

Nenad Crnčević¹

UTICAJ PRISUSTVA METABOLIČKOG SINDROMA NA NALAZ TESTA FIZIČKIM OPTEREĆENJEM

UVOD

Metabolički sindrom je klinički etitet sa gotovo epidemiskim razmerama zbog sve veće urbanizacije, povećanog unosa hrane, i sedanternog načina života. Sve veći javno zdravstveni problem predstavlja za nosioce metaboličkog sindroma trostruko veći rizik za kardiovaskulane bolesti, i petostruko veći rizik za šećernu bolest 2-4 puta veći rizika za moždani udar kao i dvostruko veći rizika za infarkt miokarda(72). Metabolički sindrom se prezentuje kao hronična inflamacija niskog stepena. Identifikacija ovih pacijenata je bitna radi blagovremene medicinske intervencije u cilju smanjenja rizika i prevencija kardiovaskularnih bolesti (73).

CILJEVI

- 1. Ispitati uticaj metaboličkog sindroma na rezultate testa opterećenjem;**
- 2. Uticaj broja prisutnih faktora rizika za metabolički sindrom na pozitivnost testa opterećenja i hemodinamske parametre tokom testa opterećenja.**

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 je koncipirano 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);

¹ Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma, Zlatibor

3. podaci o uzimanju određenih lekova.

- 1) Test fizičkog opterećenja je rađen na pokretnoj traci prema Bruce protokolu.

Prekid testa je vršen prema važećim kriterijumima. U toku testa kontinuirano su praćeni vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, srčane frekvencije kao i oporavak srčane frekvencije u prvom minutu, stepena fizičkom opterećenja izraženog u METS.

U okviru testa fizičkim opterećenjem određivan je DUKE skor po formuli: Duke treadmill score (DTS) = vreme trajanja opterećenja (min) – (5x max ST devijacija) – (4x index angine).

- 2) Kriterijumi za dijagnostikovanje metaboličkog sindroma korišćeni su prema preporukama IDF klasifikacije koja je danas široko prihvaćena.

Prema preporukama IDF klasifikacije za dijagnostikovanje prisustva metaboličkog sindroma neophodno je indentifikovati 3 od 5 komponenti:

1. obim struka >94 cm za muškarce i >80 cm za žene,
2. vrednosti triglicerida >1,7 mmol/L ili upotreba lekova (hipolipemika),
3. vrednosti HDL holesterola <1,03 za muskarce I < 1,29 za žene ili upotreba lekova,
4. povišen krvni pritisak: sistolni>130 mmhg, dijastolni>85 mmhg ili prethodno dijagnostikovana hipertenzija,
5. glikemija našte >5,6 mmol/L ili prethodno dijagnostikovana dijabeters mell.

Razlozi za isključivanje iz studije su: prethodna koronarna bolest, prethodni infarkt miokarda, prisustvo urođene srčane mane, kardiomiopatija bilo kog uzroka, stečene valvularne bolesti srca, ugrađen pace maker, prisutna maligna oboljenja, poremećaj funkcije štitaste žlezde hipo i hipertireoza, kao i ograničenja lokomotornoog sistema (trauma, invaliditet).

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 standradne devijacije za kontinuirane varijable i relativane frekvence za kategorične varijable. Za kontinuirane varijable značajnost razlike u slučajevima normalne raspodele određivana je parametriskim Studentovim T-testom, a u slučajevima nepravilne distribucije podataka neparametrijskim Mann-Withney testom. Za kategorične varrijable u proceni značajnosti razlike korišćen je Person-ov X² 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% određivalo

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 ± 13.7 godina, od čega je 61 ispitanik bio ženskog pola (64.2%). Prosečna vrednost indeksa telesne mase u ispitivanoj populaciji je bio $32.7 \pm 5.7 \text{ kg/m}^2$. Od ukupnog broja ispitanika uključenih u studiju njih 21 je imalo ranije dijagnostikovani 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 je prikazana u grafikonu br. 1. Najveći broj bolesnika sa metaboličkim sindromom je imalo prisutno 3 faktora rizika, dok je najmanji broj ispitanika imao svih 5 komponenti metaboličkog sindroma.

