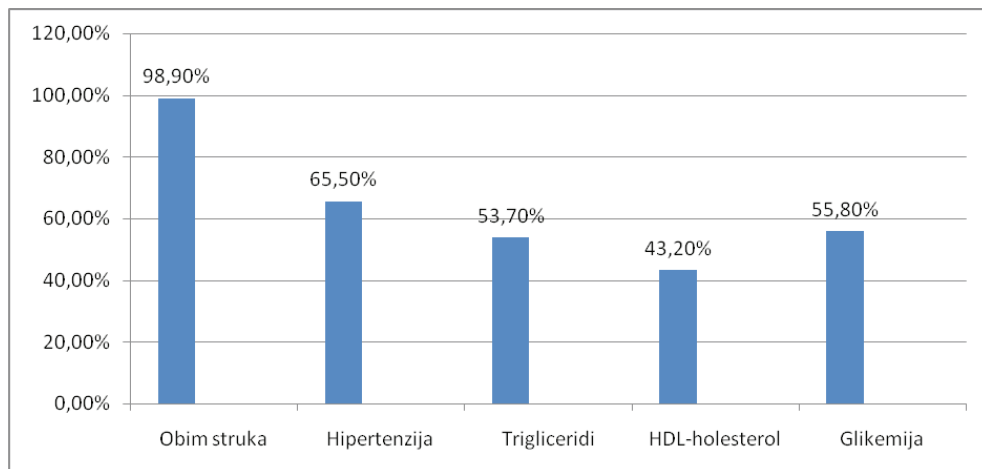
Naša studija je obuhvatila 95 gojaznih bolesnika, prosečne starosti  $49.7 \pm 13.7$  godina, od čega je 61 ispitanik bio ženskog pola (64.2%). Prosečna vrednost indeksa telesne mase u ispitivanoj populaciji bio je  $32.7 \pm 5.7 \text{ kg/m}^2$ . Od ukupnog broja ispitanika uključenih u studiju njih 21 je imalo ranije dijagnostikovan dijabetes.

Od ispitivanih bolesnika njih 69 (72.6%) je imalo metabolički sindrom (najmanje prisutna 3 od 5 faktora rizika iz IDF definicije metaboličkog sindroma). Distribucija broja faktora rizika za metabolički sindrom prikazana je u grafikonu br. 1. Najveći broj bolesnika sa metaboličkim sindromom imalo je prisutno 3 faktora rizika, dok je najmanji broj ispitanika imao svih 5 komponenti metaboličkog sindroma.

Grafikon 1. Broj komponenti metaboličkog sindroma



Distribucija pojedinačnih faktora rizika za metabolički sindrom prikazana je na grafikonu 2.



Grafikon 2. Distribucija pojedinačnih faktora rizika za metabolički sindrom

Osnovne karakteristike bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma prikazane su u tabeli 2.

**Tabela 1. Osnovne karakteristike gojaznih bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma**

Varijabla	Bolesnici sa metaboličkim sindromom (n=69)	Bolesnici bez metaboličkog sindroma (n=26)	P vrednost
Starost (godine)	52.1 ± 1.4	40.8 ± 3.1	0.002
Obim struka (cm)	113 ± 14	99 ± 12	0.0001
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	34.38 ± 0.66	31.94 ± 1.11	0.037
Sistolni TA (mmHg)	136 ± 1.94	115 ± 2	<0.001
Dijastolni TA (mmHg)	89.6 ± 1.3	80.3 ± 1.49	<0.001

Bolesnici sa metaboličkim sindromom su bili stariji, imali su više vrednosti obima struka, kao i više vrednosti indeksa telesne mase (Tabela 2). Učestalost metaboličkog sindroma bila je značajno veća kod muškaraca 30/34 nego kod žena 39/61 p = 0.015.



U grupi bolesnika sa metaboličkim sindromom bilo je znatno više onih sa već lečenom hipertenzijom, 57 od 69 ispitanika (83%), u odnosu na grupu bez metaboličkog sindroma, 5 od 26 ispitanika (19%) (Hi-kvadrat 33.459,  $p=0.0001$ ). Takođe, bolesnici sa metaboličkim sindromom imali su znatno više vrednosti sistolnog i dijasistolnog pritiska u miru (Tabela 2.) Učestalost prethodno dijagnostikovanog dijabetesa bila je 30% kod bolesnika sa metaboličkim sindromom dok niko od ispitanika bez metaboličkog sindroma nije imao prethodno dijagnostikovan dijabetes ( $p=0.01$ ).

Što se tiče posmatranih laboratorijskih parametara, bolesnici sa metaboličkim sindromom imali su statistički značajno više vrednosti glikemije našte ( $6.6 \pm 2.0$  mmol/L vs.  $5.1 \pm 0.5$  mmol/L;  $p < 0.0001$ ), triglicerida ( $2.6 \pm 1.4$  mmol/L vs.  $1.2 \pm 0.4$  mmol/L;  $p < 0.0001$ ). Bolesnici sa metaboličkim sindromom imali su značajno više vrednosti ukupnog holesterola ( $6.5 \pm 1.4$  mmol/L vs.  $5.7 \pm 1.2$  mmol/L;  $p < 0.01$ ), LDL-holesterola ( $4.3 \pm 1.3$  mmol/L vs.  $3.7 \pm 1.0$  mmol/L;  $p < 0.01$ ), kao i niže vrednosti HDL-holesterola ( $1.2 \pm 0.5$  mmol/L vs.  $1.4 \pm 0.3$  mmol/L;  $p < 0.011$ ).

## **DISKUSIJA**

Metabolički sindrom kao klinički entitet čini skup metaboličkih poremećaja koji zajedno grade povećani rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i diabetes mellitusa. Smatra se da je taj rizik za kardiovaskularne događaje povećan tri puta (20), a za nastanak diabetes mellitusa čak 5 puta (21), što najviše i privlači pažnju velikog broja studija, zdravstvene struke i opštejavnog zdravstvenog značaja. I dalje se smatra da u patofiziološkoj osnovi ovog sindroma leži kombinacija visceralne ili abdominalne gojaznosti i insulinske rezistencije. Klinički značaj metaboličkog sindroma proizlazi iz njegove velike učestalosti u opštoj populaciji. Istraživanje koje je vršeno u okviru DECODE studije, kod nedijabetičnih muškaraca i žena, iznosila je 15% (15). Prema podacima NHANES studije za područje Sjedinjenih Američkih Država učestalost prelazi 50% u populaciji starijih od 60 god. (19). U svetlu činjenice da je na sceni pandemija gojaznosti, koja je glavni promotor metaboličkog sindroma, celokupna situacija je složenija jer se širom sveta prevalenca metaboličkog sindroma uvećava iz godine u godinu.

U naše istraživanje ukupno je uključeno 95 gojaznih osoba. Procenat osoba sa metaboličkim sindromom značajno je veći u odnosu na podatke iz drugih studija, a najvažniji razlog za to je da je u istraživanje uključena preselktirana populacija gojaznih osoba koje su upućene na lečenje u okviru specijalizovanih programa bolnice „Čigota“. Imajući u vidu da upravo abdominalna gojaznost, koja može biti uzročno povezana sa hipertenzijom, dislipidemijom, ima centralnu ulogu u nastanku metaboličkog sindroma, zato je u našoj populaciji gojaznih osoba visoka prevalenca metaboličkog sindroma. Činjenica da gojazni bolesnici sa metaboličkim sindromom u našoj studiji imaju značajno viši BMI od gojaznih

bolesnika bez metaboličkog sindroma, dodatno potvrđuje povezanost između gojaznosti i metaboličkog sindroma i u grupi gojaznih bolesnika. Drugim rečima, i u grupi gojaznih bolesnika sa povećanjem stepena gojaznosti raste učestalost metaboličkog sindroma.

Dobro je poznato da se prevalenca metaboličkog sindroma povećava sa godinama i to je dokumentovano u većini studija. Razzouk L. et al. navode značajnu povezanost učestalosti metaboličkog sindroma sa godinama, polom i etničkom pripadnošću. Učestalost raste sa porastom godina života i to značajno kod muškaraca nakon 6. dekade, a kod žena nakon 7. dekade. Patofiziološki mehanizam za ovakav trend objašnjen je izraženom akumulacijom faktora rizika koja raste sa godinama života (110). Interesantno je da naša populacija predstavlja relativno mlade osobe, prosečne starosti  $49.7 \pm 13,7$  god, kod kojih postoji velika učestalost metaboličkog sindroma u celini. Povezanost starenja i metaboličkog sindroma u našoj studiji ogleda se i u činjenici da su bolesnici bez metaboličkog sindroma, uključeni u naše istraživanje bili u proseku 12 godina mlađi od bolesnika sa metaboličkim sindromom, što odgovara rezultatima skorašnjih istraživanja.

Od ukupnog broja učesnika većinu čine osobe ženskog pola (64,2%). Interesantno je da je učestalost metaboličkog sindroma značajno veća kod muškaraca.