Tabela 2. Parametri testa fizičkim opterećenjem u ispitivanim grupama bolesnika

Varijabla	Bolesnici sa metaboličkim sindromom (n=69)	Bolesnici bez metaboličkog sindroma (n=26)	p vrednost
Duzina trajanja testa (min)	5.5 ± 0.2	6.4 ± 0.4	0.082
METS	6.4 ± 0.2	7.9 ± 0.5	0.019
Frekvencija u prekidu (1/min)	145.6 ± 1.6	156.1 ± 2.7	<0.001
Sistolni u prekidu testa (mmHg)	175.2 ± 2.9	156.9 ± 4.4	<0.001
Disajtolni u prekidu testa (mmHg)	101.8 ± 1.3	90 ± 1.9	<0.001
SF oporavak (1/min)	20.6 ± 0.8	29.4 ± 6.7	<0.001
Depresija ST	< 1mm	54 (78.3%)	0.043
	1-2 mm	10 (14.5%)	
	> 2 mm	5 (7.2%)	
DUKE score	< 5	34 (49.3%)	0.039
	6-10	30 (43.5%)	
	> 11	5 (7.2%)	

Bolesnici sa metaboličkim sindromom su imali kraće trajanje testa fizičkim opterećenjem, mada bez statističke značajnosti (Tabela 2), imali su i statistički značajno manju procenjenu potrošnju kiseonika u odnosu na bolesnike bez metaboličkog sindroma. Vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska na kraju testa su bile značajno

više kod bolesnika sa metaboličkim sindromom, dok su bolesnici bez metaboličkog sindroma imali značajno veće vrednosti srčane frekvence na kraju testa. Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u kardiovaskularnoj reaktivnosti između posmatranih grupa (delta vrednost sistolnog TA 39 ± 18 mmHg kod bolesnika sa metaboličkim sindromom vs. 41 ± 18 mmHg kod bolesnika bez metaboličkog sindroma $p=0.590$; delta vrednost dijastolnog TA 12 ± 9 mmHg kod bolesnika sa metaboličkim sindromom vs. 9 ± 6 mmHg kod bolesnika bez metaboličkog sindroma, $p=0.182$).

Adekvatan oporavak srčane frekvence, nakon opterećenja, nije imalo 27 ispitanika (28%) i svi oni su pripadali grupi bolesnika sa metaboličkim sindromom ($p=0.0001$ u odnosu na bolesnike bez metaboličkog sindroma). Vrednosti Duke skora veće od 11 su bile značajno češće kod bolesnika bez metaboličkog sindroma, dok su bolesnici sa metaboličkim sindromom značajno češće imali loše vrednosti Duke skora definisane kao vrednost manja od 5. Nije bilo razlike u učestalosti pojave angine na testu fizičkim opterećenjem između 2 ispitivane grupe (10/69 (14.5%) kod bolesnika sa metaboličkim sindromom u odnosu na bolesnike bez metaboličkog sindroma 1/26 (3.8%); $p=0.150$).

Tabela 3. Multivarijantna povezanost metaboličkog sindroma i drugih kliničkih i parametara dobijenih tokom testa fizičkim opterećenjem

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	2.889	.707		4.084	.000
indeks telesne mase	-.007	.007	-.084	-.944	.348
sistolni TA pocetak	-.018	.005	-.695	-3.462	.001
dijastolni Tapocetak	.017	.007	.409	2.299	.024
METS	-.032	.023	-.159	-1.409	.163
SFoporavak	.026	.006	.449	4.238	.000
1 frekvencu srca u trenutku prekida testa	-.002	.004	-.052	-.461	.646
depresijaST	.077	.198	.113	.387	.699
sis ta u prekidu TFO	.006	.003	.339	2.113	.038
dijas.ta-prekid TFO	-.016	.007	-.432	-2.325	.022
tfo pozitivan	-.203	.366	-.170	-.555	.581
DUKE	.033	.067	.048	.499	.619

a. Dependent Variable: MS

Prisustvo metaboličkog sindroma je bilo nezavisno povezano sa višim vrednostima sistolnog i dijastolnog pritiska u miru i naporu, kao i sa slabijim oporavkom srčane frekvence nakon testa fizičkim opterećenjem (Tabela 3).

ANALIZA REZULTATA TESTA FIZIČKIM OPTEREĆENJEM

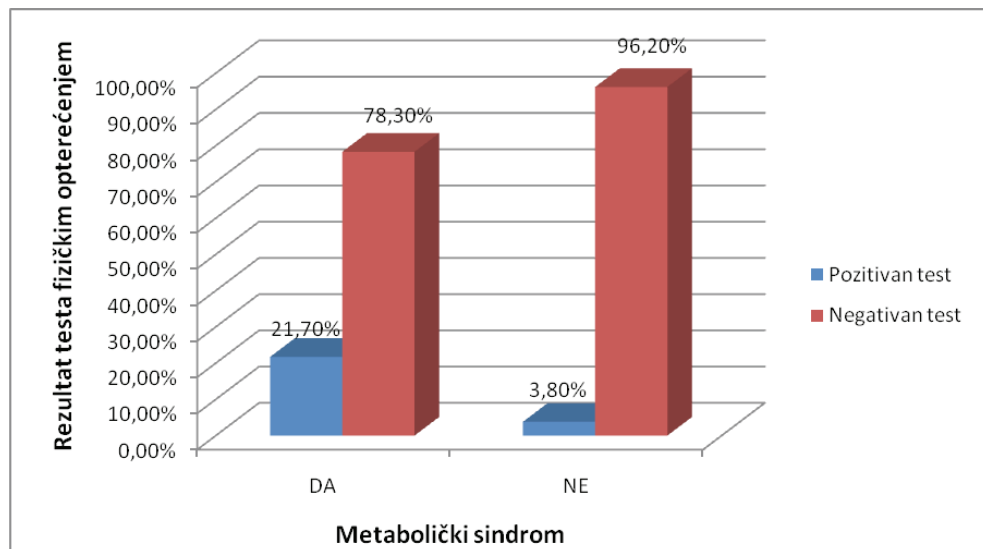
U ispitivanoj grupu 16 bolesnika je imalo pozitivan test fizičkim opterećenjem (16.8%).

Bolesnici sa pozitivnim testom fizičkim opterećenjem su imali i više vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska na početku i na kraju testa, kao i značajno lošiji oporavak srčane frekvence nakon opterećenja uz značajno veću učestalost anginoznih bolova tokom testa.

Tabela 4. Karakteristike bolesnika sa pozitivnim i negativnim testom fizičkim opterećenjem

Varijabla	Pozitivan test n=16 (16.8%)	Negativan test n=79 (83.2%)	p vrednost
Indeks telesne težine (kg/m ²)	32.3 ± 6.3	34 ± 5.5	0.225
Sistolni TA (mmHg)	147.2 ± 19.3	127.1 ± 14.8	<0.001
Dijastolni TA (mmHg)	96.3 ± 11.3	85.2 ± 10	<0.001
METS	6.4 ± 2.5	6.9 ± 2.1	0.691
Duzina trajanja testa u minutima (1/min)	5.4 ± 2.4	5.8 ± 1.9	0.465
Sistolni TA u prekudu testa (mmHg)	182.5 ± 29.1	167.7 ± 23.1	0.028
Disajtolni TA u prekudu testa (mmHg)	106.6 ± 13.4	97 ± 11.2	0.009
Frekvencija u prekudu (1/min)	138.1 ± 16.7	150.6 ± 12.6	<0.01
SF oporavak (1/min)	19.5 ± 7	23.8 ± 7.6	0.041
Angina u naporu	da	11 (68.8%)	<0.001
	ne	5 (31.2%)	

Takođe bolesnici sa metaboličkim sindromom su značajno češće imali pozitivan test fizičkim opterećenjem (Grafikon 3).



Grafikon 3. Učestalost pozitivnih testova u ispitivanim grupama

Međutim, u multivarijantnoj analizi nije bilo značajne povezanosti između pozitivnosti testa i prisustva metaboličkog sindroma. Pozitivan test fizičkim opterećenjem je bio nezavisno povezan sa višim vrednostima dijastolnog pritiska u miru i sa pojavom angine na testu fizičkim opterećenjem (Tabela 5).

Tabela 5. Multivarijantni prediktori rezultata testa fizičkim opterećenjem
Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	
	B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	3.077	.462		6.659	.000
	sistolni TA pocetak	.002	.004	.086	.528	.599
	dijastolni Tapocetak	-.011	.005	-.313	-2.283	.025
	SFoporavak	-.001	.004	-.012	-.164	.870
	frekvencja srca u trenutku prekida testa	.000	.002	-.015	-.190	.849
	angina u naporu	-.897	.084	-.767	-10.702	.000
	sis ta u prekidu TFO	.000	.002	.009	.077	.939
	dijas.ta-prekid TFO	.003	.004	.112	.816	.417
	DUKE	.044	.040	.075	1.084	.281
	MS	.063	.068	.075	.931	.354

a. Dependent Variable: tfo pozitivan

ANALIZA REZULTATA U ODNOSU NA BROJ PARAMETARA METABOLIČKOG SINDROMA

U našoj studiji bilo je 69 bolesnika sa metaboličkim sindromom, od toga njih 28 (41%) je imao prisutna 3 faktora rizika za metabolički sindrom, 23 (33%) je imalo prisutna četiri faktora rizika za metabolički sindrom, a njih 18 (26%) je imalo prisutno svih 5 faktora rizika za metabolički sindrom.

Osnovne karakteristike bolesnika, kao i parametri sa testa fizičkim opterećenjem u zavisnosti od broja faktora rizika za metabolički sindrom su prikazani u Tabeli 6.