Učestalost metaboličkog sindroma u odnosu na pol je prisutna i zavisi od: kriterijuma koji se koriste za definisanje metaboličkog sindroma, genetske varijabilnosti, dijete, nivoa fizičke aktivnosti i uhranjenosti. Prateći rezultate jedne od najobimnijih studija Mozumdar A. et al., u NHANES studiji od 1999. do 2006, našli su da je učestalost metaboličkog sindroma u odnosu na pol uopšte približno slična i iznosi 34%. Ako se gleda učestalost metaboličkog sindroma po polu u različitim starosnim kategorijama u grupi bolesnika starosti 20–39 god. – procenat metaboličkog sindroma kod muškaraca je 20%, a kod osoba ženskog pola 18%. Sa starenjem povećava se učestalost metaboličkog sindroma kod oba pola, tako da je u grupi bolesnika starosti 40–59 god. učestalost metaboličkog sindroma kod muškaraca 41%, a kod žena 38%, dok u starosnoj grupi preko 60 godina učestalost kod muškaraca je 50%, a žena 56% (111). Sa starenjem se povećava broj žena sa metaboličkim sindromom. U odnosu na podatke iz NHANES III studije došlo je do značajnog povećanja učestalosti metaboličkog sindroma osobito kod mlađih žena, a jasan je trend povećanja učestalosti metaboličkog sindroma kod osoba ženskog pola sa godinama. Smatra se da na ovakve rezultate najviše utiče prisutnost gojaznosti, koja je zastupljenija kod ženskog pola i povećava se sa starenjem, tako da je 46–58% žena, odnosno 30–41% muškaraca sa metaboličkim sindromom gojazno (111). Faktori koji doprinose polnoj razlici u učestalosti metaboličkog sindroma su: indeks glikemije i glikoregulacija, distribucija masnog tkiva i faktori koji utiču na to, veličina i funkcionalna aktivnost adipocita kod muškaraca i žena. Značajnu ulogu ima i hormonska regulacija telesne težine, koja je važna kod žena u menopauzi, kada značajno pada nivo estrogena (102).

U našoj studiji je nađeno da 69 (72,6%) osoba ima metabolički sindrom. Najveći broj onih koji imaju metabolički sindrom imalo je prisutne 3 komponente (30,53%), a najmanji broj je imao prisutnih svih 5 komponenti metaboličkog sindroma (18,95%).

Distribucija pojedinačnih komponenti metaboličkog sindroma u odnosu na ukupan broj ispitanika pokazuje da je najčešće zastupljena gojaznost merena obimom struka i BMI i to u 98,9% ispitanika. Ovakav nalaz se objašnjava načinom selekcije bolesnika, kako je ranije već objašnjeno. Prosečna vrednost indeksa telesne mase u ispitivanoj populaciji je bila  $32,7 \pm 5,78 \text{ kg/m}^2$ . Hipertenzija je prisutna u 65,50% ispitanika. U grupi ispitanika sa metaboličkim sindromom sa dijagnostikovanom i lečenom hipertenzijom bilo je 57 od 69 osoba (83%) u odnosu na grupu bez metaboličkog sindroma, gde je svega 5 od 26 ispitanika imalo lečenu i dijagnostikovanu hipertenziju prethodno 19% ( $p < 0,0001$ ). Povišena glikemija je bila prisutna kod više od polovine ispitanika, pri čemu je prethodno dijagnostikovani dijabetes nađen u 30% osoba sa metaboličkim sindromom, dok u grupi bez metaboličkog sindroma nije bilo prethodno dijagnostikovani dijabetesa. Kao što je očekivano, bolesnici sa metaboličkim sindromom imaju više vrednosti triglicerida i niže vrednosti HDL holesterola.

Gojaznost je u našoj populaciji visoko zastupljena. Ujedno, to je i jedan od najznačajnijih komponenti metaboličkog sindroma, čijom se stalno rastućom učestalošću objašnjava i sve veća prevalenca metaboličkog sindroma. Sa druge strane, gojaznost je dobro povezana sa dislipidemijom, hipertenzijom i hiperglikemijom. U našem radu kao mere gojaznosti korišćene su: BMI kao mera opšte gojaznosti i obim struka kao mera abdominalne gojaznosti. Opisano je da povećanje obima struka za 1 cm dovodi do povećanja kardiovaskularnog rizika za 2% (24). Novije studije predlažu određivanje obima struka kao parametra koji je bolji prediktor kardiovaskularnog rizika nego što je to BMI (25, 26). Prisustvo gojaznosti određuje i prognozu metaboličkog sindroma. Naime, gojaznost promovira proinflamatorno stanje organizma, sa jedne strane, a sa druge, dovodi do insulinske rezistencije, koji sa svoje strane negativno utiče na prognozu bolesnika sa metaboličkim sindromom. Adipozno tkivo je izvor inflamatornih i drugih citokina kao TNF-alfa, IL-6, rezistin, visfatin. Sa druge strane, nivo adiponektina, koji ima antiinflamatornu ulogu, snižen je kod gojaznih osoba (100). Takođe, gojaznost potencira hiperkoagulabilno i protrombotičko stanje (povećava PAI-1) te ubrzava proces ateroskleroze i igra ulogu u češćem nastanku akutnih koronarnih događaja (42).