Tabela 6. Karakteristike različitih parametara kod bolesnika sa metaboličkim sindromom u odnosu na broj prisutnih faktora rizika za metabolički sindrom

Varijabla	Broj kriterijuma metaboličkog sindroma=3	Broj kriterijuma metaboličkog sindroma=4	Broj kriterijuma metaboličkog sindroma=5	p vrednost	
Starost (godine)	52.1 ± 2.3	50.4 ± 2.5	54.4 ± 1.9	0.601	
Indeks telesne težine (kg/m ²)	34.13 ± 1.04	33.2 ± 1	36.2 ± 1.4	0.245	
Sistolni TA početak (mmHg)	135.7 ± 3.4	133.2 ± 2.5	140.3 ± 3.9	0.307	
Dijastolni TA početak (mmHg)	88.3 ± 2.6	90.2 ± 2	90.8 ± 1.8	0.618	
Duzaina trajanja testa u minutima	5.8 ± 0.4	5.4 ± 0.4	5.1 ± 0.4	0.505	
METS	6.7 ± 0.4	6.5 ± 0.3	5.8 ± 0.5	0.265	
Sistolni TA u prekidu TFO (mmHg)	171.0 ± 23.5	169.5 ± 20.6	188.9 ± 23.8	0.015	
Dijastolni TA na kraju testa (mmHg)	100 ± 2.3	100.2 ± 1.9	106.7 ± 2.6	0.140	
Frekvencija u prekidu (aritmetička sredina ± SD)	144.9 ± 14.9	149.6 ± 10.1	142 ± 12.9	0.182	
SF oporavak (aritmetička sredina ± SD)	20.7 ± 1.3	20.6 ± 1.4	20.7 ± 1.5	0.100	
Depresija ST	< 1mm	18 (85.7%)	14 (73.7%)	10 (58.8%)	0.056
	>1	3 (14.3%)	5 (26.3%)	7 (41.2%)	
DUKE	<5	9 (42.9%)	13 (68.4%)	9 (52.9%)	0.083
	6-10	10 (47.6%)	6 (31.6%)	6 (35.3%)	
	> 11	2 (9.5%)	0 (0%)	2 (1.8%)	
Angina u naporu	da	2 (6.9%)	1 (4.5%)	7 (38.9%)	0.003
	ne	27 (93.1%)	21 (95.5%)	11 (61.1%)	
TFO pozitivan	Pozitivan	3 (10.3%)	5 (22.7%)	7 (38.9%)	0.072
	Negativan	26 (89.7%)	17 (77.3%)	11 (61.1%)	

Nije bilo statistički značajne razlike u ispitivanim podgrupama metaboličkog sindroma u odnosu na starost, indeks telesne mase, sistolni i dijastoloni krvni pritisak u miru.

Takođe nije bilo značajne razlike u dužini trajanja testa, kao i indirektno procenjenoj potrošnji kiseonika tokom opterećenja. Bolesnici sa svih 5 faktora rizika za metabolički sindrom su imali značajno viši skok sistolnog krvnog pritiska tokom opterećenja, a bez značajne razlike u vrednostim dijastolnog krvnog pritiska u opterećenju. Bolesnici sa svih 5 faktora rizika su imali značajno češću učestalost angine na testu opterećenjem. Iz prikazanih rezultata se vidi jasna tendencija veće učestalosti pozitivnog testa opterećenjem sa povećanjem broja faktora rizika za metabolički sindrom, sa tendencijom za nižim vrednostima Duke skora, kao i izraženijim ishemijskim elektrokardiografskim promenama u opterećenju, ali bez dostizanja statističke značajnosti.

DISKUSIJA

Parametri dobijeni u toku testa fizičkim opterećenjem po Bruce protokolu na pokretnoj traci u našem istraživanju pokazuju da pacijenti sa metaboličkim sindromom imaju statistički neznačajno kraće trajanje testa. Međutim, bolesnici sa metaboličkim sindromom su imali značajno manju potrošnju kiseonika indirektno procenjenju na osnovu METS-a, koja govori o fizičkoj kondiciji i nezavistan je prognostički marker preživljavanja u najrazličitijim patološkim stanjima. Maksimalne vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, kao i maksimalna postignuta srčana frekvencija su bile značajno više kod bolesnika sa metaboličkim sindromom, što govori u prilog postojanja hipertenzije koja se potencira naporom. Sa druge strane, viša srčana frekvencija na manjem opterećenju govori o izraženoj neutreniranosti bolesnika sa metaboličkim sindromom. Ovi bolesnici su imali lošiji oporavak srčane frekvencije nakon 1 minuta. U mnogim studijama postoje dokazi da kardiorespiratorna sposobnost ili fizička spremnost osobe kombinovano sa stepenom gojaznosti, predstavljaju značajne faktore rizika za kardiovaskularni mortalitet i mobiditet. U istraživanju Duck-chul Lee i saradnika (109) na 3 148 zdravih ispitanika u toku praćenja od 6 god pokazali su da osobe koje održavaju ili popravljaju fizičku kondiciju imaju niži rizik od razvoja hipertenzije, metaboličkog sindroma i hiperholesterolemije i da popravljane kondicione sposobnosti za 1 METS snižava te rizike za 7%, 22%, 12%, sugerišući da poboljšanje kondicione sposobnosti može značajno umanjiti štetne efekte gojaznosti ali ih ne može u potpunosti eliminisati.

U našoj studiji nadjeno je da je neadekvatan oporavak srčane frekvencije u 1 min imalo 27 osoba (28%) i svi su oni pripadali grupi sa metaboličkim sindromom ($p < 0,0001$).

Spor oporavak srčane fekvence (HRR), nakon testa opterećenja, predstavlja snažan prediktor povećanog kardiovaskularnog rizika u osoba sa metaboličkim sindromom.

Povezanost komponenti metaboličkog sindroma sa usporenim oporavkom srčane frekvence je ispitivana u CARDIA studiji (104) koja je rađena sa mladim, zdravim učesnicima između 18 i 30 god. Nađeno je da oporavak srčane frekvence lošiji što je broj komponenti metaboličkog sindroma veći ne računajući nizak HDL. Pokazana je povezanost ovog nalaza sa povišenim vrednostima glukoze, insulina i krvnog pritiska kao i triglicerida. Studija navodi da je usporen HRR dobar prediktor povećane smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti u kod osoba sa metaboličkim sindromom. Ovo je jedan od mogućih mehanizama koji bi metabolički sindrom povezivao sa povećanjem kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta (103). Oporavak srčane frekvence je pod složenim medjudejstvom više intrističkih, neuralnih i biohumoralnih faktora ali se smatra da najveći uticaj ima autonomni nervni sistem (102). Postoje radovi koji ukazuju da je odložen oporavak srčane frekvence nakon opterećenja velikim je delom posledica oštećene vagalne reaktivacije i to može biti prediktor opšte smrtnosti (105) i štetnih kardiovaskularnih efekata. Prekomerna aktivnost simpatikusa, koja može biti drugi mehanizam lošijeg oporavka srčane frekvence povezana je sa hiperinsulinemijom, insulinskom rezistencijom, gojaznošću (106).

U studiji Jidong Sung-a et.al. (107) na 1434 ispitanika sa i bez metaboličkog sindroma pokazano je da osobe sa metaboličkim sindromom imaju statistički značajno lošiji oporavak srčane frekvencije nakon testa opterećenja u odnosu na osobe bez metaboličkog sindroma. Srčana frekvence u miru koja reflektuje balans simpatikusa i parasimpatikusa je bila statistički značajno viša u osoba sa metaboličkim sindromom. Postojala je statistički značajna povezanost između lošijeg oporavka HRR i broja komponenti metaboličkog sindroma.

U radu Ori Rogowski et al. (108) koji se pozivaju na više radova sa povezanošću srčane frekvencije u miru, metaboličkim sindromom i prediktivnom vrednošću za kardiovaskularne bolesti našli su da je učestalost metaboličkog sindroma veća u osoba muškog i ženskog pola sa povišenom srčanom frekvencom u miru.

U našem radu smo koristili Duke score kao validiran prediktor neželjenih kardiovaskularnih događaja u jednogodišnjem i petogodišnjem periodu praćenja. Duke skor zavisi od dužine trajanja testa, prisustva anginoznih tegoba i ishemijskih promena na elektrokardiogramu. Kod osoba bez znakova ishemije, više vrednosti Duke score-a odražavaju bolju utreniranost ovih osoba i marker su dobre prognoze. Vrednosti Duke score-a preko 11 koje definišu nizak rizik neželjenih kardiovaskularnih događaja bile su znatno češće u osoba bez metaboličkog sindroma, dok su osobe sa metaboličkim sindromom imale znatno češće vrednosti ispod 5, što bi se i povezalo sa povećanim kardiovaskularnim rizikom koji je prisutan kod osoba sa metaboličkim sindromom (20,21).