Specifično za metabolički sindrom je aterogena dislipidemija sa povišenim vrednostima triglicerida i sniženim HDL holesterolom, koji se smatra snažnijim kardiovaskularnim rizikom nego povišeni LDL holesterol (101).

Insulinska rezistenca, kao druga važna patofiziološka osnova metaboličkog sindroma, usko je povezana sa gojaznošću, hiperglikemijom i aterogenom dislipidemijom.

Povećano lučenje insulina zbog oštećene periferne iskoristljivosti glukoze dovodi do povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog sistema, povećane reapsorpcije soli na nivou bubrega, kao i poremećaja u lučenju NO (azotoksid) kao najznačajnije vazodilatatorne supstance. Na taj način insulinska rezistencija doprinosi endotelnoj disfunkciji i to je praktično baza za prisustvo inflamatornog stanja slabijeg intenziteta, koje dovodi do ubrzane ateroskleroze i koronarne bolesti. Navedeno povećanje simpatičke aktivnosti i povećana tubulska resorpcija soli u bubrezima promovišu hipertenziju.

U našem radu, poredeći osnovne karakteristike gojaznih osoba sa i bez metaboličkog sindroma, očekivano je pokazana statistički značajna razlika između ove dve grupe u odnosu na pol, godine, obim struka, BMI, sistolni i dijastolni TA u miru. Takođe, očekivano u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom statistički značajno u odnosu na kontrolnu grupu su bile više vrednosti glikemije, ukupnog holesterola, triglicerida i niže vrednosti HDL holesterola.

U istraživanju Isomaa i saradnika u okviru Botnija studije na 4.483 učesnika, učestalost gojaznosti je bila visoka u svim grupama koje su bile formulisane u odnosu na godine starosti, i prema poremećaju metabolizma glukoze. Procenat gojaznih osoba posebno je bio visok u muškaraca starije životne dobi (preko 50 god. života) sa intolerancijom glukoze do 76%, a 92% muškaraca bilo je gojazno sa već prisutnim dijabetesom. Jasno se videla povećana prevalenca metaboličkog sindroma sa povećanjem godina starosti (20).

## **ZAKLJUČCI**

1. Utvrdili smo da je učestalost metaboličkog sindroma visoka kod gojaznih osoba i da je veća kod osoba muškog pola.
2. U ispitivanoj populaciji kod osoba sa metaboličkim sindromom najčešće su prisutne tri komponente metaboličkog sindroma. Pojedinačno najzastupljenija je gojaznost, zatim hipertenzija i poremećena glikoregulacija, dok su dislipidemije (povišen nivo triglicerida i snižen nivo HDL holesterola) najmanje prisutne od svih komponenti metaboličkog sindroma.

## **LITERATURA**

1. Kylin E. Studien ueber Das Hypertonie-Hyperglykämie Hyperurikämie miesyndrom. Zentralblatt Fuer Innere Medizin.1923;44:105–127(In German).
2. Vaque J –Sexual differentiation.A. determionat of the forms of obesity .1947;Obesiti Res 1996: 4(2); 201-3.
3. Camus J.P Gout, diabetes,hyperlipemia:a metabolic trisynndrome, Rev, Rheum.Mal, osteoartic. 1966;33;1:10-4.

4. Haller H., Hanefeld M., Naumann HJ, Kunze D, Wehner J: Statistical studies on the pathogenesis of the fatty liver in diabetes, *Gesunde Inn. Med.* 1967.;22;(2) 41-8.
5. Reaven G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes Care* 1991; 14 (3);173-94.
6. Alberti K. G; Zimmet P. Z. Definition diagnosis, and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Care* 1998; 15; 539-553.
7. Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive Summary of the Third Report of the National cholesterol, Educational Program. *JAMA* 2001;285 (19); 2486-97.
8. Balkau B. Charles MA, Comment on the provisional report from the WHO consultation European Group of the Study of Insulin Resistance(EGIR). *Diabetes Med.* 1999 ;16;442-443.
9. Einhorn D., Reaven G. M. Cobin R H: American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome, *Endocrin. Pract.* 2002; 9;236-252.
10. Hunt K.J. Resendez RG., Williams K et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organisation metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in San Antonio Study *Circulation* 2004 ; 110 ;1251-1257.
11. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K., et al. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes ; the San Antonio Heart Study, *Diabetes Care* 2003;26; 3153-3159.
12. Alberti K G. Zimmet P. Shaw J, Metabolic Syndrome –a new world- wide definition, A Consensus Statement from the International Diabetes Federation *Diabetes Care* 2006 ;23; 469-480.
13. Sattar N , Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study, *Circulation* 2003; 108 ;414-419.
14. Dunstan D W, Zimmet PZ., Welborn TA. et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance :The Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study, *Diabetes Care* 2002;25, 829-834.
15. Hu G. Qiao Q. Tuomilehto J et al. for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women, *Arch Intern Med.* 2004;164;1066-1076.
16. Balkau B. And Charles MA, Drivisholm T et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome-*Diabetes Metabolis*, 2002;28; 364- 376.
17. Safar M., Lange C. Balkau B et al. The incidence and persistence of the NCEP metabolic syndrome , the French D.E.S.I.R Study- *Diabet. metabol* 2003 ;29 526- 532.
18. Cameron A J Shaw JE., Zimmet PZ. et al- Comparison of WHO and NCEP metabolic syndrome definition over 5 years in Mauritius. *Diabetologia* 2003 ;46 ; A 3068.

19. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age over by sex, age, race, and ethnicity and body mass index United State 2003-2006 National Health Statement Report 2009; 13 ;1-7.
20. Isoma B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome *Diabetes Care* 2001 ;24 ; 683-689.
21. Stern M P ,Williams K . Gonzales-Willaplano, Hunth K J Haftner S M. Does the metaabolic syndrome at risk of type 2 diabetes mellitus and/or cardiovascular disease *Diabetes Care* 2004 ;27 ; 2676-2681.
22. Saad M F, Lillioja S, Nyomba BL. et al- Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance.-*N England J. Med.* 1991 ;324 ; 733-739.
23. Anderson PJ, Critchley JAJH, Chan JCN. et al,-Factor analysis of the metabolic syndrome :obesity vs insulin resistance as the central abnormality, *Int, J Obesity* 2001; 25 ; 1782.
24. De Koning L, Mercharf AT, Poque J et al. Waist circumference and waist to hip ratio as predictor of cardiovascular events. *Eur. Heart. J.* 2007 ;28(7) 850-856.
25. Ohlson L.O, Larsson B, Svardsudd K et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus.- *Diabetes* 1985;34;1055-1058.
26. Rexrode K. M, Carey VJ, Hennekens CH. et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women *JAMA* 1998 ; 280 ;21; 1843-1848 .
27. Visscher T LC, Seidell JC-The public health impact of obesity. *Annu. Rev. Public Health.* 2001 ; 22; 355-357.
28. Flegal K.M, Carroll MD, Ogden CL et al. Prevalence and trends in obesity among US 1999-2000- *JAMA* 2002 ; 288; 1723-1727.
29. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra Abdominal Fat is a Major Determinant of the National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III. Criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004 ; 53 ; 2088-2094.
30. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S et al-Adiponectin in metabolic syndrome- Atherosclerosis thrombos. *Vascular Biol.* 2004 ; 24;29.
31. Caballero A E.-Endothelial dysfunction, inflammation and insulin resistance, *Curn Diabet, Report* 2004 ;4; 237-246.
32. Rique J B, Assendelft WJJ, Dekker JM, et al. Insulin and Risk cardiovascular disease-A meta -analysis. *Circulation* 1998; 97; 996-1001.
33. Bonora E, Kiechl S, Willeit J . et al. Prevalence in insulin resistance in metabolic disorders: the bruneck Study. *Diabetes* 1998 ;47; 1643-1649.
34. Nesto R W. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease *Rev Cardiovasc, Med.* 2003 4; 811-818.
35. Grundy SM, Hansen B, Smith SC. et al. AHA/NLHBI/ADA Conference Proceedings- Clinical management of metabolic syndrome. *Circulation* 2004;109 ;551-556.
36. Graham I, Afar D, Borch-Jensen K. Et al.. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice executive summary *Eu. Heart . J.* 2007 ;28(19); 2375-2414.
37. Alipour A, Van Oostrom AJ, Izraeljan A et al. Leukocyte activation by triglyceride rich lipoproteins -Atherosclerosis Thrombosis. *Vasc. Biol.* 2008;28(4),792-797.