U analiziranoj grupi 16 ispitanika je imalo pozitivan test opterećenja prema važećim kriterijumima. Od tog broja, 15 ispitanika sa pozitivnim testom je imalo pristune komponente metaboličkog sindroma, dok je samo 1 ispitanik sa pozitivnim testom bio iz grupe bez prisutnog metaboličkog sindroma. Bolesnici sa pozitivnim

testom opterećenja su imali statistički značajno više vrednostim krvnog pritiska u miru i maksimalnom naporu, češće su imali anginu tokom testa i sporiji oporavak srčane frekvence nakon opterećenja. Nezavisni prediktori pozitivnog testa kod ispitanika su bili dijastolni pritisak u miru i pojava angine tokom testa. Iako u univarijantnoj analizi postoji povezanost između pozitivnog testa opterećenjem i metaboličkog sindroma, ova povezanost nije postojala u multivarijantnoj analizi. Razlog za to je da je nastatak i napredovanje aterosklerotskog procesa posledica kompleksnih mehanizama endotelne disfunkcije u kojoj su komponente metaboličkog sindroma samo deo tog *circulus viciosus* sa jedne strane, a sa druge strane brojni su faktori koji utiču i na pojedinačne komponente metaboličkog sindroma. Treba imati u vidu da pozitivan test fizičkim opterećenjem kod osoba sa metaboličkim sindromom ne odražava nužno prisustvo epikardne koronarne stenozе, već može biti i posledica promena na nivou mikrocirkulacije uzrokovanih hiperinsulinizmom, hiperglikemijom i endotelnom disfunkcijom. U našoj ispitivanoj grupi kod osoba sa pozitivnim testom naveli smo da postoji statistički značajno viši sistolni i dijastolni pritisak u miru i u prekidu opterećenja. Našli smo da je pozitivan test fizičkim opterećenjem bio nezavisno povezan sa višim vrednostima dijastolnog pritiska u miru.

Dobro je dokumentovana činjenica da je učestalost metaboličkog sindroma u hipertenzivnih osoba visoka, recimo u PAMELA studiji (113) u osoba sa visoko normalnim ili povišenim krvnim pritiskom njih 80% ima metabolički sindrom. U GOOD studiji od 3370 osoba sa hipertenzijom 58% je imalo prisutan metabolički sindrom. U ovoj studiji je pokazano da je broj osoba sa nekontrolisanom hipertenzijom bio značajno veći u grupi sa metaboličkim sindromom, pokazujući da metabolički sindrom ima važnu ulogu u nastanku hipertenzije već i u njenom održavanju (114). Sa druge strane, dobro je poznato da hipertenzija predstavlja klasičan faktor rizika za nastanak koronarne ateroskleroze i renovaskularnih promena.

Nekoliko linija dokaza uverava da ova kombinacija posreduje subkliničkom oštećenju ciljnih organa (hipertrofija leve komore, rana karotidna ateroskleroza, smanjena elastičnost aorte i velikih krvnih sudova, mikroalbuminurija) što povećava rizik od kardiovaskularnih događaja i objašnjava povećan i morbiditet i mortalitet ovih bolesnika (115). Klinički značaj ovog nalaza leži u činjenici da identifikacija metaboličkog sindroma kod hipertenzivnih osoba može dodatno da stratifikuje rizik za neželjene kardiovaskularne događaje (115). Veća učestalost pozitivnog testa kod osoba sa metaboličkim sindromom sa jedne strane, kao i činjenica da osobe sa pozitivnim testom opterećenjem u našoj studiji imaju više vrednosti krvnog pritiska u miru i nakon opterećenja potvrđuju povezanost ovih parametara sa miokardnom ishemijom, bilo da je ona posledica epikardne stenozе ili mikrovaskularnog oštećenja.

Interesantan je rad Alihanoglu Y.I. i saradnika koji su upoređivali oporavak sistolnog pritiska nakon opterećenja kod osoba sa i bez metaboličkog sindroma. Našli su da je oporavak sistolnog pritiska u 2 min nakon opterećenja umanjen kod osoba sa

metaboličkim sindromom i ukazuju da to može biti značajn prediktor kardiovaskularnog rizika definisanog kao pojava angine pektoris, infarkta miokarda i moždanog udara (116). U našem istraživanju nismo analizirali oporavak vrednosti sistolnog krvnog pritiska nakon opterećenja.

U našoj studiji smo analizirali i povezanost broj komponenti metaboličkog sindroma sa kliničkim karakteristikama bolesnika i nalaza na testu fizičkim opterećenjem uključujući pozitivnost testa, kretanje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska tokom testa kao i kretanje srčane frekvence na testu opterećenjem. Pokazano je da vrednost sistolnog pritiska u opterećenju raste sa brojem komponenti metaboličkog sindroma. Bolesnici koji imaju svih 5 faktora metaboličkog sindroma imaju češću učestalost angine na testu. Postoji i jasna tendencija veće učestalosti pozitivnog testa i niže vrednost Duke skora kod bolesnika sa većim brojem faktora za metabolički sindrom, ali bez statističke značajnosti.

U nekoj studiji je jasno pokazana povezanost između broja komponenti metaboličkog sindroma i pozitivnosti testa opterećenja definisanog kao pojava ishemijskih ekg promena u opterećenju ili oporavku. Tako je u radu Lysterly GW. i saradnika (117) kod 9191 muškarac sa prisutnim metaboličkom sindromom ispitivana povezanost pozitivnog testa fizičkog opterećenja sa pojavom neželjenih kardiovaskularnih događaja. Osobe su grupisane u odnosu na nalaz Ekg u toku testa kao normaln, nepouzdan i patološki. Prema kardiorespiratornoj kondiciji grupisani su u loše, umereno i dobre kondicije. Patološki EKG nalaz imalo je ukupno 681 osoba, 926 nepouzda i 7584 normaln nalaz. Prateći opšte karakteristike kod osoba sa patološkim nalazom EKG oni su bili stariji, lošije kondicije, višeg krvnog pritiska i veći broj njih je imao abnormalan EKG u miru. (13,1%). U ovoj prospektivnoj studiji jasno je pokazano da bolesnici sa patološkim EKG nalazom na kraju testa imaju znatno veću učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja. Nađeno je da je potencijalni rizik za smrtnost od koronarne bolesti bila veća za 40% kod osoba sa nepouzadnim EKG nalazom u toku testa i 91% veći rizik kod osoba sa patološkim EKG nalazom. Rizik za smrtnost od kardiovaskularnih oboljenja je bila veća za 14% kod osoba sa nepouzdanim ekg nalazom i 75 % veća kod osoba sa patološkim EKG nalazom. Jasno je pokazano da učestalost pozitivnog testa opterećenjem raste sa brojem komponenti metaboličkog sindroma (117).

U našim rezultatima postoji tendencija ka većoj učestalosti ishemijskih EKG promena kod bolesnika sa prisutnih pet komponenti metaboličkog sindroma, mada bez statističke značajnosti. Razlog za ovakav nalaz leži u činjenici da je u našoj studiji ukupan broj ispitanika relativno mali, a takođe učestalost pozitivnih testova je mala, tako da naša studija nije imala statističku snagu da dokaže povezanost između broja komponenti metaboličkog sindroma i pojave ishemijskih elektrokardiografskih promena.

ZAKLJUČCI

1. Osobe sa prisutnim metaboličkim sindromom u toku fizičkim opterećenjem imaju manju potrošnju kiseonika indirektno procenjenu preko METS-a, dok je učestalost pozitivnog testa fizičkim opterećenjem veća kod bolesnika sa metaboličkim sindromom koji su imali i više vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u miru i opterećenju, kao i lošiji oporavak srčane frekvence u 1. min oporavka. Bolesnici sa metaboličkim sindromom su imali veću učestalost angine tokom opterećenja kao i niže vrednosti Duke skora.
2. Pokazali smo da su osobe sa metaboličkim sindromom češće imali pozitivan test opterećenja, ali nismo našli značajnu povezanost između broja komponenti metaboličkog sindroma i pozitivnosti testa. Takođe broj komponenti metaboličkog sindroma nije povezan sa vrednostima krvnog pritiska tokom opterećenja, kao ni sa oporavkom srčane frekvence u 1.min oporavka.

LITERATURA

1. Kylin E. Studien ueber Das Hypertonie-Hyperglykämie Hyperurikämie miesyndrom.- Zentralblatt Fuer Innere Medizin.1923;44:105-127(In German).
2. Vague J –Sexual differentiation.A. determination of the forms of obesity .1947;Obesity Res 1996; 4(2); 201-3.
3. Camus J.P Gout, diabetes ,hyperlipemia:a metabolic trisyndrome, 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, Educationa 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, Williamsk., 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 Internatioanal Diabetes Federation *Dibetes Care* 2006; 23; 469-480.
13. Satttar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabpolic syndrome with and without C-reactiv proteine as a predictor of eporonary heart disease and Diabetes in tthe 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-cuse andd cardiovascular mortgality in nondiabetic Eurioean men and womrn, *Arch Inern 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 a 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 persitance of the NCEP metabolic syndrome , the French D.E.S.I.R Studi- *Diabet. metabol* 2003 ;29 526- 532.
18. Cameron A J Shaw JE., Zimmet PZ. et al-Comparsion of WHO and NCEP metabolic syndrome definizioon 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 bady 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 *Dibetes Care* 2001 ,24 ; 683-689.
21. Stern M P, Williams K. Gonzales-Willaplando, Hunth K J Haftner S M. Does the metaabolic syndrome at risk of type 2 diabetes mellitus and/or cardiovascular disease *Dibetes Care* 2004 ;27 ; 2676-2681.
22. Saad M F., Lillioja S., Nyomba BL. et al- Racial differences inthe relation between blood preassure 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 zzhe central abnormality, *Int, J Obesity* 2001; 25 ; 1782.
24. De Koning L, Mercharf AT., Poque J et al. Waist circumference and waiist to hip ratio as predistor of c ardiovascular 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 mellits.- *Dibetes* 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., Caroll MD., Ogden CL et al. Prevalence and trends in obesity among US 1999-2000- *JAMA* 2002 ; 288; 1723-1727.