38. Wang L, Gill R., Pedersen T L et al. Triglyceride rich lipoprotein, lipolysis releases neutral and oxidised FFA s that induced endothelial cell inflammation. *J Lipid Res.* 2009 ; 50(2) 204-2013.
39. Sarwar N , Sandhu M S Ricketts S L . Triglyceride mediated pathways and cloronary disease ; collaboratione analysis of 101 study *Lancet* 2010; 375(9726)1634-1639.
40. Conney MT ,Dudina A, De Bacquer D et al. HDL cholesterol protect against cardiovascular disease in both genders at all ages at all levels of risk, *Atherosclerosis J* 2009; 206(2); 611-616.
41. Reiner Z.Muacevic-Katanec S, HDL holesrterol-vazan cimbenik rizika za kardivaskularne srcane bolesti.Lijec. *Vjesnik* 2011 ;133(3-4)111-116.
42. Rye Ka, Bursill CA, Lambert G et al. The metabolism and antiatherogenic properties of HDL *J.Lipid Res.* 2009; supl.S 195-200.
43. Ferannini E., Buzzigoli G. Bonadonna R et al. Insulin reziaatance in essential hypertension *N. Englan J.of Med.*1987 ;17; 350-357.
44. Steinberg H O .Brechtel G. Johnson A.et al. Insulin mediated sceletal muscle vasodilatation in NO, dependent a novel action of insulin to incrise nutric oxide release *J.Clin Invest*, 1994; 94; 1172-1179.
45. De Fronzo RA, Cooke CR., Andres R, et al.The effect of insulin on erenal handling of soodium potassium,calcium and poshphate in men *J. Clin Invest.* 1975 ;55 ; 845-855.
46. Tooke JE. , Hannemann M M . Adverse endothelial function and the insulin resistance syndromae. *J inter. Med.* 2000 ; 247 ; 425-431.
47. Redon J. Cifkova R. , Laurent S et al. Mehanism of hypertension in the cardiometabolic syndrome *Journal oof Hypertension.* 2009; 27(3) 441-451.
48. Anderson EA, Hoffman RP., Balon T W,et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilatation in normal humans *J. Clin. Invest.* 1991 ; 87; 2246-2252.
49. Sutherlend J. Mc Kinnley B, Eckel R H.et al. Metabolic syndrome and inflammation –Metabolic syndrome *Rev. Disord.* 2004/2; 82-104.
50. Fernandez –Real J. , Ricart W. Insulin rezistance and chronic ccardiovascular inflammatory syndrome - *Endlociin Rev.* 2003;24 ; 278-301.
51. Trayhurn P., Wood I S. , Adipokines inflammation and the pleiotropioc role of white adipose tissue. *Brit, Jour. Nutric.* 2004; 92; 347-355.
52. Weisberg S:P., Mc Cann D., Desai M. et al- Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue *J. Clin Invest –* 2003 ;112; 1796-1808.
53. Stefan N. Kantartzis K., Haring H U.et al.Causes and metabolkic qonsequences of fatty liver *Endocrin. Rev.* 2008;29 (7) 939-960.
54. Moon.B , Kwan JJ., Duddly N.et al. Resistininhibits glucosal uptake in L6 ceels independently of change in insulin signaling and GLUT-4 translocation,. *Amer.Jour. Phsiol. Endocrin. Metab.* 2003 ;285;106-115.
55. Nawrocki A FR., Scherer P E, The delicate balance between fat and muscle; adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation,*Curr Opin Pharmacol.* 2004, vol. 4, 281-289.

56. Matsuyawa Y., Funahashi T., Kihara S. et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Atheros. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24; 29-33.
57. Pisschon T., Girman CJ., Hotamisligil G.S. et al. Plasma adiponectin in levels and risk of myocardial infarctus in men *JAMA* 2004 ; 291; 1730-1737.
58. Maahs D.M., Ogden L.G., Kinney G. L. et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification - *Circulation*. 2005 ; 111; 747-753
59. Stoffkova A., Resistin and visfatin ;regulators of insulin sensitivity, inflammation, and immunity *Endoc. Reg.* 2010, ;44; 25-36.
60. Reaven G.M., Role of insulin resistance in human disease (syndrome X) an expanded definition, *Ann. Rev. Med.* 1993;44; 121-131.
61. Mc Veigh G E., Cohn JN. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Curr. Diab. Rep.* 2003;3; 87-92.
62. Ford ES., Risk for All-Cause Mortality Cardiovascular disease associated with Metabolic syndrome-summary of evidence. *Diabetes Care* 2005;28; 1769-1778.
63. Montagnani M., Quon M.J., Insulin action in vascular endothelium potential mechanism linking insulin resistance with hypertension, *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000;vol.2; 285-292.
64. Vincent MA., Montagnani M, Quon MJ., Molecular and physiologic action of insulin related to production of nitric oxid in vascular endothelium, *Curr. Diabet. Rep.*, 2003,3; 279-288.
65. Vincent MA., Dawson D, Clark A. et al. Skeletal muscle microvascular recruitment by physiologic hyperinsulinemia precedes increase in total blood flow, *Diabetes* 2002 ;51; 42-48.
66. Anderson EA., Hoffman RP., Balon TW., et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J. Clin. Invest.* 1991;87 2246-2252.
67. Vierhapper H.: Effect of exogenous insulin on blood pressure regulation in healthy and diabetes subject. *Hypertension* 1985 ;7 supl. II 49-53.
68. Miele C, Riboulet A., Maitan MA., et al.: Human glycosylated albumin affect glucose metabolism in L6 skeletal muscle cells by impairing insulin-induced insulin receptor substrate signaling through a protein kinase C alpha mediated mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278;48;47376-47387.
69. Brownlee M. : The pathobiology of diabetes complications a unifying mechanism. *Diabetes*, 2005 ;54; 1615-1625.
70. Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP: RAGE (receptor for advanced glycation and products)-a central player in inflammation response. *Microbes Infect.* 2004;6;13; 1219-1225.
71. Shulman GI: A cellular mechanism of insulin resistance *J. Clin. Invest.* 2000;106;171-176.
72. Olijhoek JK., Van Der Graaf Y, Banga JD. et al.: Metabolic Syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral



- arterial disease on abdominal aortic aneurysm, *European Heart Journal*, vol 25 ;4; 342-348.
73. Wong N.D.: Intensified screening and treatment of the metabolic syndrome for cardiovascular risk reduction, *Preventive Cardiology*, 2005; vol.8; no-1; 47-54.
  74. Deen D. :Metabolic syndrome time for action, *Am Fam,Phisician* 2004;69;12;2875-87.
  75. Donato KA.: ExecutivE summary of the clinical guidellines on the indentification ,evaluation, and treatment of overweight and obesiriy in adults *JAm Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2985-3023
  76. Duncan GE. , Perri MG., Thieriaque DW. et al.:Exercise training whitout weight loss increase insulin sensitivitiy and postheparin plasma lipase activity in previously sedantry adults, *Diabetes Care* , 2003 vol. 26;3; 557-562.
  77. Van Gaal FL. Wauters LJ. , and De Leeuw IH.: The beneficial effect of modest weight loss on cradiovascular risk factor. *Inter. J of Obesity* 1997;21;1; S5-S9.
  78. Wing RR. , Kloeske R. , Epstein L.H.et al.: Long term effect s of modest weigt losse in diabetes type II patients, *Arch. Int.Med.*1987;147;10,1749-1753.
  79. Paletas K., Athanasiadon E., Sarigianni M et al.:The protective role of the mediteranean diete on the prevalence metabolic syndrome in a population og Greek obese subject,. *Jour.of Am.Coll.Of Nutric.*2010. ; 29(1);41-45.
  80. Gang A., Bantle J.P. , Henry RR. et al.:Effect of varying carbohydrate content of diete in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus .*Jou. of Am. Med.Assoc.* 1994;271(18) 1421-1428.
  81. He J., Ogden G., Vupputuri S, Barrano L.A. et al. :Dietary sodium intale and subseqential risk of cardiovascular disease in overweight adults,*Jour.of Am. Med. Associ.*1999.;282(21); 2027-2034.
  82. Thomson P.D. , Buchner D., Pina I.L. et al.: Exercise and phisical acivity in the prevention and treatment of a atherosclerotic cardiovascular disease :a. Statement from the counsil on the clinical cardiology, *Circulation*. 2003;107(24); 3109-3116.
  83. Koplan J.P. , diety W.A. : Caloric imbalance and public health policy. *Jour. of Am. Med. Assoc.* 1999;282(16);1579-1581.
  84. Israili Y.H. ,Lyoussi B., Hernandez Hernandez R.:Metabolic Ssynrome:treatment of hypertensive patient –the *Am.Jour. of Therapeut.*-2007;14(4);386-402.
  85. Pasternak R.C. The ALLHAT lipid lowering trial-less is less.*Jour. of Am.Med.Assoc.* 2002;288(23); 3042-3044.
  86. Johnson J.L. , Slentz C.A. Houmard J.A. et al.: Exercise training amount and intensity effect on metabolic syndrome(From Studies of a Targeted Riisk Reduction Intervention through Defined Dexercise) *Am.J of Cardiology* 2007;100(12) 1759-1766.
  87. Wilson P.W. , and Grandy S.M.: The Metabolic syndrome practical guidelines to origins and treatment ; part I-*Circulation*.2003;vol108(12); 1422-1424.
  88. Van Dielen F.M., Buurman W.A. , Hadfoune M et al.:Macrophage inhibitory factor plasminogen activator inhibitor 1 other acute phase proteing and inflammatory mediators normalize, as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictiv surgery, *J, Clin Endoccrinol.Metab.* 2004;89; 4062-4068.

89. Schieffer B., Bunte C., Witte J., et al: Comparative effects of AT-1 antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibitor on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Jour.of. Am. Coll.in Cardiology* 2004; 2;362-368.
90. Ridker P.M. , Danielson E., Fonseca F.A.H. et al.:Rosuvastatin to prevent vascular events, in men and women with elevated C–reactive proteine, *New Engl. Jour.of Med.* 2008. vol. 359;(21);2195-2207.
91. Shields.T.M.and Hennekens C.H.:Management of metabolic syndrome:aspirin-Endocrinology and metabolism clinics of North America-2004;33(3)577-593.
92. Hauner A.:The mode of action of thiazolidinediones, *Diabetes Metab. Rev.* 2002; 18,supl.2;S10-S15.
93. Hsueh W.A., Law R.E. : PPAR-gama and atherosclerosis:effects on cell growth and movement-Atheroscler.Thromb.Vasc.Biol.2001(21)1891-1895.
94. Yu J.G. , Javorschi S. , Hevener A.L. ,et al.: Th effects of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese and type II diabetes subjects, *Dabetes* 2002 (51);2968-2974.
95. Mather K.J. , Verma S., Anderson T.J.: Improved endothelial function with metformin in type II diabetes mellitus . *Jour. of Am. Cardiology* 2001;37; 1344-0350.
96. UKPDS group, *Lancet* 1998;352; 854-856.
97. Vakkilainen J. , Steiner G., Ansquer J.C. et al. DAIS group . relationships between LDL plasma lipoproteins and progression of coronary disease. The Diabetes, Atherosclerosis Interevention Study (DAIS). *Circulation* 2003(17); 1; 93-103.
98. Keech A., Simes R.J. , Barter P et al.:FIELD Study.Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with diabetes type II, *Lancet* 2005;366(9500)1849-1861.
99. Jun M., Foote C., Lv.J et al.: Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and metanalysis. *Lancet* 2010 ;375; (9729) 1875-1884.
100. Eynatten M., Hamann A., Twardella D et al.: Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation,atherogenic dislipidemia and heart failur in patinets with coronary heart iease. *Clin.Chemistry* 2006;52; 853-859.
101. Alberti K.G., Zimmet P. ShawJ.: Metabolic Syndrome a world –wide defintion.A Consensus stateman from zzhe IDF, *Diabet Med.* 2006 ;23(5); 469-480.
102. Lind L., Andren B.: Heart rate recovery after exercise is related to the insulin resistance synrome and heart rate variability in elderly men. – *Am Heart Jour.* 2002; 144; 666-672
103. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O et al. :Metabolic syndrome with and without C-reactiv proteine as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Scotland Coronary Prevention Study. *circulation* 2003;108;414-419.
104. Kizillbach M.A. Carnethon M.R., Cheeling C. Et al: The temporal relationship between heart rate recovery immediately fter exercise and the metabolic syndrome:the CARDIA study. *Europ. Heart.Jour.* 2006 ; 27; 1592-1596.
105. Cole C.R., Foody J.M. , Blackstone E.H et al.:Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality *N.Engl. Jour. Med.* 1999; 341 ; 1351-1357.

106. Emdin M., Gastaldelli A., Muscelli E. et al.: Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effect of weight loss. *Circulation* 2001;103; 513-519.
107. Sung J., Choi Y.H., Park J.B., et al.: Metabolic syndrome is associated with delayed heart rate recovery. *Jour. Korean Med.Sci.* 2006;21;621-626.
108. Rogowski O., Steinvil A., Berliner O.K. et al.: Elevated resting heart rate is associated with metabolic syndrome. *Cardiovasc, Diabetol.* 2009;8;55.
109. Lee.D., Sui X., Church R, Lavie C.J. et al.: Changes in Fitness and Fatness on the Development of Cardiovascular Disease Risk Factor. *Jour, Am.Col. of Cardiology*; 2012:vol. 59; No.7.
110. Razzok L., Muntner P. Ethnic, gender, and age related differences in patient with metabolic syndrome. *Curr. Hypertensio Rep.* 2009;11(2);127-132.
111. Mozumdar A., Liquori G, Persistens increase of prevalence of metabolic syndrome among US adults NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes Care.* 2011; 34;216-219.
112. Pradah A.D., et al. Sex differences in the metabolic syndrome implications on cardiovascular health in women *Clinical Chemistri, cpl60*(1); 44-52.
113. Mancia G., Bombeli M., Corrao G et al. :PAMELA study:daily life blood pressure,cardiac damage, and prognosis, *Hypertension*, 2007,49; 40-47.
114. Kjeldsen S.E. Naditah-Brule L., Perlina S., Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: The Global Cardiovascular Risk Profile in Patient with hypertension disease survey, *Jour. Hypertension* 2008;26;2064-2070.
115. Mule G., Calcaterra I., Nardi E et al.:Metabolic syndrome in hypertensive patient:an unholy alliance. *World Jour. Cardiology* 2014.26(6)890-907.
116. Alihanoglu Y.I., Zidiz B.S., Uludag B et.al. Impaired systolic blood pressure recovery and heart rate recovery after graded exercise in patients with metabolic syndrome. *Medicine Baltimor* 2015; 94 (2) 428.
117. Lyerly G.W., Sui X. Church T.S. et al. Maximal Exercise Electrocardiographic Responses and Coronary Heart Disease Mortality Among Men With Metabolic Syndrome *Meyo Clinic Proc.* 2010; 85;(3); 239-246.