29. Carr D B, Utzschneider KM., Hull RL., et al. Intra Abdominal Fat is a Major Determinant of the Natiojal Cholwesterol 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-Adiponecin 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. Ruiqe 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. *Dibetes* 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-Jonsen K. Et al.. Europen Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practis executive siummary *Eu. Heart . J.* 2007 ;28(19); 2375-2414.
37. Alipour A.,Van Oostrom AJ,Izraeljan A et al. Leukocyte activation by trigliceride rich lipoproteins -Atherosclerosis Throombosis.*Vasc. Biol.* 2008;28(4),792-797.
38. Wang L, Gill R., Pedersen T L et al. Trigliceride rich lipoprotein,lipolisis 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 .Trigliceride mediated pathways and cloronyary 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 holesrtterol-vazan cimbenik rizika za kardivaskularne sreane 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 sodium 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 TW, et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilatation in normal humans. *J. Clin. Invest.* 1991; 87; 2246-2252.
49. Sutherland J, McKinnley B, Eckel RH, et al. Metabolic syndrome and inflammation –Metabolic syndrome. *Rev. Disord.* 2004/2; 82-104.
50. Fernandez-Real J, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrinol. Rev.* 2003;24; 278-301.
51. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines, inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Brit. Jour. Nutric.* 2004; 92; 347-355.
52. Weisberg SP, 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 HU, et al. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocrin. Rev.* 2008;29 (7) 939-960.
54. Moon B, Kwan JJ, Duddly N, et al. Resistin inhibits glucosyl uptake in L6 cells independently of change in insulin signaling and GLUT-4 translocation. *Amer. Jour. Physiol. Endocrin. Metab.* 2003; 285; 106-115.
55. Nawrocki AFR, Scherer PE. 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. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291; 1730-1737.
58. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation.* 2005; 111; 747-753
59. Stofkova A. Resistin and visfatin; regulators of insulin sensitivity, inflammation, and immunity. *Endoc. Reg.* 2010; 44; 25-36.
60. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X) an expanded definition. *Ann. Rev. Med.* 1993;44; 121-131.
61. McVeigh GE, 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 MJ. 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 oxide in vascular endothelium. *Curr. Diabet. Rep.*, 2003,3; 279-288.
65. Vincent MA, Dawson D, Clark A, et al. Skeletal muscle microvascular recruitment by physiological 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 suppl. II 49-53.
68. Miele C. Riboulet A., Maitan MA., et al.: Human glycosylated albumin affects 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 end 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. Olsho J., 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 and 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 Physician* 2004;69;12:2875-87.
75. Donato KA.: Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2985-3023
76. Duncan GE., Perri MG., Thieriaque DW. et al.: Exercise training without weight loss increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary 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 cardiovascular risk factor. *Inter. J of Obesity* 1997;21;1; S5-S9.
78. Wing RR. , Kloeke R. , Epstein L.H. et al.: Long term effects of modest weight loss in diabetes type II patients, *Arch. Int. Med.* 1987;147;10,1749-1753.
79. Papatheofis K., Athanasiadou E., Sarigianni M et al.: The protective role of the Mediterranean diet on the prevalence of metabolic syndrome in a population of Greek obese subjects, *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 diets 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 intake and subsequent 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 physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a Statement from the council 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 metabolkcik 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 angitensinconverting enzyme inhibitor on markers of inflammation angd 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-Endovri-nology 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 adinoponectin 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., Ansqer J.C. et al. DAIS group . relationships between LDL plassma lipoproteins and progression of coronary disease. The Diabetes, Atherosclerosis Interevetion Study (DAIS). *Circulation* 2003(17); 1; 93-103.
98. Keech A., Simes R.J. , Barter P et al.:FIELD Study.Effects of long-term fenofibra-te 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 fibarates 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 dyslipidemia and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin. Chemistry* 2006;52; 853-859.
101. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.: Metabolic Syndrome – a world-wide definition. A Consensus statement from the IDF, *Diabet Med.* 2006 ;23(5); 469-480.
102. Lind L., Andren B.: Heart rate recovery after exercise is related to the insulin resistance syndrome 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-reactive protein 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 after 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., Gastaldello 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, Persistence increase of prevalence of metabolic syndrome among US adults NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes Care.* 2011; 34;216-219.
112. Prada A.D., et al. Sex differences in the metabolic syndrome implications for cardiovascular health in women *Clinical Chemistry*, 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. Naditch-Bruce L., Perlino 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.